

Philips Respironics
Actualización de los resultados y
conclusiones de las pruebas de PE-PUR
disponibles hasta la fecha

Actualización: 24 de julio de 2023



Índice

I. Introducción.....3

Tabla 1: Resumen de los resultados de las pruebas de los dispositivos que contienen únicamente espuma tipo A.....4

Tabla 2: Resumen de los resultados de las pruebas de los dispositivos que contienen espuma tipo B.^.....5

II. Métodos de prueba7

II.A. Pruebas de compuestos orgánicos volátiles (COV) y material particulado (MP) a nivel de dispositivo.....7

II.B. Pruebas a nivel de espuma y nivel de dispositivo adicional9

III. Antecedentes – PE-PUR COV y degradación de la espuma10

IV. Limitaciones generales de las pruebas consideradas durante las evaluaciones de riesgos .12

V. Dispositivos que contienen solo espuma tipo A - Estado de prueba y resultados por plataforma15

V.A. Dispositivos DreamStation de primera generación15

Tabla 3: Inspección visual de dispositivos DreamStation de primera generación de Estados Unidos y Canadá 19

Tabla 4: Análisis adicional de la prevalencia de degradación de dispositivos DreamStation de primera generación de Estados Unidos y Canadá19

V.B. DreamStation Go20

V.C. System One.....21

VI. Dispositivos que contienen espuma tipo B – estado de prueba y resultados por plataforma21

VI.A. Trilogy 100/20021

VI.B. BiPAP Serie A y OmniLab20

VII. Análisis clínico independiente: Dispositivos CPAP de Philips Respironics no asociados con un aumento de riesgo de cáncer22

Tabla 5: Lista de resultados de pruebas para plataformas DreamStation de primera generación (espuma tipo A)24

Tabla 6: Lista de resultados de pruebas para plataformas DreamStation Go (espuma tipo A) .33

Tabla 7: Lista de resultados de pruebas para plataformas System One37

Tabla 8. Lista de resultados de pruebas para Trilogy 100/200.....41

Tabla 9. Lista de resultados de pruebas para BiPAP A30/A40/V30 y OmniLab.....43

Tabla 10: Acrónimos y abreviaturas47



Actualización sobre el programa de pruebas e investigación con respecto a la notificación de retiro de junio de 2021/aviso de seguridad de campo* para dispositivos CPAP, BiPAP y ventiladores mecánicos específicos

I. Introducción

El 14 de junio de 2021, Philips Respironics, [inició una notificación de retiro voluntario del mercado/aviso de seguridad de campo*](#) para determinados productos de cuidados respiratorios y del sueño con el fin de abordar los posibles riesgos para la salud relacionados con la espuma insonorizante de poliuretano con base de poliéster (PE-PUR) de estos dispositivos. Los 18 productos CPAP, BiPAP y ventilador mecánico afectado se pueden agrupar en cinco plataformas de dispositivos por su diseño de trayectoria de aire, como se establece en **Tablas 1 y 2**, que también identifica el tipo de espuma (espuma tipo A o tipo B) para cada dispositivo.

En el momento en que se emitió la notificación de retiro/aviso de seguridad de campo*, Philips Respironics se basó en un conjunto de datos limitado inicial y en una evaluación de riesgos toxicológicos, que comprendía:

- Quejas que alegan degradación de la espuma y partículas;
- Experimentos de laboratorio iniciales y limitados sobre la espuma tipo A;
- Mediciones de compuestos orgánicos volátiles (COV) en dispositivos CPAP DreamStation nuevos;
- Evaluación limitada ISO 10993 de espuma SystemOne usada y desgastada en laboratorio (consulte la **Sección II** para obtener una descripción de las condiciones de uso y desgastado en laboratorio).

Posteriormente, los resultados se extrapolaron a todos los tipos de dispositivos y, por precaución, se consideró el **peor de los casos razonables**. En ese momento, Philips Respironics no podía excluir posibles efectos cancerígenos con el conjunto de datos limitado que estaba disponible. Philips Respironics no tenía datos concluyentes que indicaran que la exposición a las partículas o los productos químicos emitidos provocaría cáncer.

Desde entonces, junto con cinco laboratorios de pruebas independientes y certificados de EE.UU. y Europa y otros expertos cualificados de terceros, Philips Respironics ha estado llevando a cabo un exhaustivo programa de pruebas e investigación sobre la espuma PE-PUR para evaluar y delimitar mejor los posibles riesgos para la salud de los pacientes relacionados con la posible emisión de partículas procedentes de la espuma degradada y los COV. Esto también incluye una revisión y reevaluación en profundidad de los datos y las evaluaciones de riesgos toxicológicos antes de junio de 2021.

El objetivo de esta actualización de Philips Respironics es proporcionar a los profesionales sanitarios, los pacientes y otras partes interesadas información actualizada sobre los resultados de las pruebas y las conclusiones confirmadas por terceros hasta la fecha sobre los resultados y hallazgos de las pruebas de COV, partículas (MP) y otras pruebas de la espuma de PE-PUR utilizada en los dispositivos retirados, de modo que los profesionales sanitarios dispongan de información adicional para tomar decisiones informadas sobre el riesgo de seguir utilizando los productos retirados. Los resúmenes de los resultados de las pruebas y las conclusiones confirmadas por terceros disponibles para las cinco plataformas de dispositivos se proporcionan en **Tablas 1 y 2** a continuación, agrupados por dispositivos que contienen solo espuma PE-PUR Tipo A (**Tabla 1**: DreamStation, DreamStation Go y System One de primera generación) o dispositivos que contienen espuma PE-PUR Tipo B (**Tabla 2**: Trilogy 100/200, Serie A).



Tabla 1. Resumen de los resultados de las pruebas de los dispositivos que contienen únicamente espuma tipo A.

Dispositivos agrupados por diseño de la ruta de aire del dispositivo	Tipo de espuma PE- PUR	Porcentaje de dispositivos retirados registrados	Evaluación a nivel de dispositivo		Evaluación a nivel de espuma	Conclusiones sobre el riesgo de terceros	Resultados subyacentes
			Riesgos de COV: # de dispositivos / espumas	Riesgos de exposición a partículas: # de dispositivos/espumas	Análisis de riesgos de partículas		
DreamStation (DS1) DreamStation CPAP, BiPAP, Auto CPAP DreamStation ASV DreamStation ST, AVAPS E30	A*	68%	Nuevo - 20 dispositivos Usado - 21 dispositivos Desgastado en laboratorio - 33 dispositivos Tratado con ozono - 9 dispositivos	Nuevo - 63 dispositivos Usado - 96 dispositivos Desgastado en laboratorio - 24 dispositivos Tratado con ozono - 28 dispositivos	Las pruebas de nivel de espuma son aplicables a todos los dispositivos que contienen espuma tipo A y se consideraron en las evaluaciones de riesgos generales para cada una de las tres plataformas de dispositivos que contienen solo espuma tipo A.	Es poco probable que la posible exposición del paciente a partículas de espuma y COV de la espuma tipo A dentro de la vía del gas respirable de DreamStation, DreamStation Go y System One de primera generación resulte en un daño apreciable a la salud de los pacientes.	Sección V.A.; Tabla 5
DreamStation Go (DS Go) DreamStation Go CPAP, APAP, Auto CPAP	A*	1%	Nuevo - 4 dispositivos Desgastado en laboratorio - 3 dispositivos	New - 8 dispositivos Desgastado en laboratorio - 6 dispositivos	<u>Caracterización química y evaluación del riesgo toxicológico según ISO 10993-18 e ISO 10993-17</u>		Sección V.B.; Tabla 6
System One System One Serie 60s System One Serie 50 System One ASV4 Serie C ASV Serie C S/T, AVAPS System One (Serie Q) REMstar SE Auto	A*	26%	Nuevo - 7 dispositivos Usado - 7 dispositivos Desgastado en laboratorio - 20 dispositivos Tratado con ozono - 5 dispositivos	New - 7 dispositivos Used - 7 dispositivos Desgastado en laboratorio - 20 dispositivos Tratado con ozono - 5 dispositivos	Nuevo, Usado (espuma de 7 dispositivos), Desgastado en laboratorio <u>Genotoxicidad, citotoxicidad, sensibilización e irritación según ISO 10993-3, ISO 10993-5 e ISO 10993-10</u>		Sección V.C.; Tabla 7
Dorma 400, 500 CPAP, CPAP automático (no comercializado en EE.UU.)					Nuevo, Desgastado en laboratorio		

*La cantidad total de espuma en los dispositivos varía de 1 g a 10 g, según el diseño y la configuración de la trayectoria aérea del dispositivo. Los dispositivos dentro de cada plataforma comparten el mismo diseño y configuración de la trayectoria aérea, incluida la cantidad de espuma presente.

La espuma de 7 dispositivos DS1 usados diferentes se caracterizó químicamente según ISO 10993-18 y -17 e incluyó espuma representativa de una gama de estados de degradación visual.



Tabla 2: Resumen de los resultados de las pruebas para dispositivos que contienen espuma tipo B.^

Dispositivos agrupados por diseño de trayectoria de aire del dispositivo	PE-PUR Tipo de espuma	Porcentaje de registrados retirados Dispositivos	Evaluación a nivel de dispositivo		Evaluación del nivel de espuma	Riesgo de terceros Conclusiones	Subyacente Resultados
			Riesgos de COV: # de dispositivos / espumas	Riesgos de exposición a partículas: # de dispositivos/espumas	Análisis de riesgos de partículas		
Trilogy 100/200							
Trilogy 100							
Trilogy 200							
Garbin Plus, Aeris, Ventilador LifeVent (no comercializado en EE.UU.)	B*	3%	Nuevo – 63 dispositivos	Nuevo – 9 dispositivos Envejecidos en laboratorio – 12 dispositivos	Las pruebas de nivel de espuma son aplicables a todos los dispositivos que contienen espuma tipo B y se considerarán en las evaluaciones de riesgos generales para cada plataforma de dispositivo que contenga espuma tipo B.	No hay conclusión sobre el riesgo general disponible en este momento.	Sección VI.A.; Tabla 8
A-Series							
Ventilador automático BiPAP V30 de la serie A BiPAP Híbrido Serie A OmniLab Advanced Plus	A*	2%	Nuevo – 2 dispositivos Usado – 3 dispositivos	Nuevos – 7 dispositivos Desgastados en laboratorio – 21 dispositivos	<u>Genotoxicidad, citotoxicidad, sensibilización e irritación según ISO 10993-3, ISO 10993-5 e ISO 10993-10</u> Nuevo, Desgastados en laboratorio	No hay conclusión sobre el riesgo general disponible en este momento.	Sección VI.B.; Tabla 9
A30 (no comercializado en los EE. UU.)	Y						
Bipap A30 de la Serie A (no comercializado en Estados Unidos) A-Series BiPAP A40 (no comercializado en EE.UU.)	B*						

^Las diferencias conocidas entre las espumas Tipo A y Tipo B son que la espuma Tipo B se puede usar con un adhesivo acrílico sensible a la presión, tiene una densidad más baja, tiene un grosor diferente y también contiene un aditivo para reducir la inflamabilidad potencial.

*La cantidad total de espuma en los dispositivos varía aproximadamente entre 3 g y 7 g, dependiendo del diseño y la configuración de la vía aérea del dispositivo. Los dispositivos dentro de cada plataforma comparten el mismo diseño y configuración de la trayectoria aérea, incluida la cantidad de espuma presente.



Como se describe en **Tabla 1** anterior y se hace referencia en los resultados de las pruebas a continuación, las evaluaciones exhaustivas de riesgos de terceros han concluido que es poco probable que la exposición potencial del paciente a partículas de espuma y COV de espuma tipo A dentro de la vía de gas respirable de primera generación de plataformas de dispositivos DreamStation, DreamStation Go y System One resulte en un daño apreciable a la salud de los pacientes. Estas evaluaciones de riesgos caracterizaron los productos químicos presentes en la espuma degradada e incluyeron supuestos de exposición conservadores, incluyendo que toda la espuma Tipo A en un dispositivo (es decir, el 100% de la espuma en el dispositivo) podría degradarse severamente, emitirse desde el dispositivo y llegar a un paciente. Estos supuestos son conservadores y protectores, ya que los datos de inspección visual han indicado que la prevalencia de una degradación / reducción significativa del volumen de espuma visual es limitada (Ver **Sección V.A. y V.C.**).

Con respecto a las plataformas de dispositivos que contienen espuma PE-PUR Tipo B (Trilogy 100/200 y Serie A), las pruebas están en curso y aún no se dispone de evaluaciones exhaustivas de riesgos de terceros.

Philips Respironics le ha proporcionado estos datos a la FDA y a otras autoridades competentes. **La FDA aún está considerando los datos y los análisis que ha proporcionado Philips Respironics y puede llegar a una conclusión diferente.**

Philips Respironics mantiene su pleno compromiso de abordar todos los dispositivos afectados por la notificación de retiro del mercado/aviso de seguridad de campo* y continúa trabajando con las autoridades competentes pertinentes para optimizar aún más el plan de remediación.

Philips Respironics sigue aconsejando a los pacientes que usan dispositivos CPAP/BiPAP afectados que se comuniquen con su médico o proveedor de atención médica para decidir sobre un tratamiento adecuado para su condición, que puede incluir dejar de usar su dispositivo, seguir usando su dispositivo afectado, usar otro dispositivo similar que no sea parte del retiro o usar tratamientos alternativos para la apnea del sueño. Además, se recomienda a los pacientes que sigan las instrucciones de Philips Respironics y las pautas de limpieza y reemplazo recomendadas para el dispositivo y los accesorios de CPAP. Los productos de limpieza con ozono y luz UV no son métodos de limpieza aprobados actualmente para dispositivos o mascarillas para la apnea del sueño y no deben usarse.

Philips Respironics también sigue recomendando a los usuarios de dispositivos de ventiladores mecánicos que se comuniquen con sus proveedores de atención médica antes de realizar cambios en su terapia.

Para obtener más información sobre la notificación de retiro/aviso de seguridad de campo*, así como las instrucciones para clientes, pacientes y médicos, las partes afectadas pueden ponerse en contacto con su representante local de Philips o visitar el sitio [https://www.usa.philips.com/healthcare/e/sleep/communications/src- actualizado](https://www.usa.philips.com/healthcare/e/sleep/communications/src-actualizado).

Notificación de retiro voluntario en Estados Unidos/aviso de seguridad de campo fuera de Estados Unidos.



II. Métodos de prueba

Los resultados y conclusiones de las pruebas hasta la fecha se agrupan por diseño de la trayectoria aérea del dispositivo en cinco plataformas de dispositivos (ver **Tablas 5-9**). Dentro de cada tipo de dispositivo, se realizaron pruebas en una de las tres categorías de dispositivos/espuma de PE-PUR.

- **Nuevos:** dispositivos limpios/espuma probados después de la fabricación, antes del uso en los pacientes;
- **Uso:** Dispositivos/espuma probados después de su uso por parte de pacientes (los años de uso, factores ambientales y condiciones de los dispositivos varían) Se probaron dispositivos usados con distintos niveles de degradación;
- **Desgastados en laboratorio:** los dispositivos y la espuma se someten a prueba después de la exposición a temperatura y humedad significativamente elevadas (p. ej., 90 °C y 95% de humedad relativa) para inducir intencionalmente la degradación hidrolítica de la espuma PE-PUR.

Se realizan evaluaciones visuales en los dispositivos usados y desgastados en laboratorio para evaluar la presencia de degradación visual en la espuma. Las inspecciones visuales son de naturaleza cualitativa y no contribuyeron a los cálculos cuantitativos de evaluación de riesgos descritos para DreamStation de primera generación (**Tabla 5, Fila 24**), DreamStation Go (**Tabla 6, Fila 11**) o System One (**Tabla 7, Fila 13**) plataformas.

Además de la evaluación visual, generalmente se pueden describir tres categorías de pruebas para evaluar el riesgo potencial del paciente: (A) ensayos de COV para identificar y cuantificar los compuestos orgánicos que pueden inhalarse durante el uso del dispositivo, (B) ensayos de partículas en suspensión (MP) para determinar las concentraciones de partículas en suspensión en el aire en relación con los riesgos de inhalación y los umbrales de salud establecidos, y (C) ensayos físicos, químicos y biológicos adicionales relacionados con los riesgos para los pacientes si éstos estuvieran en contacto con material de espuma de PE-PUR. Estas categorías se describen con mayor detalle a continuación.

