



Philips Respironics

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

Actualización: Diciembre 21, 2022



Índice

| | |
|---|----|
| I. Introducción | 3 |
| II. Métodos de prueba | 4 |
| II.A. Pruebas de compuestos orgánicos volátiles (COV) y material particulado (MP) a nivel de dispositivo 5 | |
| II.B. Pruebas a nivel de espuma y nivel de dispositivo adicional | 5 |
| III. Antecedentes – COV PE-PUR y degradación de la espuma | 7 |
| IV. Limitaciones generales de las pruebas..... | 10 |
| V. Resumen general del estatus de las pruebas y resultados por plataforma..... | 12 |
| V.A. Dispositivos DreamStation de primera generación | 13 |
| V.A.1. Prueba a nivel de dispositivo..... | 14 |
| Tabla 1: Inspección visual de dispositivos DreamStation de primera generación de Estados Unidos y Canadá 14 | |
| V.A.2. Prueba a nivel de espuma | 16 |
| V.B. DreamStation Go | 17 |
| V.B.1. Prueba a nivel de dispositivo..... | 18 |
| V.B.2. Prueba a nivel de espuma | 18 |
| V.C. System One | 18 |
| V.C.1. Prueba a nivel de dispositivo..... | 18 |
| V.C.2. Prueba a nivel de espuma | 18 |
| V.D. Trilogy 100/200 | 18 |
| V.D.1. Prueba a nivel de dispositivo | 18 |
| V.D.2. Prueba a nivel de espuma | 18 |
| V.E. BiPAP Serie A y OmniLab..... | 19 |
| V.E.1. Prueba a nivel de dispositivo | 19 |
| V.E.2. Prueba a nivel de espuma | 19 |
| VI. Análisis clínico independiente: Dispositivos CPAP de Philips Respironics no asociados con un aumento de riesgo de cáncer | 20 |
| Tabla 2: Lista de resultados de las pruebas para DreamStation de primera generación | 21 |
| Tabla 3: Lista de resultados de pruebas para DreamStation Go..... | 28 |
| Tabla 4: Lista de resultados de pruebas para Trilogy..... | 31 |
| Tabla 5: Lista de resultados de pruebas para BiPAP A30/A40/V30 y OmniLab | 33 |
| Tabla 6: Lista de resultados de pruebas para SystemOne, Dorma, REMstar, BiPAP Serie C | 36 |
| Tabla 7: tipo de espuma de reducción de sonido por dispositivo | 39 |
| Tabla 8. Acrónimos y abreviaturas..... | 40 |

Actualización sobre el programa de pruebas e investigación con respecto a la notificación de retirada 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/aviso de seguridad de campo*](#) para ciertos productos para el cuidado respiratorio y del sueño para abordar posibles riesgos para la salud relacionados con la espuma de reducción de sonido de poliuretano a base de poliéster (PE-PUR) en estos dispositivos. Los 18 productos de CPAP, BiPAP y ventiladores mecánicos afectados pueden agruparse en cinco categorías de dispositivos por su diseño de trayectoria de aire, como se establece en la **Tabla 7**, 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 usada y desgastada 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, Philips Respironics, junto con laboratorios de pruebas certificados y otros expertos externos calificados, han estado llevando a cabo un programa integral de pruebas e investigación de la espuma de PE-PUR para evaluar y determinar mejor el alcance de los posibles riesgos para la salud del paciente relacionados con la posible emisión de partículas de espuma degradada y ciertos compuestos orgánicos volátiles. Esto también incluye una revisión y reevaluación en profundidad de los datos y las evaluaciones de riesgos toxicológicos antes de junio de 2021.

Esta actualización de Philips Respironics está destinada a proporcionar a los proveedores de atención médica, 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 la espuma de PE-PUR utilizada en dispositivos retirados del mercado para COV, material particulado (MP) y otras pruebas, de modo que los proveedores de atención médica tengan información adicional para tomar decisiones informadas sobre el riesgo del uso continuo de los productos retirados del mercado.

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 y pautas recomendadas de Philips Respironics para limpieza y reemplazo de su máquina CPAP y accesorios. 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 también instrucciones para clientes, pacientes y médicos, las partes afectadas pueden comunicarse con su representante local de Philips o visitar philips.com/src-update

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

II. Métodos de prueba

Los resultados de las pruebas y las conclusiones hasta la fecha se agrupan por el diseño de la trayectoria de aire del dispositivo (consultar **Tablas 2-6**). Una descripción general de los cinco tipos de dispositivos y los dos tipos de espuma (tipo A y tipo B) se puede encontrar en la **Tabla 7**. Dentro de cada tipo de dispositivo, se hicieron 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;
- **Desgaste 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 hacen evaluaciones visuales en dispositivos usados y con desgaste en laboratorio para evaluar la presencia de la degradación visual en la espuma. Las inspecciones visuales son de naturaleza cualitativa y no contribuyeron al cálculo de la evaluación de riesgos que se describe en la **Sección V.A.2**.

Además de la evaluación visual, generalmente se pueden describir tres categorías de pruebas para evaluar el riesgo potencial del paciente: (A) pruebas de COV para identificar y cuantificar compuestos orgánicos que pueden inhalarse durante el uso del dispositivo, (B) pruebas de material particulado (MP) para determinar las concentraciones de partículas en el aire en relación con los riesgos de inhalación y los umbrales de salud establecidos, y (C) pruebas físicas, químicas y biológicas adicionales relacionadas con los riesgos para el paciente

en caso de que el paciente estuviera en contacto con el material de espuma PE-PUR. Estas categorías se describen con mayor detalle a continuación.

Las pruebas siguen en curso. Los resultados de estas pruebas se evaluarán para valorar 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, incluso las **Tablas 2-6**.

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

Pruebas de COV según ISO 18562-3:2017 (Evaluación de biocompatibilidad de las vías de gas respiratorio 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 apreciables 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 caso más desfavorable del compuesto está por debajo de la ingesta tolerable del mismo 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 de la norma ISO 18562 sobre nuevos dispositivos no protegen de los posibles procesos de degradación que pueden dar lugar a emisiones latentes de COV y partículas respirables en la etapa de vida útil 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 la [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 diferentes grados de degradación (es decir, emisiones de COV y MP durante el proceso de degradación), se realizaron pruebas en dispositivos usados con diferentes cantidades de uso por parte del paciente y se observó reducción de volumen y degradación visual de la espuma, en espuma desgastada en laboratorio que se ha degradado intencionalmente 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 los productos químicos potencialmente presentes en partículas degradadas, y por lo tanto los umbrales para esta norma quizá no se correlacionen necesariamente con la toxicidad

del material particulado procedentes del 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 y -17 (consulte la **Sección V.A.2**). 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. Se están realizando evaluaciones adicionales para otras plataformas de dispositivos, así como también para la espuma PE-PUR tipo B.

Finalmente, las pruebas de dispositivos ISO 18562-2 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 emitirse desde el dispositivo (es decir, partículas de espuma PE-PUR $>10 \mu\text{m}$), se realizó una evaluación de riesgos con base en pruebas personalizadas y la aplicación de supuestos conservadores. Para una evaluación de riesgos completada con espuma tipo A, las suposiciones conservadoras incluyeron que toda la espuma en el dispositivo podría degradarse y entrar en contacto con el 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**). 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 2, Filas 16 y 17**).

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

Se están realizando pruebas adicionales de acuerdo con la norma ISO 10993 (Evaluación biológica de dispositivos médicos) para facilitar una evaluación del riesgo toxicológico. Esta prueba incluye: caracterización química (es decir, qué productos químicos pueden extraer o lixiviar potencialmente de la espuma y tener contacto directo con tejidos corporales o fluidos), evaluación *in vitro* (es decir, pruebas realizadas en un tubo de ensayo, plato, etc., fuera del cuerpo) e *in vivo* evaluación (es decir, pruebas en animales) de espuma de PE-PUR nueva, desgastada en laboratorio o utilizada. 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 la **Sección IV**, Limitaciones generales de las pruebas, pueden existir diferencias en la manera en que 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 riesgos toxicológicos realizadas hasta la fecha. Las pruebas adicionales aún están en curso o planificadas, e incluyen:

- Para la espuma tipo A: Pruebas adicionales de COV para dispositivos DreamStation usados, pruebas de nuevos dispositivos DreamStation expuestos intencionalmente al ozono y pruebas de nivel de dispositivo para dispositivos System One y DreamStation Go.
- Para la espuma tipo B: Pruebas en espuma nueva, desgastada en laboratorio y usada tipo B; y pruebas a nivel a dispositivo para dispositivos Trilogy 100/200 y OmniLab/Serie A.

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 lixiviarse de la espuma de PE-PUR. La estimación del peor de los casos de exposición diaria se informará mediante experimentos para evaluar la cantidad de espuma PE-PUR que potencialmente puede emitir el dispositivo y contactar al paciente. Luego se realizará una evaluación del riesgo toxicológico de los productos químicos extraídos o lixiviados realizado de acuerdo con la norma ISO 10993 Evaluación biológica de dispositivos médicos 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 de PE-PUR, se determina la estimación del caso más desfavorable de 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 de los casos del compuesto está por debajo de la ingesta tolerable del compuesto y, por lo tanto, no sugiere un daño apreciable para la salud. Actualmente se ha completado una evaluación química y una evaluación del riesgo toxicológico de terceros para la espuma de tipo A en dispositivos DreamStation (DS1) de primera generación (consulte la **Tabla 2, fila 21**) y está en curso para la espuma tipo A utilizada en otras plataformas y para la espuma tipo B.

Las evaluaciones *In vitro* y *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.

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 un enlace éster, como el presente en la espuma de PE-PUR (consulte la 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 de degradación hidrolítica del enlace uretano produce una tolueno diamina que contiene oligómeros y una mayor degradación hidrolítica puede producir tolueno diamina (TDA).

El ozono es un oxidante fuerte. Las espumas PE-PUR también son susceptibles a la oxidación, especialmente si contienen grupos de éteres [5], que es el caso de los tipos de espuma A y B.