Las evaluaciones de riesgos en dispositivos que contienen solo espuma tipo A (plataformas de dispositivos DreamStation, DreamStation Go y System One de primera generación) están completas. Las evaluaciones de riesgos de los dispositivos que contienen espuma tipo B siguen en curso. Al igual que las evaluaciones completadas en dispositivos que contienen espuma tipo A, los resultados de las pruebas en dispositivos que contienen espuma tipo B se evaluarán para evaluar los posibles riesgos toxicológicos agudos y crónicos relacionados con la salud del paciente. A medida que se disponga de nuevos resultados/análisis de pruebas finalizados, Philips Respironics actualizará este resumen.

II.A. **Pruebas de compuestos orgánicos volátiles (COV) y material particulado (MP) a nivel de dispositivo**

Ensayo de COV según la norma ISO 18562-3:2017 (Evaluación de la biocompatibilidad de las vías respiratorias gaseosas en aplicaciones sanitarias: – Parte 3: ensayos para emisiones de compuestos orgánicos volátiles) en los productos que contienen espuma de PE-PUR para (1) cuantificar las emisiones de COV de los dispositivos y (2) evaluar el riesgo toxicológico asociado con la exposición a las concentraciones cuantificadas de esos COV. Esta prueba se hace en todo el dispositivo, no solo en el componente de espuma de PE-PUR. El propósito de esta prueba es determinar si es probable que un COV detectado y cuantificado esté asociado con un riesgo toxicológico basado en la exposición durante el uso del producto. Para cada compuesto detectado y cuantificado, se determina una estimación del caso más desfavorable por la exposición diaria y se compara con una ingesta tolerable, que es la cantidad total de un compuesto que se considera que no tiene daños considerables para la salud. Esta comparación se presenta como un factor de margen de seguridad (MOS) con un valor de MOS superior a 1,0, lo que indica que



la estimación del peor caso del compuesto está por debajo de la ingesta tolerable del compuesto y, por lo tanto, no sugiere ningún daño apreciable para la salud.

Se hicieron **pruebas de MP** según ISO 18562-2:2017 (evaluación de biocompatibilidad de las vías de gas respiratorio en aplicaciones sanitarias – Parte 2: pruebas de emisiones de material particulado) en los productos que contienen espuma de PE-PUR para (1) cuantificar el material particulado emitido por los dispositivos y (2) evaluar si la concentración detectada es inferior a los límites establecidos en la norma. Esta prueba se hace en todo el dispositivo, no solo en el componente de espuma de PE-PUR. Específicamente, la norma ISO 18562-2 define límites para partículas en el aire de tamaños menores o iguales a 2,5 µm de diámetro (denominadas MP_{2,5} con un límite de 12 µg/m³) y aquellas menores o iguales a 10 µm de diámetro (denominadas MP₁₀ con un límite de 150 µg/m³). Como se describe en la norma ISO 18562-2, estos límites se toman de los Estándares Nacionales de Calidad del Aire Ambiente de la EPA de Estados Unidos (40 § CFR Parte 50). Las partículas de más de 10 µm de diámetro no se evalúan en las pruebas ISO 18562-2 (consultar la **Sección IV, Limitaciones generales de las pruebas** para obtener más detalles).

La norma ISO 18562 se estableció en 2017 y fue aceptada por la FDA en 2018 para evaluar los COV y las partículas respirables de las vías de gas respirable en aplicaciones de atención médica. Sin embargo, las evaluaciones ISO 18562 sobre nuevos dispositivos no protegen de los posibles procesos de degradación que pueden dar lugar a emisiones latentes de COV y MP respirables en la fase de vida del producto. Por lo tanto, además de los protocolos ISO 18562, Philips Respironics también contrató a laboratorios externos para realizar más pruebas y análisis utilizando suposiciones conservadoras sobre espuma usada y desgastada en laboratorio según la norma ISO 10993-1: 2018 y EE.UU [Guía de la FDA \(2020\)](#) para abordar los procesos de degradación y el riesgo.

Para evaluar el riesgo para la salud de los productos de degradación que pueden resultar de los diferentes grados de degradación (es decir, las emisiones de COV y MP durante el proceso de degradación), se realizaron pruebas en dispositivos usados con diferentes cantidades de uso por parte de los pacientes y se observó una degradación visual/reducción del volumen de la espuma, y en espuma desgastada en laboratorio que se ha degradado intencionadamente en diferentes grados. Al realizar estas pruebas y análisis, se pueden capturar múltiples puntos de datos de exposición potencial del paciente como una función de la degradación del dispositivo para estimar si puede existir un riesgo para la salud del paciente durante el proceso de degradación.

La norma ISO 18562-2 no caracteriza las sustancias químicas potencialmente presentes en las partículas degradadas y, por lo tanto, los umbrales de esta norma pueden no estar necesariamente correlacionados con la toxicidad de las partículas de PE-PUR degradado. Como tal, la caracterización química y la caracterización del riesgo toxicológico de la espuma degradada de PE-PUR Tipo A se realizó de acuerdo con las normas ISO 10993-18 e ISO 10993-17. Estas evaluaciones pueden proporcionar datos sobre productos de degradación únicos de interés, así como también determinar el riesgo toxicológico de esos productos en los niveles presentes en la espuma degradada. Estas evaluaciones están completas para plataformas de dispositivos que contienen solo espuma PE-PUR Tipo A (es decir, DreamStation, DreamStation Go y System One de primera generación), pero se están realizando evaluaciones adicionales para plataformas de dispositivos que contienen espuma PE-PUR Tipo B (es decir, Trilogía 100/200 y Serie A).

Finalmente, las pruebas ISO 18562-2 de dispositivos cuantifican la concentración de partículas respirables, es decir, para el rango de tamaño específico de 0.2 a 10 µm de diámetro, en un punto discreto en el tiempo. Para el análisis de partículas no respirables más grandes que pueden ser emitidas por el dispositivo (es decir, partículas de espuma PE-PUR de >10 µm), las evaluaciones de riesgos se basan en pruebas personalizadas y la aplicación de supuestos conservadores. Las pruebas personalizadas incluyeron la recolección de partículas en un filtro durante la prueba ISO 18562-2 para identificar si había partículas de PE-PUR presentes (consulte la **Tabla 5, Filas**



16 y 17). Para suposiciones conservadoras, una evaluación de riesgos completada sobre la espuma tipo A incluyó la suposición de que toda la espuma en el dispositivo podría degradarse y contactar al paciente. Se sabe que esta suposición es conservadora, ya que según la inspección visual de 60.847 dispositivos DreamStation de primera generación, solo una cantidad limitada (2%) tenía una reducción de volumen y degradación visual de la espuma significativa, y la espuma todavía estaba presente en todos esos dispositivos (consulte la **Sección V.A.1**). De manera similar, una inspección de 2.923 dispositivos usados del Sistema Uno identificó una degradación / reducción significativa del volumen de espuma visual en un número limitado de dispositivos (8%), con la mayoría de la espuma presente incluso en aquellos dispositivos con degradación visual significativa de espuma / reducción de volumen (Ver **Sección V.C.**).

II.B. Pruebas a nivel de espuma y a nivel de dispositivo adicional

Se han realizado/se están realizando pruebas adicionales de conformidad con la norma ISO 10993 (Evaluación biológica de productos sanitarios) para facilitar una evaluación del riesgo toxicológico. Esta prueba incluye: *evaluación en vitro* (es decir, pruebas realizadas en un tubo de ensayo, plato, etc. fuera del cuerpo), *in vivo* evaluación (es decir, pruebas en animales) y caracterización química (es decir, qué productos químicos pueden potencialmente extraer o lixiviar de la espuma y tener contacto directo con tejidos y / o fluidos corporales) de espuma de PE-PUR nueva, desgastada en laboratorio y / o usada. En estas pruebas, el material de espuma de PE-PUR se prueba directamente de conformidad con las normas ISO 10993, a diferencia de las pruebas de conformidad con las normas ISO 18562, que se hacen en todo el dispositivo. Los resultados disponibles hasta la fecha se presentan en las Tablas siguientes.

Como se describe en **Sección IV**, Limitaciones generales de las pruebas, pueden existir diferencias en la forma en que la espuma de PE-PUR desgastada en laboratorio se degrada en comparación con la espuma usada durante el uso de por vida del dispositivo, y estas diferencias se consideraron en las evaluaciones de riesgos toxicológicos realizadas hasta la fecha. Si bien las evaluaciones de riesgos están completas para la espuma PE-PUR Tipo A, aún se están realizando o planeando pruebas adicionales para la espuma Tipo B, incluidas las pruebas con espuma nueva, desgastada en laboratorio y usada; y pruebas a nivel de dispositivo para dispositivos Trilogy 100/200 y OmniLab/A-Series.

Las evaluaciones *In vitro* e *in vivo* se llevan a cabo de acuerdo con la norma ISO 10993 Evaluación biológica de dispositivos médicos Parte 3: Ensayos de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción, Parte 5: Pruebas para *citotoxicidad* in vitro, y Parte 10: Pruebas de irritación y sensibilización cutánea. Estas pruebas se evalúan según los criterios de aceptación *a priori* para determinar si la espuma de PE-PUR ha "pasado" la prueba. Según ISO 10993, una prueba no aprobada desencadena una evaluación de seguimiento requerida que incluye la identificación de posibles factores de confusión y la caracterización química y la evaluación del riesgo toxicológico según ISO 10993 Parte 17: Establecimiento de límites admisibles para las sustancias lixiviables, y Parte 18: Caracterización química de materiales de dispositivos médicos dentro de un proceso de gestión de riesgos.

Se hará una evaluación química de la espuma de PE-PUR nueva, usada y con desgaste en laboratorio mediante la identificación y cuantificación de los productos químicos que pueden extraerse o lixivarse de la espuma de PE-PUR. La estimación del peor caso de exposición diaria se basó en experimentos para evaluar la cantidad de espuma de PE-PUR de tipo A que puede emitirse potencialmente del dispositivo y entrar en contacto con el paciente. A continuación, se llevó a cabo una evaluación del riesgo toxicológico de las sustancias químicas extraídas o lixivadas de conformidad con la norma ISO 10993 Evaluación biológica de productos sanitarios, parte 17: Establecimiento de límites admisibles para las sustancias lixiviables, y Parte 18: Caracterización química de materiales de dispositivos médicos dentro de un proceso de gestión de riesgos. Para cada compuesto cuantificado extraído o lixiviado de la espuma PE-PUR tipo A, se determinó la estimación del peor caso de la exposición diaria y se comparó con una ingesta tolerable, que es la



cantidad total de un compuesto que se considera que no causa daños apreciables para la salud. Esta comparación se presentó como un factor de Margen de Seguridad (MOS) con un valor MOS superior a 1,0, lo que indica que la estimación del peor caso del compuesto estaba por debajo de la ingesta tolerable del compuesto y, por lo tanto, no sugiere ningún daño apreciable para la salud. Se ha completado una evaluación química y una evaluación del riesgo toxicológico de terceros para la espuma tipo A en dispositivos DreamStation (DS1) de primera generación (consulte **Tabla 5, fila 24**), dispositivos DreamStation Go (consulte **Tabla 6, Fila 11**) y dispositivos System One (consulte **Tabla 7, Fila 13**), pero en curso para la espuma tipo B.

III. **Antecedentes: COV de PE-PUR y degradación de espuma**

Orígenes de los COV y las partículas

Al igual que la mayoría de los materiales plásticos, las espumas de PE-PUR pueden emitir compuestos orgánicos volátiles (COV) con perfiles de emisión característicos. Las tres fuentes posibles son [1-3]:

- COV asociados con el proceso de producción de la espuma PE-PUR. La emisión de COV típicamente decae en función del tiempo.
- La absorción de los COV por la espuma de su entorno y posterior emisión; La emisión de COV por absorción suele decaer en función del tiempo si la absorción no es persistente;
- Los COV como resultado de la degradación de la espuma; La emisión de COV puede ser persistente.

La degradación de la espuma también puede reducir el volumen de espuma y la formación de partículas.

Degradación de la espuma

La espuma de poliuretano de poliéster (PE-PUR) insonorizante es una espuma de celda abierta con un bloque de estructura de poliéster-poliol a base de dietilenglicol (DEG) y ácido adípico (AA) y un bloque de estructura de poliuretano basado en diisocianato de tolueno (TDI).

Las publicaciones [4] y los datos experimentales hasta la fecha sugieren que el mecanismo de degradación de la espuma de PE-PUR dentro de los dispositivos afectados -cuando los dispositivos se utilizan de acuerdo con las instrucciones- es la hidrólisis, principalmente de los grupos de ésteres en la espuma.

El producto de degradación hidrolítica de una unión de éster, como el que está presente en la espuma de PE-PUR (ver Figura 1), produce un oligómero que contiene alcohol y un oligómero que contiene ácido. La mayor degradación hidrolítica de la espuma de PE-PUR puede producir un dialcohol (específicamente DEG) y un diácido (específicamente ácido adípico (AA)). La publicación demuestra que esta reacción es autocatalítica, ya que el subproducto ácido de una unión de éster puede aumentar la tasa de hidrólisis, y generar una mayor degradación de las uniones de éster [4]. Además, los productos con degradación hidrolítica DEG y AA son higroscópicos (es decir, atraen agua).

El producto con degradación hidrolítica de la unión de uretano produce un oligómero que contiene diaminotolueno y una degradación hidrolítica mayor puede producir diaminotolueno (TDA).

El ozono es un oxidante fuerte. Las espumas de PE-PUR también son susceptibles a la oxidación, especialmente si contienen grupos éter [5], como es el caso de las espumas de tipo A y B.



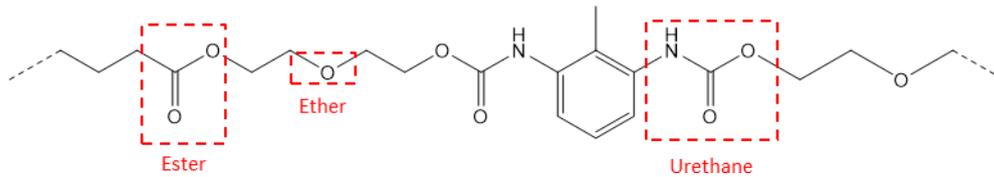


Figura 1. Estructura química del bloque de estructura principal de la espuma de PE-PUR (tipos A y B).

Referencias:

- [1] Lattuati-Derieux, A., Thao-Heu, S. & Lavédrine, B.; Assessment of the degradation of polyurethane foams after artificial and natural ageing by using pyrolysis-gas chromatography/mass spectrometry and headspace-solid phase microextraction-gas chromatography/mass spectrometry; *J. Chromatogr. A* 1218, 4498–4508 (2011).
- [2] Characterizing Polyurethane Foam as a Sink for or Source of Volatile Organic Compounds in Indoor Air; Zhao, D.; Little J.C.; and Cox, S.S.; *Journal of Environmental Engineering*. Volume 130 Issue 9 - Septiembre de 2004 (983 - 989).
- [3] Aldehyde Emissions from Flexible Molded Foam; Al-Rashid, J., Panitzch T., Su, J., Lal, G., and Adamczyk, A.; October 2015; American Chemistry Council Center for the Polyurethanes Industry (CPI) Technical Conference.
- [4] Szycher's handbook of Polyurethanes; Second edition; 2013 CRC Press; International Standard Book Number-13: 978-1-4398-6313-8.
- [5] Ozone Reactions with Aliphatic Ethers in CCl₄. Kinetics and Mechanism; Rakovsky, S.; Cherneva, D.; Deneva, M.; *International Journal of Chemical Kinetics*, 1995 (27); 153-165, 1995.

Degradación y cambios en el volumen

La densidad de la espuma de PE-PUR (0.06 g/ml para la espuma tipo A y 0.03 g/ml para la espuma tipo B) es baja, según la estructura de celda abierta de la espuma. A modo de comparación, la PE-PUR sólida tiene una densidad de aproximadamente 1 g/mL. La degradación de la espuma puede producir un colapso de la estructura de celda abierta y una reducción significativa del volumen del material. Por ejemplo, el volumen total de espuma tipo A en DreamStations de primera generación de aproximadamente 80 ml, teóricamente puede reducirse a aproximadamente 5 ml (una cucharadita) si la estructura de la celda abierta colapsa.

Productos de degradación de espuma

Como se analizó anteriormente, TDI, TDA, DEG y AA son productos de degradación potencial del material de PE-PUR, según el mecanismo de degradación (p. ej., debido a las altas temperaturas) y el nivel de degradación.

- No se ha detectado TDI como un COV, pero se detectó como un producto químico extraíble/lixiviable en la espuma tipo A. El análisis de seguimiento (consulte la **Tabla 5, Fila 23**) determinó que la detección de TDI como producto químico extraíble/lixiviable era un artefacto del método de detección (cromatografía de gases-espectrometría de masas, GC-MS), que requiere altas temperaturas para separar e identificar productos químicos. El TDI es un producto de degradación conocido a altas temperaturas, como las que se usan en GC-MS (por ejemplo, 210°C y más), y estas temperaturas están muy por encima de las condiciones de uso anticipadas de los dispositivos retirados. Sobre la base de esto, no se espera que TDI sea un producto de degradación bajo un uso normal (consistente con las instrucciones de uso) para los dispositivos retirados del mercado.
- El TDA no se ha detectado como un COV, pero se detectó como un producto químico extraíble/lixiviable en el extracto de espuma desgastada en laboratorio. Prueba de 7 dispositivos usados, incluidos dispositivos con

- degradación severa de la espuma, no detectó TDA en el extracto de espuma usado (Ver **Tabla 5, Fila 22**).
- Se detectó DEG como COV en múltiples pruebas y como un producto químico extraíble/lixiviable en espuma desgastada en laboratorio y usada.
 - No se ha detectado AA como un COV, pero se detectó como un producto químico extraíble/lixiviable en espuma desgastada en laboratorio y usada.

Si están presentes por encima de los umbrales toxicológicos determinados por las normas ISO 18562 e ISO 10993, los riesgos clave relacionados con la inhalación o ingestión de TDI, TDA, DEG o AA incluyen:

- TDI: sensibilización respiratoria e irritación, asma y carcinogenicidad;
- TDA: sensibilización cutánea, toxicidad hepática, toxicidad reproductiva, genotoxicidad y carcinogenicidad;
- DEG: toxicidad renal y toxicidad hepática;
- AA: irritación respiratoria.

Tenga en cuenta que para la espuma de tipo A, estos productos químicos no se han detectado en dispositivos usados a niveles que excedan los umbrales toxicológicos determinados por las normas ISO 18562 e ISO 10993, y se han completado evaluaciones de riesgos para dispositivos DreamStation de primera generación (consulte **Tabla 5, fila 24**), dispositivos DreamStation Go (consulte **Tabla 6, Fila 11**) y dispositivos System One (consulte **Tabla 7, Fila 13**). Para la espuma tipo B, se están realizando pruebas de dispositivos usados de acuerdo con las normas ISO 18562 e ISO 10993.

IV. Limitaciones generales de las pruebas consideradas durante las evaluaciones de riesgos

Se informa a los proveedores de atención médica y a los pacientes que existen ciertas limitaciones con respecto a los resultados actuales presentados y descritos con más detalle a continuación. Estas limitaciones se consideraron para las evaluaciones de riesgos toxicológicos de espuma tipo A y todavía se están considerando con pruebas y evaluaciones en curso y planificadas para espumas tipo B.

Por ejemplo, la norma ISO 18562 ofrece orientaciones para las pruebas de COV (ISO 18562-3) y MP (ISO 18562-2) de los dispositivos para el sueño y los cuidados respiratorios; sin embargo, entre las limitaciones que se tienen en cuenta se incluyen:

1. Es posible que las pruebas ISO 18562 predeterminadas en los dispositivos no capturen todos los procesos de degradación. Una vez que se produce la degradación, se trata de un proceso continuo a lo largo de la vida útil restante del dispositivo que podría generar COV y/o MP de espuma de PE-PUR. La prueba de un dispositivo según ISO 18562 solo captura una "instantánea" del rendimiento del dispositivo durante la degradación, y es posible que no se sepa si habrá concentraciones máximas de peligros (es decir, COV o partículas) con el tiempo o si la reacción de degradación se comportará de forma asintótica.
 - a. Como se discutió anteriormente en la **Sección II.A.**, Respironics ha considerado esta limitación y la está abordando mediante pruebas y análisis adicionales según la norma ISO 10993-1: 2018 y guía de la FDA de EE. UU. [FDA \(2020\)](#). Las pruebas se realizaron en dispositivos usados con diferentes cantidades de uso por parte del paciente y degradación visual observada de la espuma/reducción del volumen, y en espuma desgastada en laboratorio que se ha degradado intencionadamente en diferentes grados. Por lo tanto, se pueden capturar múltiples "instantáneas" de la posible exposición del paciente en función de la degradación del dispositivo para determinar si puede existir un riesgo para la salud del paciente durante el proceso de degradación. Pueden existir diferencias en cómo se degrada la espuma PE-PUR desgastada en laboratorio en comparación con la espuma usada durante el uso de por vida del dispositivo, y



estas diferencias se consideraron en las evaluaciones de riesgo toxicológico realizadas hasta la fecha.

2. Las pruebas ISO 18562-2 para dispositivos cuantifican la concentración de partículas respirables con base únicamente en su rango de tamaño (0,2 a 10 µm de diámetro), pero no miden partículas no respirables superiores a 10 µm.
 - a. Como se discutió anteriormente en **Sección II.A.**, Respironics ha considerado esta limitación y la está abordando mediante consultas con expertos externos en la materia, pruebas personalizadas y aplicación de suposiciones conservadoras, incluida la suposición de evaluaciones de riesgos de terceros completadas en dispositivos que contienen solo espuma tipo A de que toda la espuma en el dispositivo podría degradarse y contactar al paciente. Se sabe que esta suposición es conservadora, ya que la inspección visual hasta la fecha de 60.847 dispositivos DreamStation de primera generación ha identificado una cantidad limitada (2%) de reducción de volumen y degradación visual de la espuma, y la espuma todavía estaba presente en todos esos dispositivos (consulte la **Sección V.A.1**). De manera similar, una inspección de 2.923 dispositivos usados del Sistema Uno identificó una degradación / reducción significativa del volumen de espuma visual en un número limitado de dispositivos (8%), con la mayoría de la espuma presente incluso en aquellos dispositivos con degradación visual significativa de espuma / reducción de volumen (Ver **Sección V.C.**).
3. La norma ISO 18562-2 no caracteriza las sustancias químicas presentes en las partículas detectadas y, por lo tanto, los umbrales de esta norma (basados solo en el tamaño de las partículas) quizá no protejan necesariamente contra la toxicidad de las partículas de PE-PUR degradadas y sus compuestos asociados. Como tal, pasar una prueba ISO 18562-2 no indica "ningún riesgo para la salud" de las partículas de espuma de PE-PUR que se emiten desde el dispositivo.
 - a. Como se discutió anteriormente en la **Sección II.A.**, Respironics ha considerado esta limitación y la está abordando mediante la caracterización química y la caracterización del riesgo toxicológico de la espuma de PE-PUR de acuerdo con la norma ISO 10993-18 y -17 (por ejemplo, consulte la **Sección V.A.**). Este enfoque permite aplicar umbrales toxicológicos de protección para la evaluación de riesgos de los productos degradados de PE-PUR identificados y los componentes de formulación de espuma de PE-PUR.

Otras limitaciones consideradas en las evaluaciones de riesgos de terceros incluyen el número de dispositivos usados que han finalizado las pruebas. Por ejemplo, se seleccionaron 21 dispositivos DreamStation de primera generación usados para la prueba (consulte la **Tabla 5**) según los dispositivos que presentaban diversos grados de espuma PE-PUR visiblemente degradada y según la inspección visual hasta la fecha (consulte la **Sección V.A.**), los dispositivos con este nivel de degradación representan un pequeño porcentaje de los dispositivos en el mercado. Como se describió anteriormente, estas pruebas brindan una instantánea de la detección de COV en el momento de la prueba y es posible que no capturen cómo se comportan todos los dispositivos en el campo durante la vida útil del uso, información que se consideró durante la evaluación de riesgos asociada. Los COV medidos en estos dispositivos no sugirieron ningún daño apreciable a la salud, y en función de los diversos grados de degradación y uso de los dispositivos seleccionados para la prueba, entre otros factores, una evaluación de riesgos de terceros determinó que es poco probable que la exposición potencial a los COV de la espuma tipo A en los dispositivos DreamStation de primera generación resulte en un daño apreciable a la salud de los pacientes (**Tabla 5, Fila 24**). Los datos adicionales recopilados para DreamStation Go (**Tabla 6, Fila 11**) y System One (**Tabla 7, Fila 13**) respaldaron de manera similar una evaluación de riesgos de terceros de que es poco probable que la exposición a COV de espuma tipo A en estas plataformas de dispositivos resulte en un



daño apreciable a la salud en los pacientes. Se están realizando pruebas adicionales de dispositivos usados y dispositivos desgastados en laboratorio para plataformas de dispositivos que contienen espuma tipo B.

Las inspecciones visuales de los dispositivos incluyen la eliminación de la cubierta del dispositivo para ver la espuma, y estas inspecciones solo pueden identificar partículas visibles y no pueden medir la generación de COV ni cuantificar la pérdida de partículas. En consecuencia, las pruebas ISO 18562-2 y -3 se llevaron a cabo en dispositivos con y sin degradación visible para obtener datos de prueba en una variedad de posibles estados de degradación de la espuma. Las pruebas de dispositivos que tienen un rango de estados de degradación visibles brindan múltiples instantáneas pero, nuevamente, es posible que no capturen todos los grados potenciales de degradación en el campo durante la vida útil del uso. Por lo tanto, las evaluaciones de riesgos toxicológicos incluyeron suposiciones conservadoras para proteger todos los grados potenciales de degradación de la espuma usada.

Desgastado en laboratorio (temperatura y humedad elevadas) de la espuma se utiliza para inducir varios niveles de degradación de la espuma y se compara con los niveles de degradación de los dispositivos usados. El propósito y la ventaja del desgaste en laboratorio consiste en generar dispositivos con diferentes niveles de degradación en condiciones controladas sin contaminación del medioambiente. Todos los dispositivos con desgaste en laboratorio se utilizan para hacer pruebas que determinen el riesgo general para la salud asociado con ese nivel de degradación. Las condiciones de desgaste en laboratorio no pretenden ser predictivas de la tasa de degradación de la espuma observada en los dispositivos usados, pero son informativas para la evaluación del riesgo toxicológico, incluidas las caracterizaciones de peligro y la exposición. En particular, la inspección visual de los dispositivos DreamStation de primera generación usados no ha identificado una correlación directa con un mayor uso del dispositivo y una mayor degradación de la espuma.

Con respecto a las pruebas de citotoxicidad, sensibilización, irritación y genotoxicidad, estas pruebas se evalúan según *a priori* criterios de aceptación para determinar si la espuma de PE-PUR ha "pasado" la prueba, pero los resultados de una prueba individual no reflejan el riesgo general del paciente. Como se presenta a continuación en las **Secciones V.A. y VI.A.**, la espuma desgastada en laboratorio (espuma de tipo A y espuma de tipo B) no superó las pruebas de genotoxicidad en las condiciones de laboratorio del ensayo Ames, pero las implicaciones de este resultado sobre el riesgo general para la salud de los pacientes se evaluaron mediante pruebas adicionales (incluida la cantidad de espuma que puede entrar en contacto con un paciente en función del nivel de degradación) para la espuma de tipo A, mientras que las pruebas sobre el tipo B están en curso. Según ISO 10993, un resultado positivo de Ames activa una evaluación de seguimiento obligatoria que incluye la identificación de posibles factores de confusión y una evaluación del peso de la evidencia para determinar una conclusión confirmada sobre los riesgos potenciales para los pacientes bajo el uso esperado del dispositivo. Para la espuma tipo A, esta evaluación determinó que el TDA se producía en cantidades medibles como consecuencia del envejecimiento en laboratorio, lo que condujo a un resultado positivo de Ames; sin embargo, la espuma degradada de los dispositivos usados no contenía cantidades medibles de TDA, incluso cuando se observó una degradación severa en la espuma. De manera similar, la espuma desgastada en laboratorio también falló las pruebas de citotoxicidad (tipo A y B) e irritación cutánea (tipo A), pero nuevamente, al igual que las pruebas Ames y según el estándar ISO 10993, estos resultados no pueden ser independientes y requieren un análisis adicional. Para apoyar la evaluación de los riesgos de genotoxicidad, citotoxicidad e irritación, se realizó la caracterización química de la espuma PE-PUR, así como experimentos para evaluar la cantidad de espuma PE-PUR que potencialmente puede contactar al paciente, para dispositivos que contienen solo espuma tipo A, y están en curso para dispositivos que contienen espuma tipo B.

Sobre la base de estas limitaciones colectivas, Philips Respironics aconseja precaución al interpretar cualquier resultado de la prueba (aprobado o no apto) como reflejo del riesgo general del paciente, excepto cuando se indique en las evaluaciones generales de riesgos toxicológicos de terceros para la espuma tipo A en primera generación.



Plataformas de dispositivos DreamStation (consulte **Tabla 5, fila 24**), DreamStation Go (consulte **Tabla 6, Fila 11**) y System One (consulte **Tabla 7, Fila 13**).

V. Dispositivos que contienen solo espuma tipo A: estado de prueba y resultados por plataforma

Las conclusiones específicas con respecto a los resultados de las pruebas disponibles y las conclusiones confirmadas por terceros informadas hasta la fecha para dispositivos que contienen solo espuma tipo A se encuentran en **Tablas 5-7**, que están organizadas por plataforma de dispositivo. La **Tabla 10** enumera todos los acrónimos y abreviaturas.

La espuma tipo A se utiliza en múltiples plataformas de dispositivos como se indica en **Tabla 1 y 2**. Por lo tanto, las pruebas de espuma pueden ser aplicables a múltiples plataformas de dispositivos y se indican como tales en las tablas a continuación. A menos que se indique lo contrario en las tablas, todas las pruebas y conclusiones se hicieron en uno o más laboratorios externos certificados o fueron confirmadas por expertos externos calificados.

V.A. Dispositivos DreamStation de primera generación

Como se describe a continuación, se han realizado importantes pruebas y análisis de datos por parte de terceros desde que Philips Respironics inició la notificación de retiro/aviso de seguridad de campo el 14 de junio de 2021. Esto incluye una revisión de terceros de los datos de la notificación de retiro/aviso de seguridad de campo inicial que encontró que la caracterización analítica identificó erróneamente una sustancia química (la acetona se identificó erróneamente como dimetil diazeno) y caracterizó erróneamente otra [(fenol, 2,6-bis (1,1-dimetiletil)-4-(1-metilpropil))] como mutágeno y carcinógeno. Mediante la reevaluación de los datos, la evaluación de riesgos toxicológicos de terceros no encontró preocupación por el riesgo de efectos adversos para la salud en los pacientes (**Tabla 5, fila 4**). Por último, la expansión de las pruebas y las evaluaciones de riesgos toxicológicos en múltiples dispositivos con espuma nueva, usada y desgastada en laboratorio no han mostrado detección de dimetil diazeno ni daño apreciable para la salud para todos los COV detectados.

Evaluación del riesgo de compuestos orgánicos volátiles (COV)

En cuanto a los riesgos relacionados con los COV, las pruebas en **Tabla 5** muestran que para todos los dispositivos probados, no hubo riesgos toxicológicos identificados. Como se señaló en **Sección IV**, una prueba ISO 18562-3 individual puede no tener en cuenta todos los procesos de degradación; por lo tanto, la selección de pruebas incluyó dispositivos usados con diferentes años de uso y diversos grados de degradación visible. Concretamente, 6 de los 21 dispositivos usados presentaban una degradación visual significativa de la espuma/reducción del volumen, y los niveles de dietilenglicol (DEG), un producto de degradación conocido, medidos durante las pruebas eran generalmente mayores en los dispositivos con mayores grados de degradación visual de la espuma/reducción del volumen, lo que concuerda con el mecanismo de degradación del PE-PUR. Los niveles medidos de COV en estos dispositivos y todos los dispositivos probados hasta la fecha, incluido el DEG y todos los demás COV medidos, no se encontraban en niveles que presentaran un riesgo toxicológico para los pacientes. Por último, la inspección visual hasta la fecha de los dispositivos de Estados Unidos y Canadá incluyó un conjunto de datos de 60.847 dispositivos y un análisis adicional de 100.000 dispositivos (Consulte **Tabla 3 y Tabla 4**), que identificó la degradación del volumen de espuma visual en un número limitado de dispositivos (2%). Sobre la base de los datos colectivos, una evaluación de riesgos de terceros concluyó que es poco probable que la posible exposición del paciente a los COV de la espuma tipo A dentro de la vía de gas respirable de DreamStation de primera generación resulte en un daño apreciable a la salud de los pacientes.