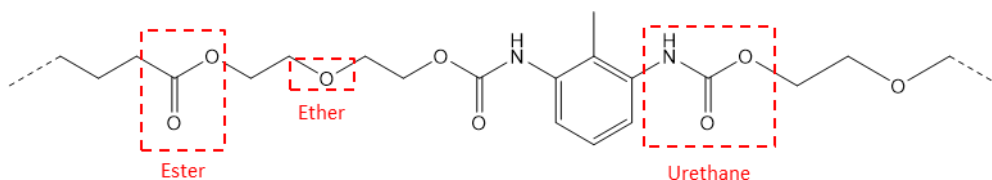


Figura 1. Estructura química del bloque de estructura principal de la espuma de PE-PUR (tipos A y B).

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, ver **Tabla 7**) 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.

Degradación y cambios en la masa

Philips Respironics ha evaluado la correlación entre la degradación y los cambios en la masa de la espuma para los dispositivos DreamStation de primera generación. En presencia de humedad (como las condiciones de uso del paciente), la espuma de PE-PUR tipo A se vuelve higroscópica (es decir, absorbe la humedad) con la degradación y, por lo tanto, se espera que aumente la masa. Esto es coherente con las observaciones de la medición de una pérdida de masa insignificante en la espuma degradada y, más aún, se observaron incluso pequeños aumentos de masa debido a la absorción de agua. Además, la evaluación del riesgo de partículas DreamStation de primera generación realizada por un tercero protege un escenario teórico de exposición del paciente del límite superior en el que hay una ingesta del 100 % de toda la espuma de tipo A de un solo dispositivo (consulte la **Sección V.A.2**). Por estas razones, se ha concluido que las mediciones de masa no son un indicador confiable de la degradación de la espuma.

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 2, fila 22**) 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. Las pruebas de 6 dispositivos usados, incluidos los dispositivos con degradación severa de espuma, no detectaron TDA en el extracto de espuma usado (consulte la **Tabla 2, Fila 21**).
- 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.

IV. Limitaciones generales de las pruebas

Se informa a los proveedores de atención médica y a los pacientes que existen ciertas limitaciones con respecto a los resultados actuales presentados en este documento, como se describe con más detalle a continuación, y que estas limitaciones

aún se están abordando con pruebas y evaluaciones en curso y planificadas. Las pruebas y evaluaciones en curso y planificadas incluyen:

- Para la espuma tipo A: Pruebas adicionales de COV para dispositivos DreamStation usados, pruebas de nuevos dispositivos DreamStation expuestos intencionalmente al ozono y pruebas de nivel de dispositivo para dispositivos System One y DreamStation Go.
- Para la espuma tipo B: Pruebas en espuma nueva, desgastada en laboratorio y usada tipo B; y pruebas a nivel a dispositivo para dispositivos Trilogy 100/200 y OmniLab/Serie A.

Por ejemplo, ISO 18562 brinda orientación para las pruebas de COV (ISO 18562-3) y PM (ISO 18562-2) de dispositivos para el cuidado respiratorio y del sueño, sin embargo, las limitaciones que se abordan 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, es un proceso continuo durante la vida útil restante del dispositivo que podría generar MP de espuma 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 la guía de la FDA de los Estados Unidos (2020). Las pruebas se realizaron en dispositivos usados con diferentes cantidades de uso por parte del paciente y se observó reducción de volumen y degradación visual de la espuma, y en espuma desgastada en laboratorio que se ha degradado intencionalmente 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 la manera en que se degrada la espuma PE-PUR degradada en laboratorio en comparación con la espuma usada durante la vida útil del dispositivo, y estas diferencias se consideraron en las evaluaciones de riesgos toxicológicos 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 la **Sección II.A.**, Respironics ha considerado esta limitación y la está abordando mediante pruebas personalizadas y la aplicación de suposiciones conservadoras, incluida la suposición de que toda la espuma en el dispositivo podría

degradarse y entrar en contacto con el 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**).

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 quizá no indique que

las partículas de espuma PE-PUR emitidas por el dispositivo no representan un "riesgo para la salud".

- 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.2**). Este enfoque permite aplicar umbrales toxicológicos de protección para la evaluación de riesgos de los productos degradantes de PE-PUR identificados y los componentes de formulación de espuma de PE-PUR.

Otras limitaciones en los resultados presentados incluyen la cantidad de dispositivos usados que han terminado las pruebas. Por ejemplo, se seleccionaron 5 dispositivos DreamStation de primera generación usados para la prueba (consulte la **Tabla 2**) 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.1**), 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. Si bien los COV medidos en estos dispositivos no sugirieron ningún daño apreciable para la salud, se están realizando pruebas adicionales de dispositivos usados y dispositivos desgastados en laboratorio para evaluar de manera más completa la degradación en el "peor de los casos".

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.

El desgaste 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 predecir

la tasa de degradación de la espuma observada en los dispositivos usados, pero son informativas para la evaluación de riesgos toxicológicos, incluidas las caracterizaciones de peligros 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.