Análisis de riesgo de partículas

Con respecto a los riesgos relacionados con la exposición a partículas respirables para los pacientes, las pruebas en **Tabla 5 (Filas 2, 5, 14-17, 19, 20, 21)** muestran que todos los dispositivos probados estaban por debajo de los límites permitidos de partículas respirables especificados en ISO 18562-2. Las emisiones de MP probadas de dispositivos usados con degradación (8 dispositivos) no fueron estadísticamente diferentes de las emisiones de MP de dispositivos usados sin degradación (67 dispositivos), lo que sugiere que la degradación no contribuyó a niveles elevados apreciables de partículas respirables en los dispositivos probados.

La limpieza de los dispositivos usados/devueltos se evaluó en función de una inspección visual del exterior del dispositivo. Para estos dispositivos, los recuentos medios de partículas en dispositivos clasificados como "sucios" fueron significativamente mayores que los clasificados como "limpios". Tenga en cuenta que la limpieza no se refiere a la degradación de la espuma. Esta es una evaluación visual en función de la presencia de materiales ambientales en la superficie externa del dispositivo, como la ubicación del filtro de entrada.

Con respecto a los riesgos relacionados con partículas más grandes ($> 10 \mu\text{m}$), se completó un análisis de terceros de los productos químicos presentes en la espuma degradada de 7 dispositivos usados diferentes, incluidos aquellos con degradación / reducción de volumen de espuma visual significativa, y se realizó una evaluación de riesgos que asumió conservadoramente que toda la espuma presente en un dispositivo podría contactar al paciente. Esa evaluación del riesgo por terceros concluyó que no había daños apreciables para la salud de los pacientes (consulte la **Tabla 5, fila 24**).

Exposición al ozono

Como se discutió anteriormente, los datos hasta la fecha para DreamStation de primera generación indican que los dispositivos con limpieza de ozono informada por el usuario tienen aproximadamente 14 (**Tabla 5, Fila 18**) a 17 (**Tabla 5, Fila 19**) veces más probabilidades de tener una degradación / reducción de volumen de espuma visible significativa en comparación con los dispositivos sin exposición al ozono informada por el usuario. Esta observación es consistente con pruebas de laboratorio, al comparar los resultados de pruebas de dispositivos DreamStation de primera generación sometidos a uso simulado con exposición a ciclos crecientes de limpieza con ozono, y aquellos sin exposición a la limpieza con ozono. Los dispositivos con limpieza de ozono presentaron una degradación visual de espuma cada vez más severa, y la degradación también fue detectable mediante cambios en el pH y la conductividad, la medición química directa (FTIR) y la emisión de COV relacionada con la degradación del glicol de dietileno (DEG), un producto de degradación de la espuma (**Tabla 5, Fila 21**). En comparación, los dispositivos expuestos a ciclos de uso simulados sin limpieza de ozono no presentaron degradación visual, no tuvieron cambios apreciables en el pH, la conductividad o la medición química directa (FTIR), y no tuvieron emisión de COV relacionada con la degradación de DEG. Después de 200 ciclos de limpieza de ozono (cada ciclo simula una noche de uso y luego limpieza de ozono), el DEG se volvió detectable como un COV en las pruebas ISO 18562-3, con la concentración más alta de DEG detectada después del mayor número de ciclos de limpieza de ozono probados (1300 ciclos). En comparación, no se detectó ningún DEG en los dispositivos expuestos a 1300 ciclos de uso simulados sin limpieza de ozono. Un riesgo toxicológico de COV de esta degradación inducida por el ozono determinó que la exposición a las emisiones de COV de los dispositivos DS1 evaluados tratados con ozono no sugiere un riesgo apreciable para la salud de los pacientes (**Tabla 5, Fila 21**).

En cuanto a los riesgos asociados con partículas respirables y no respirables, hasta la fecha se han realizado pruebas en dispositivos con exposición conocida al ozono. Por ejemplo, dos dispositivos DreamStation de primera generación usados con exposición al ozono informada por el usuario y tres dispositivos adicionales



Se incluyeron dispositivos usados con uso desconocido de ozono (Consulte **Tabla 5, Fila 22**) en las pruebas de extraíbles y lixiviables, que formaron la base para una evaluación del riesgo toxicológico de las partículas de espuma tipo A. Ese análisis colectivo de terceros concluyó que es poco probable que la exposición a partículas de espuma degradada tipo A en dispositivos DreamStation de primera generación provoque un daño apreciable para la salud de los pacientes.

Las pruebas de biocompatibilidad de espuma de PE-PUR (degradada) según la norma ISO 10993 son relevantes si las partículas de espuma (degradadas) pueden llegar potencialmente al paciente.

Nueva espuma (Tipo A) pasó las pruebas de irritación, sensibilización, Ames (genotoxicidad) y ensayo de linfoma de ratón (genotoxicidad) ISO 10993. Para la citotoxicidad, la espuma nueva pasó la prueba de difusión en agar y no superó la prueba de elución MEM. La diferencia en estos resultados de citotoxicidad se debe probablemente a los diferentes aspectos del procedimiento de ambas pruebas. En el caso de la difusión en agar, la muestra de espuma intacta se aplica directamente a la superficie del agar con el cultivo celular, mientras que para la elución MEM, la muestra de espuma se extrae en una solución MEM, y a continuación, solo se prueba el extracto de espuma en el cultivo celular. De acuerdo con el estándar de citotoxicidad ISO 10993, se realizó una evaluación adicional como se describe a continuación en la sección de caracterización química y evaluación de riesgos.

La espuma con (tipo A) desgaste en laboratorio no superó las pruebas de genotoxicidad de la norma ISO 10993 y, por lo tanto, se está llevando a cabo una evaluación del peso de la evidencia para proporcionar una conclusión confirmada sobre los riesgos potenciales para el paciente según el uso previsto. Una caracterización química preliminar no exhaustiva y una evaluación del riesgo toxicológico en espuma desgastada en laboratorio indicaron que todos los compuestos detectados tenían MOS > 1,0. Para apoyar la evaluación de riesgo toxicológica completa, se realizaron caracterizaciones químicas adicionales y experimentos para evaluar la probabilidad y la cantidad de espuma de PE-PUR degradada que potencialmente puede entrar en contacto con el paciente. La espuma con desgaste en laboratorio pasó la prueba de sensibilización cutánea ISO 10993 y no pasó la prueba de irritación cutánea ISO 10993. Según la norma de irritación ISO 10993, se realizó un análisis toxicológico adicional basado en el producto químico como se describe a continuación en la sección de caracterización química y evaluación de riesgos.

La espuma usada se caracterizó con espuma nueva y espuma desgastada en laboratorio como se describe a continuación en la sección de caracterización química y evaluación de riesgos. No se realizaron bioensayos ISO 10993-3 en espuma usada, ya que cada muestra de espuma contendría contaminación ambiental descontrolada, de modo que los resultados del bioensayo no podrían discriminar la degradación asociada con la espuma PE-PUR. Por último, la caracterización química de la espuma usada permite la discriminación de los compuestos asociados a la degradación de la espuma PE-PUR para la evaluación cuantitativa del riesgo toxicológico.

Caracterización química y evaluación de riesgos

Se realizó una caracterización química y una evaluación de riesgos adicionales según la norma ISO 10993, con base en los resultados descritos anteriormente. Una caracterización química de extraíbles y lixiviables según la norma ISO 10993-18: *La caracterización química de los materiales de los productos sanitarios dentro de un proceso de gestión de riesgos* fue realizada por un laboratorio externo para identificar y cuantificar las sustancias químicas que pueden extraerse de la espuma de PE-PUR (Tipo A) en caso de contacto con los pacientes. Específicamente, se analizó espuma de siete dispositivos DreamStation usados de primera generación con degradación de espuma visible, incluidos dos dispositivos con uso de ozono autoinformado. También se evaluaron espumas nuevas y desgastadas en laboratorio (2 semanas o 4 semanas de exposición a 90°C y 95% de RH). Una evaluación de riesgos según la norma ISO 10993-17: *El establecimiento de límites permitidos para sustancias lixiviables* fue realizado por un tercero calificado e incluyó la consideración de posibles



productos de degradación como TDI, TDA, DEG o AA detectados dentro de la espuma, y los riesgos potenciales asociados que incluyen, entre otros, sensibilización, irritación, asma, genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad hepática, toxicidad renal y toxicidad reproductiva.

Como la espuma degradada de PE-PUR tipo A se consideró potencialmente genotóxica (según las pruebas de bioensayo ISO 10933-3 de espuma envejecida en laboratorio), se requirió una evaluación de seguimiento gradual del peso de la evidencia según la norma ISO 10993-3, incluida una caracterización química y una evaluación cuantitativa del riesgo de carcinogenicidad de la espuma usada y desgastada en laboratorio. Por lo tanto, un experto externo evaluó el riesgo de carcinogenicidad para cada compuesto o grupo de compuestos estructuralmente similares asociados con la degradación de la espuma detectada en muestras de espuma usadas y desgastadas en laboratorio según las normas ISO 10993-17, -18 y la [FDA de los Estados Unidos \(2018\)](#), incluidas las consideraciones sobre compuestos exclusivos de las condiciones clínicas de uso frente al desgaste en el laboratorio. El experto externo concluyó que no había riesgo apreciable de carcinogenicidad en condiciones clínicas de uso.

La evaluación de riesgos asumió de forma conservadora la exposición del paciente a toda la espuma PE-PUR de tipo A degradada dentro del dispositivo; sin embargo, cabe señalar que la suposición de la exposición del paciente a toda la espuma PE-PUR degradada no está respaldada por las pruebas realizadas hasta la fecha en los dispositivos DreamStation de primera generación. Los resultados de esa prueba indican que se observa que tanto la emisión de partículas PE-PUR pequeñas (menos de 10 μm , consulte la **Tabla 5, Filas 1, 2, 5, 14-17, 20, 21**) como la de partículas más grandes (más de 10 μm , consulte la **Tabla 5, Filas 16, 17**) es mínima. Incluso con la suposición conservadora de exposición a toda la espuma PE-PUR tipo A degradada dentro del dispositivo, la evaluación de riesgos de terceros concluyó que es poco probable que la exposición a partículas de la espuma tipo A degradada en los dispositivos DreamStation provoque un daño apreciable para la salud en pacientes (**Tabla 5, Fila 24**).

Inspección visual de dispositivos usados/devueltos

Se hizo una evaluación visual de los dispositivos DreamStation de primera generación usados/devueltos como parte del proceso de reparación para determinar la prevalencia de degradación visible en la espuma de insonorización de PE-PUR y las partículas de espuma, así como otros hallazgos (p. ej., decoloración y otros desechos). Para esta inspección visual, el dispositivo se desmonta para permitir el acceso a la caja del soplador (donde se encuentra la espuma PE-PUR) y a otras partes del recorrido del aire del dispositivo. El ventilador también se retiró de la caja del ventilador para permitir una inspección visual completa. Además, se tomaron fotografías de la caja del ventilador, con y sin el ventilador, para evaluar si se producía alguna degradación visible y, en caso afirmativo, dónde se acumulaban las partículas de espuma dentro de la caja del ventilador.

Este proceso de inspección visual se hizo para 60 847 dispositivos devueltos hasta la fecha de E.E. U.U. y Canadá. Estos dispositivos incluían dispositivos en los que el usuario informó que no usaba limpieza con ozono, el usuario informó que usaba limpieza con ozono y dispositivos para los que se desconocía si se usaba limpieza con ozono (consulte la **Tabla 3**).



Tabla 3: Inspección visual de dispositivos DreamStation de primera generación de EE. UU. y Canadá

	# dispositivos inspeccionados	# Dispositivos con reducción de volumen y degradación visual de la espuma
No se utiliza la limpieza con ozono*	36,341	164
Uso de la limpieza con ozono*	11,309	777
Desconocido*	13,197	164
Total	60,847	1,105

*Autoinformado por el usuario

Como se muestra en la **Tabla 3** anterior, 1105 de los dispositivos mostraron una reducción de volumen y degradación visual de la espuma significativa, que corresponde a aproximadamente el 2% de los dispositivos inspeccionados. Los dispositivos para los cuales el usuario informó que usaban ozono tenían 14 veces más probabilidades de tener una reducción de volumen y degradación visual de la espuma (777 de 11.309 o 7%) que aquellos en los que el usuario no informó ningún uso de ozono (164 de 36.341 o 0,5%).

422 dispositivos de los 60.847 dispositivos inspeccionados estaban vinculados con una queja por degradación de la espuma. Sin embargo, solo 18 de los 422 (4 %) mostraron una reducción de volumen y degradación visual significativa de la espuma.

Un análisis adicional que utiliza un algoritmo para evaluar las imágenes recopiladas de espuma en una muestra aleatoria representativa de 100.000 dispositivos usados (se seleccionaron dispositivos con diferentes fechas de fabricación, y aproximadamente el 10% de los dispositivos eran del conjunto de datos original de 60.847 dispositivos) mostró que se identificaron 2011 dispositivos (~ 2%) con una degradación visual/ reducción de volumen significativas (Consulte **Tabla 4** a continuación). Mediante una comparación del uso de ozono entre estos dispositivos, se reveló que los dispositivos para los cuales el usuario informó el uso de ozono tenían aproximadamente 17 veces más probabilidades de tener una degradación visual/reducción significativa de la espuma (1368 de 14 971 o 9.1 %) que aquellos en los que el usuario informó que no había usado ozono (357 de 68 702 o 0.5 %).

Tabla 4: Análisis adicional de la prevalencia de degradación de dispositivos DreamStation de primera generación de Estados Unidos y Canadá

	# Dispositivos evaluados	# Dispositivos con reducción de volumen y degradación visual de la espuma
No se utiliza la limpieza con ozono*	68,702	357
Uso de la limpieza con ozono*	14,971	1,368
Desconocido*	16,327	286
Total	100,000	2,011

*Autoinformado por el usuario



Así, el análisis de ambos conjuntos de datos de Estados Unidos y Canadá (es decir, 60.847 dispositivos usados evaluados como parte del proceso de reparación, e imágenes de una muestra aleatoria representativa de 100.000 dispositivos usados evaluados por un algoritmo) respalda la conclusión de que el uso de ozono está asociado con una mayor prevalencia de degradación de espuma/reducción de volumen, a una tasa aproximada de 14-17 veces más probable que los dispositivos autoreportados sin uso de ozono.

La espuma de PE-PUR de tipo A, como la utilizada en los dispositivos DreamStation de primera generación, se vuelve higroscópica (es decir, absorbe la humedad) y pegajosa con la degradación, pierde un volumen significativo y aumenta la densidad a medida que la estructura pasa de ser una espuma a un material líquido viscoso, y puede acumularse en el recorrido del aire dentro del dispositivo: en la cavidad del soplador antes de entrar en el soplador y dentro del propio soplador.

Además, un análisis de 2469 dispositivos DreamStation de Europa encontró un dispositivo con una reducción de volumen/degradación visual significativa de la espuma (1 de 2469 o 0,04%), y un análisis de 1964 dispositivos DreamStation de Japón no encontró dispositivos con una reducción de volumen y degradación visual significativa de la espuma. Se hizo un análisis adicional de imágenes de una muestra aleatoria representativa de 152 000 dispositivos de Europa y 241 000 dispositivos de Japón con un algoritmo para identificar una degradación visual/reducción de volumen significativa. El algoritmo identificó un subconjunto de dispositivos de Europa y Japón con una potencial degradación visual/reducción de volumen significativas, y este subconjunto se inspeccionó en forma manual. Se observó que 17 dispositivos de los 152 000 (~0.01 %) de Europa y 3 dispositivos de los 241 000 (0.001 %) de Japón tenían una degradación visual/reducción de volumen significativas.