Como se presenta a continuación en las **Secciones V.A.2 y V.D.2**, la espuma con desgaste de laboratorio (espuma tipo A y espuma tipo B) no superó las pruebas de genotoxicidad bajo las condiciones de laboratorio del ensayo Ames, pero las implicaciones de este resultado en el riesgo general para la salud del paciente aún se están evaluando a través de pruebas adicionales (incluida la cantidad de espuma que puede entrar en contacto con un paciente en función del nivel de degradación). Según ISO 10993, un resultado Ames positivo desencadena una evaluación de seguimiento

requerida 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. 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 esta evaluación de genotoxicidad, citotoxicidad y riesgos de irritación, se está llevando a cabo la caracterización química de la espuma de PE-PUR, así como también experimentos para evaluar la cantidad de espuma de PE-PUR que potencialmente puede entrar en contacto con el paciente. Actualmente se completó una caracterización química y una evaluación de riesgos toxicológicos de terceros para la espuma tipo A en DreamStation de primera generación (consulte la **Tabla 2, Fila 21**), y está en curso para la espuma tipo A utilizada en otras plataformas y para la espuma tipo B.

Sobre la base de estas limitaciones colectivas, Philips Respironics recomienda precaución al interpretar cualquier resultado de prueba (aprobado o no aprobado) como reflejo del riesgo general del paciente.

V. Resumen general del estado de las pruebas y los 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 las tres categorías descritas anteriormente se encuentran en las **Tablas 2-6**, que están organizadas por familia de dispositivos. La **Tabla 7** enumera el tipo de espuma de PE-PUR utilizada en cada dispositivo (tipo A o tipo B). La **Tabla 8** enumera todos los acrónimos y abreviaturas.

- **Estado actual de las pruebas COV:** Philips proporcionó una [actualización](#) el 23 de diciembre de 2021 que estableció que no se prevé que la exposición al nivel de COV identificado hasta la fecha para los dispositivos DreamStation de primera generación tenga consecuencias para la salud a largo plazo para los pacientes de forma normal; sin embargo, las pruebas adicionales de COV para DreamStation están en curso (p. ej., para dispositivos expuestos al ozono) y se proporcionarán conclusiones definitivas después de que se completen las pruebas. Se están realizando pruebas adicionales de COV para otros dispositivos afectados por el retiro, y se proporcionarán conclusiones sobre los riesgos de exposición relacionados con los COV para esos otros dispositivos cuando se completen.
- **Estado actual de pruebas MP y pruebas adicionales (ISO 10993):** Las **Tablas 2-6** proporcionan los resultados de las pruebas disponibles y las conclusiones confirmadas por terceros notificadas hasta la fecha para todos los dispositivos afectados. Se están realizando evaluaciones integrales de riesgos de las pruebas para cada dispositivo

afectado por el retiro, y Philips Respironics continuará brindando actualizaciones sobre los resultados de estas evaluaciones.

Además, los dispositivos pudieron haber sido fabricados con uno o más tipos de espuma de PE-PUR usada en varias plataformas de dispositivos como se indica en la **Tabla 7**. 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

Resumen de pruebas hasta la fecha

Como se describe en las **Secciones V.A.1.** y **V.A.2.** a continuación, se han realizado pruebas y análisis de datos significativos 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 2, 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.

Con respecto a los riesgos relacionados con los COV, las pruebas contenidas en la **Tabla 2** muestran que las pruebas ISO 18562-3 de 15 dispositivos nuevos, 5 dispositivos usados y 9 dispositivos desgastados en laboratorio no identificaron un riesgo toxicológico para los pacientes. Como se señaló en la **Sección IV**, es posible que una prueba ISO 18562-3 individual no tenga en cuenta todos los procesos de degradación. Por lo tanto, la selección de las pruebas incluyó dispositivos usados con diferentes años de uso y distintos grados de degradación visible. Específicamente, cuatro de los cinco dispositivos tuvieron una reducción de volumen y degradación visual de la espuma significativa (consulte la **Sección V.A.1**), y los niveles de dietilenglicol (DEG), un producto de degradación conocido, medidos durante las pruebas fueron generalmente mayores en los dispositivos con grados más altos de reducción de volumen y degradación visual de la espuma, consistente con el mecanismo de degradación de 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 60.847 dispositivos (consulte la **Tabla 1**), ha identificado reducción de volumen y degradación visual de la espuma en un número limitado de dispositivos (2 %).

Con respecto a los riesgos relacionados con la exposición de pacientes a partículas respirables, las pruebas en la **Tabla 2 (filas 2, 5, 14-17, 19, 20)** muestran que la prueba ISO 18562-2 de 61 dispositivos nuevos, 96 dispositivos usados, 28 uso de ozono simulado, y 24 dispositivos desgastados en laboratorio estaban todos por debajo de los límites permitidos de partículas respirables especificados en ISO 18562-2.