La acumulación observada de espuma degradada dentro del recorrido del aire en el interior del dispositivo sugiere que, incluso cuando se forman partículas de PE-PUR de tipo A por degradación, es probable que se acumulen y no sean expulsadas directamente por el dispositivo. Esto también se ve respaldado por los resultados de las mediciones de MP hasta la fecha, como se ha comentado anteriormente.

Como se señaló anteriormente, las bajas tasas de degradación visual observadas en los dispositivos DreamStation de primera generación usados/devueltos no fueron un factor utilizado en la evaluación de riesgos descrita anteriormente.

V.B. DreamStation Go

Las pruebas incluyen pruebas de COV y MP en todo el dispositivo que contiene espuma de reducción de sonido PE-PUR, y el tipo de espuma es el mismo que la del DreamStation de primera generación (tipo A).

Todos los dispositivos probados (4 nuevos y 3 con desgaste en laboratorio) pasaron las pruebas de COV y MP (Consulte **Tabla 6**). Una revisión de terceros concluyó que los resultados de las pruebas en los dispositivos DS1 y System One son aplicables a los dispositivos DS Go para determinar los riesgos para la salud de los pacientes debido al tratamiento con ozono y la degradación de la espuma tipo A, basándose en múltiples líneas de evidencia que incluyen, entre otras, el mismo uso previsto, los mismos parámetros operativos, el mismo tipo de espuma, los mismos productos de degradación de la espuma, menos espuma contenida en DS Go y la naturaleza conservadora y protectora de las pruebas y evaluaciones de riesgos realizadas.

Una evaluación de riesgos de terceros concluyó que es poco probable que la posible exposición del paciente a partículas de espuma y COV de espuma tipo A dentro de la vía de gas respirable de DreamStation Go resulte en un daño apreciable a la salud de los pacientes (Consulte **Tabla 6, Fila 11**).



V.C. System One

Las pruebas incluyen pruebas de COV y MP en todo el dispositivo que contiene espuma de reducción de sonido PE-PUR, y el tipo de espuma es el mismo que la del DreamStation de primera generación (tipo A).

Todos los dispositivos probados (7 nuevos, 20 desgastados en laboratorio, 7 usados, 5 tratados con ozono) pasaron las pruebas de COV y MP (consulte **Tabla 7**). De manera similar a las pruebas de los dispositivos DreamStation de primera generación, se detectó DEG en dispositivos tratados con ozono. (**Tabla 7, fila 12**). Una evaluación de riesgo toxicológico de COV de los dispositivos System One expuestos a hasta 500 ciclos de limpieza de ozono determinó que la exposición a emisiones de COV, incluido DEG, de los dispositivos System One evaluados no sugiere un riesgo apreciable para la salud de los pacientes (**Tabla 7, Fila 12**).

Una inspección de 2923 dispositivos System One usados de Japón, India y Brasil identificó una degradación visual significativa de la espuma/reducción de volumen en un número limitado de dispositivos (8%), con la mayor parte de la espuma presente incluso en aquellos dispositivos con una degradación/reducción visual significativa de la espuma (Consulte **Tabla 7**).

Una evaluación de riesgos de terceros concluyó que es poco probable que la posible exposición del paciente a partículas de espuma y COV de espuma tipo A dentro de la vía de gas respirable del Sistema Uno resulte en un daño apreciable a la salud de los pacientes (Consulte **Tabla 7, Fila 13**).

VI. Dispositivos que contienen espuma tipo B: estado de las pruebas y resultados por plataforma

VI.A. Trilogy 100/200

Las pruebas incluyen pruebas de COV y MP en todo el dispositivo que contiene espuma insonorizante de PE-PUR, y la caracterización de materiales de investigación de la espuma. Trilogy 100/200 contiene espuma de PE-PUR tipo B.

Tres dispositivos New Trilogy probados según las normas disponibles antes de la aceptación de la norma ISO 18562 superaron las pruebas de COV y MP (**Tabla 8, Fila 1**). Además, seis dispositivos New Trilogy pasaron la ISO 18562-2 y tres pasaron las pruebas ISO 18562-3 (**Tabla 8, Fila 3**). Dispositivos que contienen espuma previamente desgastada en laboratorio durante 1 semana (3 dispositivos), 2 semanas (3 dispositivos), 3 semanas (3 dispositivos) o 4 semanas (3 dispositivos) a 80°C y 75% de HR pasaron las pruebas de MP ISO 18562-2 (**Tabla 8, Fila 8**). Se están realizando más pruebas en Trilogy.

Las pruebas de biocompatibilidad de espuma de PE-PUR (degradada) según la norma ISO 10993 son relevantes si las partículas de espuma (degradadas) pueden llegar potencialmente al paciente. Estas pruebas están en curso.

La espuma nueva (tipo B) pasó las pruebas de citotoxicidad, irritación y sensibilización de la norma ISO 10993. Las pruebas preliminares de materiales de espuma sugirieron que PE-PUR muestra una degradación medible ante la exposición a altas temperaturas y alta humedad. La nueva espuma no pasó la prueba de genotoxicidad ISO 10993 y, por lo tanto, se está llevando a cabo una evaluación del peso de la evidencia para proporcionar una conclusión confirmada sobre los riesgos potenciales para el paciente bajo el uso esperado. De manera similar a los análisis realizados para la espuma tipo A, se están realizando caracterizaciones químicas adicionales, además de experimentos para evaluar la probabilidad y la cantidad de espuma PE-PUR degradada que potencialmente puede llegar al paciente para respaldar la evaluación completa del riesgo toxicológico.

La espuma desgastada en laboratorio (Tipo B) no superó las pruebas de genotoxicidad ISO 10993 y, por lo tanto, se está realizando una evaluación de la evidencia para proporcionar una conclusión confirmada sobre los riesgos potenciales para



pacientes bajo el uso esperado. De manera similar a los análisis realizados para la espuma tipo A, se están realizando caracterizaciones químicas adicionales, además de experimentos para evaluar la probabilidad y la cantidad de espuma PE-PUR degradada que potencialmente puede llegar al paciente para respaldar la evaluación completa del riesgo toxicológico. La espuma desgastada en laboratorio pasó las pruebas de sensibilización cutánea ISO 10993 y las pruebas de irritación cutánea ISO 10993. La espuma desgastada en laboratorio no superó las pruebas de citotoxicidad ISO 10993. Según la norma ISO 10993 de citotoxicidad, se está llevando a cabo una evaluación adicional con una caracterización química y una evaluación de riesgos en curso.

VI.B. BiPAP Serie A y OmniLab

Las pruebas incluyen pruebas de COV y MP en todo el dispositivo que contiene espumas insonorizantes de PE-PUR. Cada dispositivo contiene espumas de los tipos A y B, una es la misma que la espuma PE-PUR de la DreamStation de primera generación (tipo A) y otra es la misma que la espuma PE-PUR de la Trilogy (tipo B).

Un nuevo dispositivo de la serie A pasó las pruebas de COV y MP, y seis pruebas adicionales de la serie A pasaron las pruebas de MP (**Tabla 9, fila 1**). Un nuevo dispositivo OmniLab (**Tabla 9, fila 6**) y tres dispositivos OmniLab usados (**Tabla 9, fila 15**) pasaron las pruebas ISO 18562-3 con todos los COV detectados con MOS >

1.0. Dispositivos de la serie A que contienen espuma previamente desgastados en laboratorio durante 11 días (3 dispositivos), 3 semanas (3 dispositivos), 4 semanas (3 dispositivos), 5 semanas (3 dispositivos), 6 semanas (3 dispositivos), 7 semanas (3 dispositivos) u 8 semanas (3 dispositivos) a 80°C y 75% de HR pasaron las pruebas de MP ISO 18562-2 (**Tabla 9, Fila 14**). Se están realizando más pruebas.

Consulte las pruebas de espuma (tipo A y tipo B) descritas anteriormente para DreamStation de primera generación y Trilogy 100/200. Todavía se están realizando más pruebas en espuma desgastada y usada en laboratorio.

VII. Análisis clínico independiente: Dispositivos CPAP de Philips Respironics no asociados con un aumento de riesgo de cáncer

Philips Respironics contrató a expertos científicos externos para realizar una [revisión bibliográfica sistemática independiente](#) de estudios epidemiológicos para evaluar si el uso de dispositivos de presión positiva continua o binivel en las vías respiratorias (PAP) se asoció con un mayor riesgo de cáncer en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS).

Es importante tener en cuenta que la AOS en sí misma puede aumentar el riesgo de cáncer, al igual que los factores de riesgo para la AOS, como el aumento de la edad, el tabaquismo y la obesidad. Por lo tanto, para minimizar la confusión por indicación, los estudios se limitaron a aquellos cuyo riesgo de cáncer se comparó entre pacientes con AOS con y sin uso de dispositivos de PAP. Además, se evaluó el rigor científico de los estudios, incluido el ajuste de los factores de riesgo relevantes que difieren entre estos grupos.

De acuerdo con las guías estándar para revisiones sistemáticas de la literatura, se realizó una búsqueda en PubMed, EE. La base de datos de literatura biomédica de la Biblioteca Nacional de Medicina, para identificar estudios en humanos, publicados hasta el 25 de enero de 2023, que compararan el riesgo de cánceres generales y específicos de sitio entre pacientes con AOS que utilizan o no dispositivos PAP. Después de excluir los estudios no humanos, los estudios de pacientes con AOS no tratados con terapia de PAP, los estudios que carecían de un grupo de comparación sin el uso del dispositivo de Papanicolaou y los artículos sin datos de investigación originales (p. ej., revisiones, comentarios y cartas), se identificaron 13 estudios epidemiológicos relevantes. Se evaluó el diseño, los métodos y los resultados de cada estudio en cuanto a su rigor científico



y riesgo de sesgo de acuerdo con consideraciones epidemiológicas estándar, así como también su relevancia para el tema de interés.

Con base en estos 13 estudios epidemiológicos, no se ha establecido un aumento estadístico en el riesgo de cáncer debido al uso de dispositivos PAP, incluidos los dispositivos PAP de Philips Respironics. Dos estudios rigurosos de terceros no mostraron diferencias estadísticas en el riesgo de cáncer entre los pacientes con AOS que usaron dispositivos PAP de Philips Respironics en comparación con otras marcas de dispositivos PAP. # Un tercer estudio riguroso no mostró diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de cáncer general o específico del sitio (próstata, colon, mama, pulmón u otros sitios) entre los pacientes con AOS con o sin adherencia a la terapia de PAP en general. Los diez estudios epidemiológicos restantes proporcionaron poca información adicional sobre esta cuestión, pero sus resultados no sugirieron un riesgo elevado de cáncer asociado con el uso de PAP para la AOS. Philips Respironics y los expertos externos seguirán supervisando los estudios publicados recientemente sobre este tema.

#Referencias:

Philips Respironics PAP devices versus other brands of PAP devices

Kendzerska T, Leung RS, Boulos MI, et al. An association between positive airway pressure device manufacturer and incident cancer? a secondary data analysis. Am J Respir Crit Care Med 2021;204:1484-1488.

Justeau G, Gerves-Pinquier C, Jouvenot M, et al. Cancer risk in adherent users of polyurethane foam-containing CPAP devices for sleep apnoea. Eur Respir J 2022;60:2200551.

OSA patients with or without adherence to PAP therapy in general.

Justeau G, Bailly S, Gervès-Pinquier C, et al. Cancer risk in patients with sleep apnoea following adherent 5-year CPAP therapy. Eur Respir J 2022.



Tabla 5: Lista de resultados de pruebas para plataformas DreamStation de primera generación (espuma tipo A)

Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional
Nuevos dispositivos					
1	Nuevo [Dispositivo Entero]	4	Evaluación de la calidad del aire en interiores para COV y MP	Aprobado	Todas las emisiones de COV y partículas estaban por debajo de los límites establecidos. Pruebas realizadas según las normas vigentes antes de la norma ISO 18562.
2	Nuevo [Dispositivo Entero]	16	MP (ISO 18562-2)	Aprobado	MP2.5 y MP10 por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2.
3	Nuevo [Todo el dispositivo]	14	COV (ISO 18562-3)	Aprobado	Todos los COV detectados tenían MOS >1,0.
4	Nuevo [Todo el dispositivo]	1	COV (ISO 18562-3)	Aprobado	El DD y el estabilizador de fenol se identificaron inicialmente como compuestos de posible preocupación. La evaluación del riesgo toxicológico de seguimiento sobre el estabilizador de fenol sugiere que no hay riesgo de efectos adversos para la salud de los pacientes. Un análisis adicional sobre DD indica que DD se identificó erróneamente durante la caracterización inicial.
5	Nuevo [Todo el dispositivo]	1	MP (ISO 18562-2) y COV (ISO 18562-3)	Aprobado	MP2,5 y MP10 por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2. Todos los COV detectados tenían MOS >1,0.
6	Nuevo [Espuma A]	3 pruebas	ISO 10993-5: Difusión en Agar ISO 10993-10: GPMT, irritación de la piel	Aprobado	Negativo para citotoxicidad, sensibilización e irritación cutánea en condiciones de laboratorio
7	Nuevo [Espuma A]	6 pruebas (3 condiciones de pretratamiento, 2 laboratorios)	Prueba de genotoxicidad según la norma ISO 10993-3: Ames	Aprobado	Negativo para genotoxicidad en condiciones de laboratorio



Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional ^a
	Nuevo [Espuma A]	2 pruebas	Prueba de genotoxicidad ISO 10993-3: MLA	Aprobado	Negativo para genotoxicidad en condiciones de laboratorio
8	Nuevo [Espuma A]	1	Caracterización química preliminar según la norma ISO 18562-4/ISO 10993-18 (no exhaustiva) ^b	Aprobado	Todos los compuestos detectados tenían MOS >1,0.
9	Nuevo [Espuma A]	3 pruebas	ISO 10993-5: Elución MEM ISO 10993-10: GPMT, irritación cutánea	Elución MEM: No aprobado/AI GPMT, Aprobado Irritación cutánea: Aprobado	Positivo para citotoxicidad en condiciones de laboratorio. ^d Negativo para sensibilización cutánea en condiciones de laboratorio. Negativo para irritación cutánea en condiciones de laboratorio. Evaluación del riesgo toxicológico asociado completada (consulte la Fila 24).
Con desgaste en laboratorio					
10	Con desgaste en laboratorio [Dispositivo completo]	9 dispositivos (3 puntos temporales de envejecimiento)	COV (ISO 18562-3) ^b	Aprobado	Todos los COV detectados tenían MOS >1,0. Las pruebas incluyeron dispositivos con espuma previamente desgastada durante 1 semana, 2 semanas o 3 semanas a 90 °C y 95 % de humedad relativa.
11	Desgaste en laboratorio [Espuma A]	24 pruebas (4 puntos de tiempo de 3 condiciones de pretratamiento ^c , 2 laboratorios)	Prueba de genotoxicidad según la norma ISO 10993-3: Ames	No aprobado/AI	Dio positiva la prueba de genotoxicidad en condiciones de laboratorio para toda la espuma con desgaste a 90 °C y 95 % HR durante ≥2 semanas, y 1/6 muestras de espuma con desgaste a 90 °C y 95 % HR durante 1 semana fue positiva. Evaluación del riesgo toxicológico asociado completada (consulte la Fila 24).
12	Desgaste en laboratorio [Espuma A]	3 puntos de tiempo de desgaste	Caracterización química preliminar según la norma ISO 18562-4/ISO 10993-18 (no exhaustiva) ^b	Aprobado	Todos los compuestos detectados tenían MOS >1,0 Las pruebas incluyeron dispositivos con caja de ventilador que contenía espuma con desgaste previo durante 1 semana, 2 semanas o 3 semanas a 90 °C y 95 % HR.



Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional*
13	Desgaste en laboratorio [Espuma A]	3 pruebas (2 intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste)	ISO 10993-5: Elución MEM ISO 10993-10: GPMT, irritación cutánea	Elución MEM: No aprobado/AI GPMT, Aprobado Irritación cutánea: No aprobado/AI	Positivo en citotoxicidad en condiciones de laboratorio para la espuma envejecida a 90°C 95% HR durante 4 semanas. La prueba de citotoxicidad durante 2 semanas en condiciones de laboratorio para la espuma con desgaste dio negativa . La prueba de sensibilidad cutánea en condiciones de laboratorio para todos los intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste dio negativa. La prueba de irritación cutánea en condiciones de laboratorio para todos los intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste dio positiva (2 y 4 semanas a 90 °C 95 % HR). Evaluación del riesgo toxicológico asociado completada (consulte la Fila 24).
14	Con desgaste en laboratorio [Dispositivo completo]	12 12	MP (ISO 18562-2) ^e y COV (ISO 18562-3)	Aprobado	MP2,5 y MP10 por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2. Las pruebas incluyeron dispositivos con espuma previamente desgastada durante 4, 15, 28, 35, 40, o 46 días a 80°C y 75% de humedad relativa. La evaluación específica de COV en productos de degradación de espuma tuvo MOS > 1.0. Las pruebas de COV incluyeron dispositivos con espuma previamente desgastada durante 10, 19, 27, 34, 39, o 45 semanas a 90 °C y 95% de humedad relativa.
15	Con desgaste en laboratorio [Dispositivo completo]	12 12	MP (ISO 18562-2) y COV (ISO 18562-3)	Aprobado	MP2,5 y MP10 por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2. La evaluación específica de COV en productos de degradación de espuma tuvo MOS > 1.0. Las pruebas incluyeron dispositivos con espuma previamente desgastada durante 1, 2, 3 o 4 semanas a 90 °C y 95% de humedad relativa.
Usado					
16	Usado [Todo el dispositivo]	5	MP (ISO 18562-2) y COV (ISO 18562-3)	Aprobado	MP2,5 y MP10 por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2. Todos los COV detectados tenían MOS >1,0. Los dispositivos usados se seleccionaron en función de los diferentes niveles de degradación con cuatro dispositivos que tenían una degradación visible. Las partículas emitidas también se recogieron en un filtro y las partículas de más de 20 µm se analizaron mediante FTIR. No se encontraron partículas consistentes con la espuma PE-PUR Tipo A.
17	Usado [Todo el dispositivo]	16	MP (ISO 18562-2) y COV (ISO 18562-3)	Aprobado	PM2,5 y PM10 por debajo de los umbrales de la norma ISO 18562-2 para 16 dispositivos. ^f Todos los COV detectados tenían MOS > 1,0. ^j Las partículas emitidas también se recogieron en un filtro y las partículas de más de 20 µm se analizaron mediante FTIR. No se encontraron partículas consistentes con la espuma PE-PUR Tipo A.



Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional ^a
18	Usado [Todo el dispositivo]	60,847	Inspección visual ⁸	N/C	<ul style="list-style-type: none"> • Los dispositivos devueltos por los pacientes fueron inspeccionados para comprobar la degradación visual. • De los 60.847 dispositivos inspeccionados de Estados Unidos y Canadá, 1105 dispositivos mostraron una reducción de volumen y degradación visual significativas (~ 2 %). • Para los dispositivos no vinculados a una queja que se inspeccionaron (60.425), aproximadamente el 2 % (1087) mostró una reducción de volumen y degradación visual significativas. • Para los dispositivos vinculados a una queja que fueron inspeccionados (422), aproximadamente el 4 % (18) mostró una reducción de volumen y degradación visual significativas. • Los dispositivos inspeccionados para los cuales el usuario informó sobre el uso de ozono tenían 14 veces más probabilidades de sufrir degradación que aquellos sin uso de ozono informado. • Para 659 dispositivos inspeccionados al azar, 13 mostraron una degradación visual significativa / reducción de volumen. De los 13 dispositivos, 11 habían declarado el uso de ozono y de 2 se desconocía el uso de ozono. • Un análisis de 2469 dispositivos DreamStation de primera generación de Europa encontró un dispositivo con una reducción de volumen y degradación visual significativas (1 de 2469 o 0,04 %) y un análisis de 1964 dispositivos DreamStation de primera generación de Japón no encontró dispositivos con reducción de volumen y degradación visual significativas. • Con la degradación, la espuma se vuelve higroscópica (absorbe la humedad) y pegajosa, pierde un volumen significativo y aumenta la densidad a medida que la estructura se vuelve más parecida a un material líquido, y puede acumularse a lo largo del recorrido del aire dentro del dispositivo (en la cavidad del ventilador antes de entrar al ventilador y dentro del propio ventilador). • Existe un mayor riesgo de degradación con dispositivos que tienen un uso cada vez mayor. Sin embargo, los datos hasta la fecha sugieren que no existe una correlación directa que indique que se produce degradación después de una cierta cantidad de uso del dispositivo.



Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional*
19	Usado [Todo el dispositivo]	100,000 Estados Unidos y Canadá: 152,000 Europa 241,000 Japón:	Inspección visual ⁸	N/C	<ul style="list-style-type: none"> • Un algoritmo analizó imágenes de una muestra aleatoria representativa de 100.000 dispositivos de EE. UU. y Canadá para identificar una degradación visual o una reducción de volumen significativas. Se identificó que un subconjunto de 3700 dispositivos potencialmente tenían una degradación visual o una reducción de volumen significativa. Este subconjunto se inspeccionó manualmente y se observó que 2011 dispositivos de los 100.000 dispositivos (~2,0%) tenían una degradación visual/reducción de volumen significativa. • De los 2011 dispositivos con degradación visual/reducción de volumen significativa, 1368 dispositivos tenían un uso de ozono autoinformado, mientras que 357 tenían degradación sin uso de ozono autoinformado (286 dispositivos tenían un uso de ozono desconocido). Por lo tanto, en este conjunto de datos, los dispositivos inspeccionados para los cuales el usuario informó sobre el uso de ozono tenían 17 veces más probabilidades de sufrir degradación que aquellos sin uso de ozono informado. • Un algoritmo analizó imágenes de una muestra aleatoria representativa de 152.000 dispositivos de Europa para identificar una degradación visual o una reducción de volumen significativas. El algoritmo identificó un subconjunto de 500 dispositivos de Europa que potencialmente tenían una degradación visual/reducción de volumen significativa, y este subconjunto se inspeccionó manualmente. Se observó que 17 dispositivos de los 152.000 dispositivos (~0,01%) de Europa tuvieron una degradación visual/reducción de volumen significativa. • Las imágenes de los 241.000 dispositivos disponibles en Japón se analizaron mediante un algoritmo para identificar una degradación visual/reducción de volumen significativa. Se identificó que un subconjunto de 101 dispositivos tenía potencialmente una degradación visual/reducción de volumen significativa. Este subconjunto se evaluó manualmente y se observó que 3 dispositivos de los 241.000 dispositivos (~0,001%) tenían una degradación visual/reducción de volumen significativa.
Experimentos combinados de dispositivos nuevos, desgastados en laboratorio y usados					



Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional ^a
20	Usado [Dispositivo completo] con Nuevo [Dispositivo completo] para comparación	75 (usados) 41 (Nuevo)	Pruebas de material particulado (MP) de acuerdo con la norma ISO 18562-2 ^b	Aprobado	<p>MP3 y MP10 por debajo de los límites de la norma ISO 18562-2 para los 116 dispositivos probados (41x nuevos y 75x usados).</p> <p>PM3 y PM10 de los dispositivos usados con degradación (8 dispositivos en total) no fueron estadísticamente diferentes de los PM3 y PM10 de los dispositivos usados sin degradación (67 dispositivos), lo que sugiere que la degradación no contribuyó a niveles elevados apreciables de partículas respirables en los dispositivos probados.</p> <p>Cuando se clasificaron los dispositivos en función de la limpieza, el promedio de partículas en los dispositivos clasificados como "sucios" fue significativamente mayor que en los clasificados como "limpios". La comparación de los niveles de MP3 y MP10 de los dispositivos nuevos DS1 con los dispositivos usados con y sin degradación no mostró una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de probabilidades.</p>
21	Nuevo; expuesto al Ozono [dispositivo completo] o [dispositivo completo]	115 en total 3 Nuevos 86 con uso simulado y exposición al ozono 29 con uso simulado pero sin exposición al ozono	El uso simulado se realizó encendiendo un DS1 durante 1 hora, apagándolo para luego exponerlo al ozono según las instrucciones del fabricante. Esto se consideró un ciclo y el proceso se repitió (encender un dispositivo DS1, apagarlo y exponerlo al ozono) durante hasta 1300 ciclos. Para un control, los dispositivos DS1 se encendieron durante 1 hora, se apagaron y luego se mantuvieron apagados durante el tiempo que los demás dispositivos estuvieron encendidos	El ozono induce la degradación y la producción de DEG Aprobado	<p>Las diferencias en la espuma entre los dispositivos expuestos al ozono y los no expuestos al ozono se pudieron detectar mediante pruebas de pH, conductividad y FTIR. No se observaron emisiones de MP por encima de los límites ISO 18562-2 para todas las muestras analizadas (28 dispositivos con uso simulado y exposición al ozono, y 13 dispositivos con uso simulado y sin exposición al ozono, y 1 dispositivo nuevo).</p> <p>La degradación visual ocurrió en dispositivos expuestos al ozono entre 150-300 ciclos de uso simulado/exposición al ozono. En 200 ciclos de uso simulado y exposición al ozono, los niveles de DEG se pudieron medir por primera vez mediante las pruebas ISO 18562-3.</p> <p>Para todas las muestras de control (es decir, sin exposición al ozono): no se observó degradación visual.</p> <p>Para las condiciones probadas según ISO 18562-2 (hasta 500 ciclos de ozono): PM2,5 y PM10 por debajo de los umbrales ISO 18562-2</p> <p>Para las condiciones probadas según ISO 18562-3 (hasta 1300 ciclos de ozono):</p>



Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional*
			<p>expuesto al ozono. Esto se consideró un ciclo para los dispositivos de control.</p> <p>Las pruebas incluyeron inspección visual, pH, conductividad, FTIR, pruebas de MP (ISO 18562-2) y pruebas de COV (ISO 18562-3)</p>		Todos los COV detectados tenían MOS > 1.0
22	Usado; Nuevo; Desgastado en laboratorio [Espuma A]	<p>6 Dispositivos usados [2 con uso de ozono informado por el usuario, 3 con uso desconocido de ozono y 1 con uso de ozono informado por el usuario]</p> <p>Nuevo</p> <p>desgastado</p> <p>en</p> <p>laboratorio</p> <p>[Condición 1: 2 semanas en 90°C 95% HR];</p> <p>[Condición 2: 4 semanas en 90°C 95% HR]</p>	<p>Caracterización química por extraíbles y lixiviables, y evaluación del riesgo toxicológico: ISO 10993-18 e ISO 10993-17</p>	Aprobado	<p>No se detectó 2,4-TDA libre en la espuma usada (6 dispositivos diferentes) hasta el límite de detección (<0,2 µg/g).</p> <p>Conclusión principal</p> <p>En general, las diversas líneas de evidencia científica demuestran colectivamente que es poco probable que la exposición a partículas de espuma tipo A degradada en dispositivos DS1 resulte en un daño apreciable a la salud de los pacientes.</p>



Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional ^a
23	Usado; Nuevo; Desgastado en laboratorio [Espuma A]	Sistemas	Se investigó el potencial para la formación de TDI como un artefacto de cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS). Se generó una curva de calibración de un estándar de referencia auténtico de 2,4-TDI. La detección de TDI de extractos de espuma se realizó en función de la temperatura de entrada de GC-MS (180 °C, 210 °C y 275 °C).	Consulte las conclusiones	<p>En presencia de alcohol isopropílico (IPA) o agua, el TDI reacciona con el IPA o el agua y no se observa como TDI libre.</p> <p>Se confirmó que el TDI era un artefacto en extractos de PE-PUR tipo A desgastados en laboratorio, como resultado de temperaturas de entrada de GC-MS de 210 °C y superiores.</p> <p>No se espera que el TDI esté libre y presente dentro de un extracto de muestra de espuma PE-PUR.</p>
Evaluación general de riesgos de terceros					
24	Ver pruebas anteriores	Ver pruebas anteriores	Ver conclusiones y columna de información adicional a la derecha	Aprobado	<p>Se realizó una evaluación del riesgo toxicológico de la posible exposición del paciente a la espuma de reducción acústica "Tipo A" de poliéster-poliuretano (PE-PUR) o sus productos de degradación dentro de la vía del gas respirable de la primera generación de DreamStation.</p> <p>Es poco probable que la posible exposición del paciente a partículas de espuma y COV de la espuma tipo A dentro de la vía de gas respirable de DreamStation de primera generación resulte en un daño apreciable para la salud de los pacientes.</p>

^a Para los informes que no calcularon directamente un MOS, si la concentración detectada o la dosis calculada fueron reconocidas como inferiores al límite tolerable asociado que se considera equivalente a MOS >1,0.

^b Recopilación de datos analíticos, caracterización química y/o identificación de COV de 3 dispositivos por punto temporal de envejecimiento (9 dispositivos en total) realizada internamente; evaluación del riesgo toxicológico utilizando el valor medio de la medición por triplicado proporcionada por un tercero cualificado.



^c En cada condición de desgaste se probó una de las tres muestras que fueron tratadas antes del desgaste de la siguiente manera: (1) espuma equivalente a la de producción/no tratada, o (2) expuesta al ozono, o (3) colocada en un horno ventilado a 60 °C durante un período de 24 horas antes del desgaste.

^d Para la citotoxicidad, la espuma nueva superó la prueba de difusión de agar y no superó la prueba de elución MEM. La diferencia en estos resultados de citotoxicidad se debe probablemente a los diferentes aspectos del procedimiento de ambas pruebas. En el caso de la difusión en agar, la muestra de espuma intacta se aplica directamente a la superficie del agar con el cultivo celular, mientras que para la elución MEM, la muestra de espuma se extrae en una solución MEM, y a continuación, solo se prueba el extracto de espuma en el cultivo celular. Según la norma de citotoxicidad ISO 10993, se realizó una evaluación adicional con una caracterización química y una evaluación de riesgos (consulte la **Fila 24**).

^e Mientras que la norma ISO18652-2 usa MP_{2,5}, la definición de contenedor de tamaño fijo del COP fue tal que el MP₃ se informa en su lugar: Tamaños de contenedores de COP: 0.3 – 0.5 – 1.0 – 3.0 – 5.0 – 10.0 μm. Para este análisis, MP₃ se considera comparable a MP_{2,5}.

^f Para un dispositivo, se detectaron MP_{2,5} a 14 μg/m³ durante 0 -1 h y luego se detectó <5 μg/m³ durante 1 – 4 h. Los análisis posteriores indicaron que el perfil de emisiones en su totalidad cumpliría con la norma 40 § CFR Parte 50 de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los Estados Unidos (criterio para los límites permitidos por la norma ISO 18562-2: 2017). Los límites permitidos ISO 18562-2:2017 se basan en las Normas Nacionales de Calidad del Aire Ambiental de la EPA de Estados Unidos (NAAQS; [40 CFR § 50.18](#)). El límite de la ISO 18562-2:2017 MP_{2,5} permitido para MP_{2,5} es 12 μg/m³ y se basa en un límite promedio anual de tres años. Las NAAQS también establecen un límite promedio de 24 horas para el MP_{2,5} de 35 μg/m³.

^g Inspección visual realizada internamente.

^h Las pruebas se hicieron a 75 LPM, sin embargo, el contador óptico de partículas (COP) realizó muestras a 28,3 LPM, de modo que se aplicó un factor de corrección para el flujo no isocinético y para el efecto de embudo en función de la forma de la boquilla de muestreo del COP. Mientras que la norma ISO18652-2 usa MP_{2,5}, la definición de contenedor de tamaño fijo del COP fue tal que el MP₃ se informa en su lugar: Tamaños de contenedores de COP: 0,3 – 0,5 – 1,0 – 3,0 – 5,0 – 10,0 μm. Para este análisis, MP₃ se considera comparable a MP_{2,5}. El dispositivo se colocó en posición vertical con el flujo de salida del DS1 por encima de la boquilla en forma de embudo del contador óptico de partículas. Se hicieron pruebas internamente.

ⁱ La limpieza no hace referencia a la degradación de la espuma. Esta es una observación general que se basa en parte en la presencia de materiales ambientales en la superficie externa del dispositivo, como la ubicación del filtro de entrada.