Con respecto a los riesgos relacionados con partículas más grandes (> 10 µm), se completó un análisis de terceros de los productos químicos presentes en la espuma degradada de 6 dispositivos usados distintos, incluidos aquellos con una reducción de volumen y degradación visual significativa de la espuma, y

se realizó una evaluación de riesgos de manera conservadora que asumió que toda la espuma presente en un dispositivo podría entrar en contacto con el paciente. Esa evaluación del riesgo por terceros concluyó que no había daños apreciables para la salud de los pacientes (consulte la **Tabla 2**, **fila 21**).

V.A.1. Pruebas de nivel del dispositivo

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 evaluación, el dispositivo se desmonta para permitir el acceso a la caja del ventilador (donde se encuentra la espuma PE-PUR) y otras partes de la trayectoria de 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 desde Estados Unidos 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 **Tabla 1**).

Tabla 1: Inspección visual de dispositivos DreamStation de primera generación de EE. UU. y Canadá

| | # de dispositivos inspeccionados | # de 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 1** 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.

La espuma de PE-PUR de tipo A, como la utilizada en los dispositivos DreamStation de primera generación (consultar la **Tabla 7**), 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 dentro del recorrido del aire en el interior del dispositivo: en la cavidad del ventilador antes de entrar en este, y dentro del propio ventilador.

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.

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. Los resultados de las mediciones de MP hasta la fecha también respaldan esta afirmación, tal y como se expone a continuación.

Compuestos orgánicos volátiles (COV)

Como se indicó anteriormente en una [actualización](#) del 23 de diciembre de 2021, no se prevé que la exposición al nivel de COV identificado hasta la fecha para los dispositivos DreamStation de primera generación tenga consecuencias para la salud a largo plazo de los pacientes según las pruebas de la norma ISO 18562-3 y la evaluación de dispositivos nuevos, desgastados en laboratorio y usados (**Tabla 2**). Es importante tener en cuenta que estos dispositivos DreamStation nuevos y con desgaste en laboratorio no se expusieron a la limpieza con ozono, de acuerdo con las instrucciones de uso.

Material particulado (MP):

61 dispositivos nuevos, 96 dispositivos usados, 28 dispositivos de ozono simulado y 24 dispositivos desgastados en laboratorio cumplían con los límites permitidos de emisiones de MP de la norma 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, el promedio de recuentos de partículas en los 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.

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 14 veces más probabilidades de tener una reducción de volumen/degradación de espuma visible significativa en comparación con los dispositivos sin exposición al ozono informada por el usuario. Esta observación es consistente con las pruebas de laboratorio, donde los dispositivos DreamStation

de primera generación expuestos a ciclos cada vez mayores de limpieza con ozono tenían una degradación visual cada vez más severa. (**Tabla 2, Fila 20**). En cuanto a los COV, esta prueba también mostró que después de 200 ciclos de limpieza con ozono (cada ciclo simula una noche de uso y luego limpieza con ozono), el dietilenglicol (DEG) se volvió detectable como COV en la prueba ISO 18562-3. El riesgo toxicológico de COV de esta degradación inducida por ozono aún se está evaluando, y este resumen se actualizará una vez que los resultados y las conclusiones estén disponibles.

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

Los dispositivos usados con uso desconocido de ozono (consulte la **Tabla 2, fila 21**) se incluyeron 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.

V.A.2. Pruebas del nivel de espuma

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.

La nueva espuma (tipo A) pasó las pruebas de irritación, sensibilización y Ames (genotoxicidad) de la norma 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 las espumas usadas permite

discriminar los compuestos asociados con la degradación de las espumas 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 dispositivos médicos dentro de un proceso de gestión de riesgos* fue realizada por un laboratorio externo para identificar y cuantificar los productos químicos que pueden extraerse de la espuma PE-PUR (tipo A) si entra en contacto con los

pacientes. Específicamente, se analizó espuma de seis dispositivos DreamStation de primera generación usados con degradación visible de la espuma, 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: Un tercero calificado realizó el *establecimiento de límites permisibles para sustancias lixiviables* 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 PE-PUR tipo A degradada se consideró potencialmente genotóxica (según la prueba de bioensayo ISO 10933-3

de espuma desgastada en laboratorio), se requirió una evaluación de peso de evidencia gradual de seguimiento según la norma ISO 10993-3, que incluye 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 de PE-PUR tipo A degradada dentro del dispositivo. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la suposición de 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 2, Filas 1, 2, 5, 14-17, 19, 20**) como la de partículas más grandes (más de 10 µm, consulte la **Tabla 2, 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 2, Fila 21**).

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).

V.B.1. Pruebas de nivel del dispositivo

Un nuevo dispositivo pasó las pruebas de COV y MP. Se están realizando más pruebas en DreamStation Go.

V.B.2. Pruebas del nivel de espuma

Consulte las pruebas de espuma del DreamStation de primera generación.

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).

V.C.1. Pruebas de nivel del dispositivo

Un nuevo dispositivo pasó las pruebas de COV. Cuatro dispositivos nuevos, veinte desgastados en laboratorio y siete usados pasaron las pruebas de MP. Se están realizando más pruebas.

V.C.2. Pruebas del nivel de espuma

Consulte las pruebas de espuma del DreamStation de primera generación.

V.D. Trilogy 100/200

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

V.D.1. Pruebas de nivel del dispositivo

Tres nuevos dispositivos Trilogy probados según las normas disponibles antes de la aceptación de la norma ISO 18562 superaron las pruebas de COV y MP. Además, tres nuevos dispositivos Trilogy superaron las pruebas de la norma ISO 18562-2 e ISO 18562-3. Se están realizando más pruebas en Trilogy.

V.D.2. Pruebas del nivel de espuma

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 con desgaste en laboratorio (tipo B) 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. 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 de riesgo toxicológico completa. 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 pasó 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.

V.E. 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 espuma tipos A y B, una es igual a la espuma PE-PUR en DreamStation de primera generación (tipo A) y otra es igual a la espuma PE-PUR en Trilogy (tipo B).

V.E.1. Pruebas de nivel del dispositivo

Un nuevo dispositivo de la serie A pasó las pruebas de COV y tres pasaron las pruebas de MP. Un nuevo dispositivo Omnilab y tres dispositivos Omnilab usados superaron las pruebas de la norma ISO 18562-3 con todos los COV detectados con MOS > 1,0. Se están realizando más pruebas.

V.E.2. Pruebas del nivel de espuma

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.

VI. 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). Al investigar esta cuestión, es importante tener en cuenta que la AOS en sí misma puede aumentar el riesgo de cáncer, al igual que los factores de riesgo de AOS, como el desgaste, el tabaquismo y la obesidad. Por lo tanto, el riesgo de cáncer se compararía entre pacientes con AOS con y sin uso de dispositivos de PAP, al ajustar los factores de riesgo relevantes que difieren

entre estos grupos.

De acuerdo con las pautas estándar para revisiones sistemáticas de literatura, se realizó una búsqueda en PubMed, la base de datos de literatura biomédica de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, para identificar estudios en humanos, publicados hasta el 14 de julio de 2022, que compararan el riesgo de cánceres específicos entre pacientes con AOS que usan o no dispositivos PAP. Después de excluir los estudios no realizados en 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 PAP y los artículos sin datos de investigación originales (por ejemplo, revisiones, comentarios y cartas), se identificaron 13 estudios epidemiológicos relevantes. Se evaluaron el diseño, los métodos y los resultados de cada estudio en cuanto a rigor científico y riesgo de sesgo

de acuerdo con las 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

Kendzierska 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.

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 2: Lista de resultados de pruebas para DreamStation de primera generación

| Dispositivo | Fila | Categoría de dispositivo | # de Pruebas/Dispositivos Probado | Descripción de la prueba | Resultado | Conclusiones e información adicional ^a |
|---|------|-----------------------------|---|---|-----------|---|
| Nuevos dispositivos | | | | | | |
| DreamStation de primera generación (espuma tipo A) | 1 | Nuevo [Todo el dispositivo] | 4 | Calidad del aire interior Evaluación de COV y MP | Aprobado | Todas las emisiones de COV y partículas estuvieron por debajo de lo establecido límites. Pruebas realizadas según las normas disponibles antes de ISO 18562. |
| | 2 | Nuevo [Todo el dispositivo] | 16 | MP (ISO 18562-2) | Aprobado | MP _{2,5} y MP ₁₀ 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 de riesgos toxicológicos de seguimiento sobre el estabilizador de fenol sugiere que no hay preocupación por el riesgo de efectos adversos para la salud en los pacientes. Un análisis adicional de 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 | MP _{2,5} y MP ₁₀ 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 cutánea | 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 ISO 10993-3: Ames | Aprobado | Negativo para genotoxicidad en condiciones de laboratorio |
| Producto químico | | | | | | |

| | | | | | |
|---|------------------------|---|--|----------|--|
| 8 | Nuevo [Espuma A] | 1 | preliminar caracterización por ISO 18562-4/ISO 10993-18 (no exhaustiva) ^b | Aprobado | Todos los compuestos detectados tenían MOS >1,0. |
|---|------------------------|---|--|----------|--|

| Dispositivo | Fila | Categoría de dispositivo | # de Pruebas/Dispositivos probados | Descripción de la prueba | Resultado | Conclusiones e información adicional ^a |
|------------------------------------|------|--|--|---|---|--|
| | 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 21) |
| Con desgaste en laboratorio | | | | | | |
| | 10 | Con desgaste en laboratorio [Dispositivo completo] | 3 puntos de tiempo de desgaste | 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 | Con desgaste en laboratorio [Espuma A] | 24 pruebas (4 puntos de tiempo de puntos de tiempo, 3 condiciones de pretratamiento ^c , 2 laboratorios) | Prueba de genotoxicidad 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 21). |
| | 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. |
| | | | | | MEM MEM: No aprobado/ | Positivo para citotoxicidad en condiciones de laboratorio para espuma desgastada a 90 °C 95 % RH durante 4 semanas. Espuma desgastada a 2 semanas mostró resultados negativos para citotoxicidad en laboratorio |