^j Dos COV tenían MOS < 1.0, pero se identificaron como contaminantes ambientales únicos (cada uno detectado en un solo dispositivo) y no relacionados con la espuma tipo A.



Tabla 6: Lista de resultados de pruebas para plataformas DreamStation Go (espuma tipo A)

Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional ^a
Nuevo					
1	Nuevo [Todo el dispositivo]	1	Evaluación de la calidad del aire en interiores para COV y MP	Aprobado	Todas las emisiones de COV y partículas estaban por debajo de los límites establecidos. Pruebas realizadas según las normas vigentes antes de la norma ISO 18562.
	Nuevo [Todo el dispositivo]	7 3	MP (ISO 18562-2) y COV (ISO 18562-3)		MP2,5 y MP10 por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2. Todos los COV detectados tenían MOS > 1.0
2	Nuevo [Espuma A] ^e	3 pruebas	ISO 10993-5: Difusión en Agar ISO 10993-10: GPMT, irritación de la piel	Aprobado	Negativo para citotoxicidad, sensibilización e irritación cutánea en condiciones de laboratorio
3	Nuevo [Espuma A] ^e	6 pruebas (3 condiciones de pretratamiento ^b , 2 laboratorios)	Prueba de genotoxicidad según la norma ISO 10993-3: Ames	Aprobado	Negativo para genotoxicidad en condiciones de laboratorio
		2 pruebas	Prueba de genotoxicidad según la norma ISO 10993-3: MLA	Aprobado	Negativo para genotoxicidad en condiciones de laboratorio
4	Nuevo [Espuma A] ^e	1	Caracterización química preliminar según la norma ISO 18562-4/ISO 10993-18 (no exhaustivo) ^c	Aprobado	Todos los compuestos detectados tenían MOS >1,0



Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional ^a
5	Nuevo [Espuma A] ^e	3 pruebas	ISO 10993-5: Elución MEM ISO 10993-10: GPMT, irritación cutánea	Elución MEM: No aprobado/AI GPMT, Aprobado Irritación cutánea: Aprobado	Positivo para citotoxicidad en condiciones de laboratorio. ^d Negativo para sensibilización cutánea en condiciones de laboratorio. Negativo para irritación cutánea en condiciones de laboratorio.
Con desgaste en laboratorio					
6	Con desgaste en laboratorio [Dispositivo completo]	6 3	MP (ISO 18562-2) y COV (ISO 18562-3)	Aprobado	PM2.5 y PM10 por debajo de los umbrales ISO 18562-2 La evaluación específica de COV en productos de degradación de espuma tuvo Las MOS > 1.0.
7	Desgastada en laboratorio [Espuma A] ^e	24 pruebas (4 puntos de tiempo de desgaste, 3 condiciones de pretratamiento ^b , 2 laboratorios)	Prueba de genotoxicidad según la norma ISO 10993-3: Ames	No aprobado/AI	Positivo para genotoxicidad en condiciones de laboratorio para toda la espuma desgastada a 90 °C y 95 % HR durante ≥2 semanas, y 1/6 muestras de espuma desgastadas a 90 °C y 95 % HR durante 1 semana. Evaluación del riesgo toxicológico asociado completada (consulte la Fila 11). ^f
8	Desgastada en laboratorio [Espuma A] ^e	3 puntos de tiempo de desgaste	Caracterización química preliminar según la norma ISO 18562-4/ISO 10993-18 (no exhaustivo) ^d	Aprobado	Todos los compuestos detectados tenían MOS >1,0 Las pruebas incluyeron dispositivos con caja de ventilador que contenía espuma con desgaste previo durante 1 semana, 2 semanas o 3 semanas a 90°C y 95% HR.



Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional ^a
9	Desgastada en laboratorio [Espuma A] ^e	3 pruebas (2 intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste)	ISO 10993-5: Elución MEM ISO 10993-10: GPMT, irritación cutánea	Elución MEM: No aprobado/AI GPMT, Aprobado Irritación cutánea: No aprobado/AI	Dio positiva la prueba de genotoxicidad en condiciones de laboratorio para la espuma con desgaste a 90° C 95 % HR durante 4 semanas. La prueba de citotoxicidad durante 2 semanas en condiciones de laboratorio para la espuma con desgaste dio negativa . La prueba de sensibilidad cutánea en condiciones de laboratorio para todos los intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste dio negativa. La prueba de irritación cutánea en condiciones de laboratorio para todos los intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste dio positiva (2 y 4 semanas a 90 °C 95 % HR). Evaluación del riesgo toxicológico asociado completada (consulte la Fila 11). ^g
Tratado con ozono					
10	Tratado con ozono [dispositivo completo]	N/C	Consulte las conclusiones y la columna de información adicional a la derecha	Aprobado	Una revisión de terceros concluyó que múltiples líneas de evidencia respaldan que los resultados de las pruebas en los dispositivos DS1 y System One son suficientes para establecer un puente con los dispositivos DS Go para determinar los riesgos para la salud de los pacientes debido al tratamiento con ozono y la degradación de la espuma Tipo A. La exposición a emisiones de COV relacionadas con la posible degradación de la espuma tipo A en los dispositivos DS Go tratados con ozono no indica ningún daño apreciable para la salud de los pacientes.
Evaluación general de riesgos de terceros					
11	Ver pruebas anteriores	Ver pruebas anteriores	Ver conclusiones y columna de información adicional a la derecha	Aprobado	Se realizó una evaluación toxicológica del riesgo potencial de exposición del paciente a espuma de reducción de sonido "Tipo A" de poliéster-poliuretano (PE-PUR) o sus productos de degradación dentro de la vía de gas respirable del DreamStation Go. Es poco probable que la posible exposición del paciente a partículas de espuma y COV de la espuma tipo A dentro de la vía del gas respirable de la primera DreamStation Go produzca un daño apreciable a la salud de los pacientes.

^a Para los informes que no calcularon directamente un MOS, si la concentración detectada o la dosis calculada fueron reconocidas como inferiores al límite tolerable asociado que se considera equivalente a MOS >1,0.

^b Cada condición de desgaste probó una de las tres muestras que se trataron antes del desgaste de la siguiente manera: (1) espuma equivalente de producción sin tratar, o (2) expuesta al ozono, o (3) colocar en un horno ventilado a 60 °C durante un período de 24 horas antes del desgaste.



^c Recopilación de datos analíticos, caracterización química y/o identificación de COV realizada internamente; evaluación del riesgo toxicológico a cargo de un tercero calificado.

^d Para la citotoxicidad, la espuma nueva superó la prueba de difusión de agar y no superó la prueba de elución MEM. La diferencia en estos resultados de citotoxicidad se debe probablemente a los diferentes aspectos del procedimiento de ambas pruebas. En el caso de la difusión en agar, la muestra de espuma intacta se aplica directamente a la superficie del agar con el cultivo celular, mientras que para la elución MEM, la muestra de espuma se extrae en una solución MEM, y a continuación, solo se prueba el extracto de espuma en el cultivo celular. Según la norma de citotoxicidad ISO 10993, se realizó una evaluación adicional con una caracterización química y una evaluación de riesgos, consulte la **Fila 11**.

^e Las pruebas de espuma de tipo A informadas en esta tabla también se informan en la Tabla 5.

^f Según la norma ISO 10993-3, un resultado positivo activa una evaluación de seguimiento que incluye la identificación de posibles factores de confusión y una evaluación de la ponderación de las pruebas para ofrecer una conclusión confirmada sobre los posibles riesgos para el paciente según el uso previsto. Esto está actualmente completo, consulte la **Fila 11**.

^f Las pruebas ISO 10993 de elución MEM y de sensibilidad e irritación cutánea solo aportan una indicación de la toxicidad potencial y no pueden determinarse necesariamente para evaluar la biocompatibilidad para una aplicación clínica determinada. Como estos resultados de prueba no pueden ser independientes según la norma ISO 10993, se completó una evaluación del riesgo toxicológico, consulte la **Fila 11**.



Tabla 7: Lista de resultados de pruebas para plataformas System One

Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional ^a
Nuevo					
1	Nuevo [Todo el dispositivo]	1	Evaluación de la calidad del aire en interiores para COV y MP	Aprobado	Todas las emisiones de COV y partículas estaban por debajo de los límites establecidos. Pruebas realizadas según las normas vigentes antes de la norma ISO 18562.
	Nuevo [Todo el dispositivo]	6	MP (ISO 18562-2) y COV (ISO 18562-3)	Aprobado	MP2,5 y MP10 por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2. Todos los COV detectados tenían MOS > 1.0
2	Nuevo [Espuma A] ^e	3 pruebas	ISO 10993-5: Difusión en agar ISO 10993-10: GPMT, irritación en la piel	Aprobado	Negativo para citotoxicidad, sensibilización e irritación cutánea en condiciones de laboratorio
3	Nuevo [Espuma A] ^e	6 pruebas (3 condiciones de pretratamiento ^b , 2 laboratorios)	Prueba de genotoxicidad según la norma ISO 10993-3: Ames	Aprobado	Negativo para genotoxicidad en condiciones de laboratorio
		2 pruebas	Prueba de genotoxicidad según la norma ISO 10993-3: MLA	Aprobado	Negativo para genotoxicidad en condiciones de laboratorio
4	Nuevo [Espuma A] ^e	1	Caracterización química preliminar según la norma ISO 18562-4/ISO 10993-18 (no exhaustivo) ^c	Aprobado	Todos los compuestos detectados tenían MOS >1,0
5	Nuevo [Espuma A] ^e	3 pruebas	ISO 10993-5: Elución MEM ISO 10993-10: GPMT, irritación en la piel	Elución MEM: No aprobado/AI GPMT, Aprobado Irritación cutánea: Aprobado	Positivo para citotoxicidad en condiciones de laboratorio. ^d Negativo para sensibilización cutánea en condiciones de laboratorio. Negativo para irritación cutánea en condiciones de laboratorio.
Con desgaste en laboratorio					



Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional ^a
6	Desgastada en laboratorio [Espuma A] ^e	24 pruebas (4 puntos temporales de envejecimiento, 3 pretratamiento pretratamiento ^b , 2 laboratorios)	Prueba de genotoxicidad según la norma ISO 10993-3: Ames	No aprobado/AI	Positivo para genotoxicidad en condiciones de laboratorio para toda la espuma desgastada a 90 °C y 95 % HR durante ≥2 semanas, y 1/6 muestras de espuma desgastadas a 90 °C y 95 % HR durante 1 semana. Evaluación del riesgo toxicológico asociado completa (consulte Fila 13). ^f
7	Desgastada en laboratorio [Espuma A] ^e	3 puntos de tiempo de desgaste	Caracterización química preliminar según la norma ISO 18562-4/ISO 10993-18 (no exhaustivo) ^d	Aprobado	Todos los compuestos detectados tenían MOS >1,0 Las pruebas incluyeron dispositivos con caja de soplador que contenía espuma previamente envejecida durante 1 semana, 2 semanas o 3 semanas a 90°C y 95% HR.
8	Desgastada en laboratorio [Espuma A] ^e	3 pruebas (2 intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste)	ISO 10993-5: Elución MEM ISO 10993-10: GPMT, irritación en la piel	Elución MEM: No aprobado/AI GPMT, Aprobado Irritación cutánea: No aprobado/AI	Dio positiva la prueba de genotoxicidad en condiciones de laboratorio para la espuma con desgaste a 90° C 95 % HR durante 4 semanas. La prueba de citotoxicidad durante 2 semanas en condiciones de laboratorio para la espuma con desgaste dio negativa . La prueba de sensibilidad cutánea en condiciones de laboratorio para todos los intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste dio negativa. La prueba de irritación cutánea en condiciones de laboratorio para todos los intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste dio positiva (2 y 4 semanas a 90 °C 95 % HR). Evaluación del riesgo toxicológico asociado completada (consulte la Fila 13). ^g
9	Con desgaste en laboratorio [Dispositivo completo]	20 dispositivos (7 puntos de tiempo de desgaste) 20 dispositivos (7 puntos de tiempo de desgaste)	MP (ISO 18562-2) y COV (ISO 18562-3)	Aprobado	PM2.5 y PM10 por debajo de los umbrales ISO 18562-2 La evaluación específica de COV en productos de degradación de espuma tuvo Las MOS > 1.0. Las pruebas incluyeron dispositivos con espuma previamente envejecidos para 11 (2 dispositivos), 21 (3 dispositivos), 28 (3 dispositivos), 35 (3 dispositivos), 42 (3 dispositivos), 49 (3 dispositivos) y 56 días (3 dispositivos) a 80°C y 75% de humedad relativa.
Usado					
10	Usado [Todo el dispositivo]	7 dispositivos	MP (ISO 18562-2) y COV (ISO 18562-3)	Aprobado	MP2,5 y MP10 por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2. Todos los COV detectados tenían MOS > 1.0
11	Usado	2923 dispositivos	Inspección visual ^h	N/C	<ul style="list-style-type: none"> Los dispositivos devueltos de los pacientes fueron inspeccionados y fotografiados para determinar las tasas de degradación visual.



Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional ^a
	[Todo el Entero]				<ul style="list-style-type: none"> Las imágenes de espuma de dispositivos de EE.UU. y Canadá no fueron disponibles. De los 1.189 dispositivos inspeccionados de Japón, 0 dispositivos (0%) mostraron reducción del volumen de espuma / espuma deformada en la escala cm. De 880 dispositivos inspeccionados de la India, 137 dispositivos (~16%) mostraron reducción del volumen de espuma / espuma deformada en la escala cm. De 854 dispositivos inspeccionados de Brasil, 105 dispositivos (~12%) mostraron reducción del volumen de espuma/espuma deformada en la escala cm. Se tomaron imágenes de la espuma después de retirarla físicamente del dispositivo y su manipulación puede haber contribuido a una mayor degradación visual de la espuma.
Tratado con ozono					
12	Tratado con ozono [dispositivo completo]	16 en total 13 con uso simulado y exposición al ozono con uso simulado pero sin exposición al ozono	Se realizó un uso simulado y tratamiento de ozono durante hasta 500 ciclos de ozono, de acuerdo con la descripción del método en Tabla 5, Fila 21 . Las pruebas incluyeron inspección visual, pH, conductividad, FTIR, pruebas de MP (ISO 18562-2; 5 dispositivos), y pruebas COV (ISO 18562-3; 5 dispositivos)	Aprobado	Para las condiciones probadas (hasta 500 ciclos de ozono): Se detectó DEG en dispositivos tratados con ozono. PM2,5 y PM10 por debajo de los umbrales ISO 18562-2 Todos los COV detectados tenían MOS > 1.0
Evaluación general de riesgos de terceros					



Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional ^a
13	Ver pruebas anteriores	Ver pruebas anteriores	Ver conclusiones y columna de información adicional a la derecha	Aprobado	<p>Se llevó a cabo una evaluación del riesgo toxicológico de la posible exposición del paciente a la espuma de reducción de sonido "Tipo A" de poliéster-poliuretano (PE-PUR) o sus productos de degradación dentro de la vía del gas respirable del System One.</p> <p>Es poco probable que la posible exposición del paciente a partículas de espuma y COV de la espuma tipo A dentro de la vía del gas respirable del System One produzca un daño apreciable para la salud en los pacientes.</p>

^a Para los informes que no calcularon directamente un MOS, si la concentración detectada o la dosis calculada fueron reconocidas como inferiores al límite tolerable asociado que se considera equivalente a MOS >1,0.

^b Cada condición de desgaste probó una de las tres muestras que se trataron antes del desgaste de la siguiente manera: (1) espuma equivalente de producción sin tratar, o (2) expuesta al ozono, o (3) colocar en un horno ventilado a 60 °C durante un período de 24 horas antes del desgaste.

^c Recopilación de datos analíticos, caracterización química y/o identificación de COV realizada internamente; evaluación del riesgo toxicológico a cargo de un tercero calificado.

^d Para la citotoxicidad, la espuma nueva superó la prueba de difusión de agar y no superó la prueba de elución MEM. La diferencia en estos resultados de citotoxicidad se debe probablemente a los diferentes aspectos del procedimiento de ambas pruebas. En el caso de la difusión en agar, la muestra de espuma intacta se aplica directamente a la superficie del agar con el cultivo celular, mientras que para la elución MEM, la muestra de espuma se extrae en una solución MEM, y a continuación, solo se prueba el extracto de espuma en el cultivo celular. Según la norma de citotoxicidad ISO 10993, se realizó una evaluación adicional con una caracterización química y una evaluación de riesgos, consulte la **Fila 13**.