| | | | | | |
|----|--|----------------------------------|--|---|---|
| 13 | Con desgaste en laboratorio [Espuma A] | 3 pruebas (2 plazos de desgaste) | ISO 10993-5: MEM MEM ISO 10993-10: GPMT, | AI GPMT, Aprobado | condiciones. Negativo para la sensibilidad cutánea en condiciones de laboratorio para todos los plazos de tiempo de desgaste. Negativo para irritación cutánea en condiciones de laboratorio para todos los plazos de tiempo de desgaste (2 y 4 semanas a 90° C 95 % HR). Evaluación del riesgo toxicológico asociado completada (consulte la Fila 21). |
| | | | irritación cutánea | Piel irritación: No aprobado/ AI | |

| Dispositivo | Fila | Categoría de dispositivo | # de Pruebas/Dispositivos probados | Descripción de la prueba | Resultado | Conclusiones e información adicional ^a |
|--------------|------|---|------------------------------------|--------------------------------------|-----------|---|
| | 14 | Con desgaste en laboratorio [Todo el dispositivo] | 12 | MP (ISO 18562-2) ^e | Aprobado | MP _{2,5} y MP ₁₀ 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, or 46 días a 80°C y 75 % de humedad relativa. |
| | 15 | Desgastada en laboratorio [Dispositivo dispositivo] | 12 | MP (ISO 18562-2) | Aprobado | MP _{2,5} y MP ₁₀ por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2. 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 | MP _{2,5} y MP ₁₀ 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 que fueran consistentes con la espuma PE-PUR tipo A. |
| | 17 | Usado [Todo el dispositivo] | 16 | MP (ISO 18562-2) | Aprobado | MP _{2,5} y MP ₁₀ por debajo de los umbrales de la norma ISO 18562-2 para 16 dispositivos. ^f 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 que fueran consistentes con la espuma PE-PUR tipo A. |

| | | | | | |
|----|--------------------------------|--------|--------------------------------|-----|---|
| 18 | Usado [Todo el dispositivo] | 60.847 | Inspección visual ^g | N/C | <ul style="list-style-type: none"> • Los dispositivos devueltos por los pacientes se inspeccionaron para determinar 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 en los que el usuario declaró el uso de ozono tenían 14 veces más probabilidades de sufrir degradación que los que no declararon el uso de ozono. |
|----|--------------------------------|--------|--------------------------------|-----|---|

| Dispositivo | Fila | Categoría de dispositivo | # de Pruebas/Dispositivos probados | Descripción de la prueba | Resultado | Conclusiones e información adicional ^a |
|--|------|--|------------------------------------|---|-----------|--|
| | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Para 659 dispositivos inspeccionados al azar, 13 mostraron reducción de volumen y degradación visual significativas. 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 mayor uso. Sin embargo, los datos hasta la fecha sugieren que no existe una correlación directa que indique que se produce una degradación después de cierta cantidad de uso del dispositivo. |
| Experimentos combinados de dispositivos nuevos, desgastados en laboratorio y usados | | | | | | |
| | 19 | 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 ^h | 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>MP₃ y MP₁₀ de los dispositivos usados con degradación (8 dispositivos en total) no fueron estadísticamente diferentes de los MP_{3 medidos} y MP₁₀ 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 los dispositivos se clasificaron según su limpieza, los recuentos promedio de partículas en los dispositivos clasificados como "sucios" fueron significativamente mayores que los clasificados como "limpios".ⁱ <u>de los nuevos dispositivos DS1</u></p> |

| Dispositivo | Fila | Categoría de dispositivo | # de Pruebas/Dispositivos probados | Descripción de la prueba | Resultado | Conclusiones e información adicional ^a |
|-------------|------|---|---|--|---|---|
| | | | | | | Los dispositivos usados con y sin degradación no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de probabilidad. |
| | 20 | Nuevo; expuesto al Ozono [dispositivo completo] | 115 en total 3 Nuevos 84 con uso simulado y exposición al ozono 28 con uso simulado pero sin exposición al ozono | <p>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, apagar y exponer un dispositivo DS1 al ozono) hasta por 500 ciclos.</p> <p>Para un control, los dispositivos DS1 se encendieron durante 1 hora, se apagaron y luego se mantuvieron apagados mientras los otros dispositivos estuvieron expuestos al ozono.</p> <p>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 COV (ISO 18562-3)</p> | El ozono induce la degradación y la producción de DEG | <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 MP por encima de los límites ISO 18562-2 para todas las muestras analizadas (28 dispositivos con uso simulado y exposición al ozono, y 14 dispositivos con uso simulado y sin exposición al ozono).</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>Se están realizando análisis adicionales en estas muestras.</p> |

| Dispositivo | Fila | Categoría de dispositivo | # de Pruebas/Dispositivos probados | Descripción de la prueba | Resultado | Conclusiones e información adicional ^a |
|-------------|------|--|--|---|-----------|--|
| | 21 | Usado; Nuevo; Desgastado en laboratorio [Espuma A] | 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] Nuevo desgastado o en laboratorio o [Condición 1: 2 semanas a 90 °C 95 % RH]; [Condición 2: 4 semanas a 90 °C 95 % RH] | Caracterización química por extraíbles y lixiviables, y evaluación del riesgo toxicológico: ISO 10993-18 e ISO 10993-17 | Aprobado | No se detectó 2,4-TDA libre en la espuma usada (6 dispositivos diferentes) hasta el límite de detección (<0,2 µg/g). Conclusión principal 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. |

| | | | | | |
|----|--|----------|---|---------------------------|---|
| 22 | 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 patrón 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 | En presencia de alcohol isopropílico (IPA) o agua, el TDI reacciona con el IPA o el agua y no se observa como TDI libre. 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. No se espera que el TDI esté libre y presente dentro de un extracto de muestra de espuma PE-PUR. |
|----|--|----------|---|---------------------------|---|