^e Las pruebas de espuma de tipo A informadas en esta tabla también se informan en la Tabla 5.

^f Según la norma ISO 10993-3, un resultado positivo activa una evaluación de seguimiento que incluye la identificación de posibles factores de confusión y una evaluación de la ponderación de las pruebas para ofrecer una conclusión confirmada sobre los posibles riesgos para el paciente según el uso previsto. Esto está actualmente completo, consulte la **Fila 13**.

^f Las pruebas ISO 10993 de elución MEM y de sensibilidad e irritación cutánea solo aportan una indicación de la toxicidad potencial y no pueden determinarse necesariamente para evaluar la biocompatibilidad para una aplicación clínica determinada. Como estos resultados de prueba no pueden ser independientes según la norma ISO 10993, se completó una evaluación del riesgo toxicológico, consulte la **Fila 13**.

^h Inspección visual realizada internamente.



Tabla 8. Lista de resultados de pruebas para Trilogy 100/200

Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional
Nuevo					
1	Nuevo [Todo el dispositivo]	3	Evaluación de la calidad del aire en interiores para COV y MP	Aprobado	Todas las emisiones de COV y partículas estaban por debajo de los límites establecidos. Pruebas realizadas según las normas vigentes antes de la norma ISO 18562.
2	Nueva [Espuma B] ^c	3 pruebas	ISO 10993-5: Prueba de elución ISO 10993-10: GPMT, irritación en la piel	Aprobado	Negativo para citotoxicidad, sensibilización e irritación cutánea en condiciones de laboratorio
3	Nuevo [Todo el dispositivo]	3	MP (ISO 18562-2) y COV (ISO 18562-3)	Aprobado	MP2,5 y MP10 por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2. Todos los COV detectados tenían MOS >1,0.
		3	MP (ISO 18562-2)	Aprobado	MP2,5 y MP10 por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2.
4	Nueva [Espuma B] ^b	1 prueba	Prueba de genotoxicidad según la norma ISO 10993-3: Ames	No aprobado/AI	La prueba de genotoxicidad en condiciones de laboratorio dio positiva. Evaluación del riesgo toxicológico asociado en curso ^d
5	Nuevo [Espuma B]	3 pruebas	ISO 10993-5: Prueba de elución ISO 10993-10: GPMT, irritación en la piel	Aprobado	Negativo para citotoxicidad, ^{b,c} sensibilización, ^b e irritación ^{b,c} cutánea en condiciones de laboratorio.
Con desgaste en laboratorio					
6	Desgastada en laboratorio [Espuma B] ^b	4 pruebas (4 condiciones de desgaste)	Prueba de genotoxicidad según la norma ISO 10993-3: Ames	No aprobado/AI	Positiva para genotoxicidad en condiciones de laboratorio para espuma desgastada a 80°C y 75% de RH durante 1, 2, 3 y 4 semanas. Evaluación del riesgo <u>toxicológico asociado</u> en curso ^d
7	Desgastada en laboratorio [Espuma B] ^b	4 pruebas (2 intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste)	ISO 10993-5: Elución MEM ISO 10993-10: GPMT, irritación en la piel	Elución MEM: No aprobado/AI GPMT, Aprobado	Positiva para citotoxicidad bajo condiciones de laboratorio para espuma desgastada a 80 °C 75 % RH durante 1 y 3 semanas. La espuma desgastada durante 2 y 4 semanas resultó negativa para citotoxicidad en condiciones de laboratorio. La prueba de sensibilidad cutánea en condiciones de laboratorio para todos los intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste dio negativa.



Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional ^a
				Irritación cutánea: Aprobado	Negativo para irritación cutánea en condiciones de laboratorio para todos los plazos de tiempo de desgaste. Evaluación del riesgo toxicológico asociado en curso . ^e
8	Con desgaste en laboratorio [Dispositivo completo]	12	MP (ISO 18562-2)	Aprobado	MP2,5 y MP10 por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2. Las pruebas incluyeron dispositivos que contenían espuma previamente envejecida durante 1 semana, 2 semanas, 3 semanas o 4 semanas a 80°C y 75% HR.
Experimentos combinados de dispositivos nuevos, desgastados en laboratorio y usados					
9	Nueva, desgastada en laboratorio y usada [Espuma B]	4 pruebas/diversas condiciones de	pH, conductividad, FTIR, DSC ^a	N/C	La espuma de PE-PUR muestra una degradación medible con la exposición a altas temperaturas y alta humedad. El ensayo incluyó espuma previamente envejecida durante 1, 4, 7, 11 o 14 días a 90°C y 100% HR, así como 2 espumas de quejas de clientes usadas/devueltas

^a Recolección de datos analíticos realizada internamente.

^b Espuma tipo B sin adhesivo

^c Espuma tipo B con adhesivo

^d Según la norma ISO 10993-3, un resultado positivo activa una evaluación de seguimiento que incluye la identificación de posibles factores de confusión y una evaluación de la ponderación de las pruebas para ofrecer una conclusión confirmada sobre los posibles riesgos para el paciente según el uso previsto. Esto está actualmente en curso.

^e Las pruebas ISO 10993 de elución MEM y de sensibilidad e irritación cutánea solo aportan una indicación de la toxicidad potencial y no pueden determinarse necesariamente para evaluar la biocompatibilidad para una aplicación clínica determinada. Como estos resultados de las pruebas no pueden ser independientes según la norma ISO 10993, se está llevando a cabo una evaluación del riesgo toxicológico para determinar si existe un riesgo considerable para la salud de los pacientes.



Tabla 9. Lista de resultados de pruebas para BiPAP A30/A40/V30 y OmniLab

Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional ^a
Nuevo					
1	Nuevo [Todo el dispositivo]	1	Evaluación de la calidad del aire en interiores para COV y MP	Aprobado	Todas las emisiones de COV y partículas estaban por debajo de los límites establecidos. Pruebas realizadas según las normas vigentes antes de la norma ISO 18562.
	Nuevo [Todo el dispositivo]	6	MP (ISO 18562-2)	Aprobado	MP2,5 y MP10 por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2.
2	Nuevo [Espuma A] ^f	3 pruebas	ISO 10993-5: Difusión en agar ISO 10993-10: GPMT, irritación en la piel	Aprobado	Negativo para citotoxicidad, sensibilización e irritación cutánea en condiciones de laboratorio
3	Nuevo [Espuma B] ^f	3 pruebas	ISO 10993-5: Prueba de elución ISO 10993-10: GPMT, irritación en la piel	Aprobado	Negativo para citotoxicidad, sensibilización e irritación cutánea en condiciones de laboratorio
4	Nuevo [Espuma A] ^f	6 pruebas (3 pretratamiento pretratamiento ^b , 2 laboratorios)	Prueba de genotoxicidad según la norma ISO 10993-3: Ames	Aprobado	Negativo para genotoxicidad en condiciones de laboratorio
5	Nuevo [Espuma A] ^f	1	Caracterización química preliminar según la norma ISO 18562-4/ISO 10993-18 (no exhaustivo) ^e	Aprobado	Todos los compuestos detectados tenían MOS >1,0
6	Nuevo [Dispositivo Entero]	1	COV (ISO 18562-3)	Aprobado	Todos los COV detectados tenían MOS >1,0 ^h
7	Nuevo [Espuma A] ^f	3 pruebas	ISO 10993-5: Elución MEM: ISO 10993-10: GPMT, irritación en la piel	Elución MEM: No aprobado/AI GPMT, Aprobado Irritación cutánea: Aprobado	Positivo para citotoxicidad en condiciones de laboratorio. ^c Prueba de sensibilidad cutánea en condiciones de laboratorio de laboratorio. Negativo para irritación cutánea en condiciones de laboratorio.

Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional ^a
8	Nuevo [Espuma B] ^f	1 prueba	Prueba de genotoxicidad según la norma ISO 10993-3: Ames	No aprobado/AI	La prueba de genotoxicidad en condiciones de laboratorio dio positiva. Evaluación del riesgo toxicológico asociado en curso ^d
Con desgaste en laboratorio					
9	Desgastada en laboratorio [Espuma A] ^f	24 pruebas (4 puntos de tiempo de desgaste, 3 condiciones de pretratamiento ^b , 2 laboratorios)	Prueba de genotoxicidad según la norma ISO 10993-3: Ames	No aprobado/AI	Positivo para genotoxicidad en condiciones de laboratorio para toda la espuma desgastada a 90 °C y 95 % HR durante ≥2 semanas, y 1/6 muestras de espuma desgastadas a 90 °C y 95 % HR durante 1 semana. Evaluación del riesgo toxicológico asociado en curso . ^c
10	Desgastada en laboratorio [Espuma A] ^f	3 puntos de tiempo de desgaste	Caracterización química preliminar según la norma ISO 18562-4/ISO 10993-18 (no exhaustivo) ^e	Aprobado	Todos los compuestos detectados tenían MOS > 1,0. Las pruebas incluyeron dispositivos con caja de soplado que contenía espuma desgastada durante 1 semana, 2 semanas o 3 semanas. a 90 °C y 95% RH.
11	Desgastada en laboratorio [Espuma A] ^f	3 pruebas (2 intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste)	ISO 10993-5: Elución MEM ISO 10993-10: GPMT, irritación en la piel	Elución MEM: No aprobado/AI GPMT, Aprobado Irritación cutánea: No aprobado/AI	Dio positiva la prueba de genotoxicidad en condiciones de laboratorio para la espuma con desgaste a 90° C 95 % HR durante 4 semanas. La prueba de citotoxicidad durante 2 semanas en condiciones de laboratorio para la espuma con desgaste dio negativa . La prueba de sensibilidad cutánea en condiciones de laboratorio para todos los intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste dio negativa. La prueba de irritación cutánea en condiciones de laboratorio para todos los intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste dio positiva (2 y 4 semanas a 90 °C 95 % HR). Evaluación del riesgo toxicológico asociado en curso . ^g
12	Desgastada en laboratorio [Espuma B] ^f	4 pruebas (4 condiciones de desgaste)	Prueba de genotoxicidad según la norma ISO 10993-3: Ames	No aprobado/AI	Positiva para genotoxicidad en condiciones de laboratorio para espuma desgastada a 80 °C y 75 % de RH durante 1, 2, 3 y 4 semanas. Evaluación del riesgo toxicológico asociado en curso . ^c
13	Desgastada en laboratorio [Espuma B] ^f	4 pruebas (2 intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste)	ISO 10993-5: Elución MEM ISO 10993-10: GPMT, irritación en la piel	Elución MEM: No aprobado/AI GPMT, Aprobado	Positiva para citotoxicidad bajo condiciones de laboratorio para espuma desgastada a 80 °C 75 % RH durante 1 y 3 semanas. La prueba de citotoxicidad durante 2 semanas en condiciones de laboratorio para la espuma con desgaste dio negativa .



Fila	Categoría de dispositivo	# de Pruebas/Dispositivos Probados	Descripción de la prueba	Resultado	Conclusiones e información adicional ^a
				Irritación cutánea: Aprobado	Prueba de sensibilidad cutánea en condiciones de laboratorio para todos los plazos de tiempo preestablecidos de desgaste. La prueba de irritación cutánea en condiciones de laboratorio para todos los intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste dio negativa. Evaluación del riesgo toxicológico asociado en curso . ^g
14	Desgastado en laboratorio [Dispositivo completo] ^f	21 dispositivos (7 puntos de tiempo de desgaste)	MP (ISO 18562-2)	Aprobado	MP2,5 y MP10 por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2. Las pruebas incluyeron dispositivos que contenían espuma previamente desgastada durante 11 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas y 8 semanas a 80 °C y 75 % RH.
Usado					
15	Usado [Dispositivo Entero]	3	COV (ISO 18562-3)	Aprobado	Todos los COV detectados tenían MOS >1,0. ^h
Experimentos combinados de dispositivos nuevos, desgastados en laboratorio y usados					
16	Nueva, desgastada en laboratorio y usada [Espuma B] ^f	4 pruebas/diversas condiciones de	pH, conductividad, FTIR, DSC ⁱ	N/C	La espuma de PE-PUR muestra una degradación medible con la exposición a altas temperaturas y alta humedad. El ensayo incluyó espuma previamente envejecida durante 1, 4, 7, 11 o 14 días a 90°C y 100% HR, así como 2 espumas usadas/devueltas por reclamaciones de clientes

^a Para los informes que no calcularon directamente un MOS, si la concentración detectada o la dosis calculada fueron reconocidas como inferiores al límite tolerable asociado que se considera equivalente a MOS >1,0.

^b Cada condición de desgaste probó una de las tres muestras que se trataron antes del desgaste de la siguiente manera: (1) espuma equivalente de producción sin tratar, o (2) expuesta al ozono, o (3) colocar en un horno ventilado a 60 °C durante un periodo de 24 horas antes del desgaste.

^c Para la citotoxicidad, la espuma nueva superó la prueba de difusión en agar y no superó la prueba de elución MEM. La diferencia en estos resultados de citotoxicidad se debe probablemente a los diferentes aspectos del procedimiento de ambas pruebas. En el caso de la difusión en agar, la muestra de espuma intacta se aplica directamente a la superficie del agar con el cultivo celular, mientras que para la elución MEM, la muestra de espuma se extrae en una solución MEM, y a continuación, solo se prueba el extracto de espuma en el cultivo celular. Según la norma ISO 10993 de citotoxicidad, se está llevando a cabo una evaluación adicional con una caracterización química y una evaluación de riesgos en curso.

^d Según la norma ISO 10993-3, un resultado positivo activa una evaluación de seguimiento que incluye la identificación de posibles factores de confusión y una evaluación de la ponderación de las pruebas para ofrecer una conclusión confirmada sobre los posibles riesgos para el paciente según el uso previsto. Esto está actualmente en curso.

^e Recopilación de datos analíticos, caracterización química y/o identificación de COV realizada internamente; evaluación del riesgo toxicológico a cargo de un tercero calificado.



^f Las pruebas de espuma Tipo A y B reportadas en esta tabla también se reportan en las Tablas 5 y 8 respectivamente.

^f Las pruebas ISO 10993 de elución MEM y de sensibilidad e irritación cutánea solo aportan una indicación de la toxicidad potencial y no pueden determinarse necesariamente para evaluar la biocompatibilidad para una aplicación clínica determinada. Como estos resultados de las pruebas no pueden ser independientes según la norma ISO 10993, se está llevando a cabo una evaluación del riesgo toxicológico para determinar si existe un riesgo considerable para la salud de los pacientes.

^h Los dispositivos fueron OmniLab con una duración de prueba seleccionada de 16 horas en función de la duración del uso del dispositivo.

ⁱ Recopilación de datos analíticos realizada internamente.



Tabla 10. Acrónimos y abreviaturas

AI	Información adicional
°C	Celsius
CFR	Código de Regulaciones Federales
DD	dimetil diazeno
DS1	DreamStation de primera generación
DS Go	DreamStation Go
DSC	Calimetría de barrido diferencial
EPA	EE. UU. Agencia de Protección Ambiental
FDA	EE. UU. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA).
FTIR	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier
GC-MS	Cromatografía de gases-Espectrometría de masas
GPMT	Prueba de maximización de Conejillo de Indias
HHE	Evaluación de riesgos para la salud
<i>In vitro</i>	Estudios experimentales realizados en material biológico, por ejemplo, células en un tubo de ensayo, fuera del cuerpo
<i>In vivo</i>	Estudios experimentales realizados en modelo animal
ISO	Organización Internacional de Normalización
MOS	Margen de Seguridad
PE-PUR	Poliéster-Poliuretano
Estabilizador de fenol	Fenol, 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-(1-metilpropil) MP
	Material particulado
MP _{2,5}	Material particulado con un diámetro de 2,5 micrómetros o menos
MP ₁₀	Material particulado con un diámetro de 10 micrómetros o menos
HR	Humedad relativa
COV	Compuestos orgánicos volátiles
Sem	Semanas
MEM	Medio esencial mínimo
GPMT	Prueba de maximización de Conejillo de Indias
µg/m ³	Microgramos por metro cúbico
LPM	Litros por minuto