^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 o identificación de COV de 3 dispositivos por punto de tiempo de desgaste (9 dispositivos en total) realizada internamente. Evaluación del riesgo toxicológico utilizando el valor promedio de la medición por triplicado proporcionada por un tercero calificado.

^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 21**).

^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.

Tabla 3: Lista de resultados de pruebas para DreamStation Go

| Dispositivo | Fila | Categoría de dispositivo | # de Pruebas/Dispositivos Probados | Descripción de la prueba | Resultado | Conclusiones e información adicional ^a |
|--|-------------------------------|-------------------------------|---|---|---|--|
| DreamStation Ir (Espuma tipo A) | Nuevo | | | | | |
| | 1 | Nuevo [Todo el dispositivo] | 1 | Evaluación de la calidad del aire en espacios cerrados para COV y MP | Aprobado | Todas las emisiones de COV y partículas estaban por debajo de los límites establecidos. Pruebas realizadas según las normas disponibles antes de la ISO 18562. |
| | 2 | Nuevo [Espuma A] ^e | 3 pruebas | ISO 10993-5: Difusión en agar ISO 10993-10: GPMT, irritación cutánea | 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 |
| | 4 | Nuevo [Espuma A] ^e | 1 | Preliminar Química caracterización por 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: MEM elución ISO 10993-10: GPMT, irritación cutánea | MEM Elución: No aprobado/AI GPMT, Aprobado Irritación cutánea: Aprobado | Positivo para citotoxicidad en condiciones de laboratorio. ^d Negativo para sensibilidad cutánea en condiciones de laboratorio. Negativo para irritación cutánea en condiciones de laboratorio. | |

Con
desgaste
en
laboratori
o

| Dispositivo | 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 intervalos de tiempo preestablecido 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 de riesgo toxicológico asociado <u>en curso</u> ^f |
| | 7 | Con desgaste en laboratorio [Espuma A] ^e | 3 puntos de tiempo de desgaste | Caracterización química preliminar caracterización por 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 contenían espuma previamente desgastada durante 1 semana, 2 semanas o 3 semanas a 90 °C y 95 % RH. |
| | 8 | Desgastada en laboratorio [Espuma A] ^e | 3 pruebas (2 intervalos de tiempo preestablecidos del desgaste) | ISO 10993-5: MEM MEM ISO 10993-10: GPMT, irritación cutánea | MEM Elución: 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 <u>en curso</u> . ^g |

^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 ISO 10993 de citotoxicidad, se está llevando a cabo una evaluación adicional con una caracterización química y una evaluación

de riesgos en curso.

^e Las pruebas de espuma de tipo A informadas en esta tabla también se informan en la Tabla 2.

^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 en curso.

^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.

Tabla 4: Lista de resultados de pruebas para Trilogy

| Dispositivo | Fila | Categoría de dispositivo | # de Pruebas/Dispositivos Probados | Descripción de la prueba | Resultado | Conclusiones e información adicional |
|---------------------------------|---|---------------------------------------|--|---|---|---|
| Trilogy 100/200 (Espuma tipo B) | Nuevo | | | | | |
| | 1 | Nuevo [Todo el dispositivo] | 3 | Calidad del aire interior Evaluación de COV y MP | Aprobado | Todas las emisiones de COV y partículas estuvieron por debajo de los límites establecidos. Ensayos realizados según las normas disponibles antes de la norma ISO 18562. |
| | 2 | Nuevo [Espuma B] ^c | 3 pruebas | ISO 10993-5: Elución prueba ISO 10993-10: GPMT, irritación cutánea | Aprobado | La prueba de citotoxicidad, sensibilidad e irritación cutánea en condiciones de laboratorio dio negativa |
| | 3 | Nuevo [Todo el dispositivo] | 3 | MP (ISO 18562-2) y COV (ISO 18562-3) | Aprobado | MP _{2,5} y MP ₁₀ por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2. Todos los COV detectados tenían MOS >1,0. |
| | 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. ^c |
| | 5 | Nuevo [Espuma B] | 3 pruebas | ISO 10993-5: Elución prueba ISO 10993-10: GPMT, irritación cutánea | Aprobado | La prueba de citotoxicidad, ^{b,c} sensibilidad ^b e irritación cutánea ^{b,c} en condiciones de laboratorio dio negativa |
| | Con desgaste en laboratorio | | | | | |
| 6 | Con desgaste en laboratorio [Espuma B] ^b | 4 pruebas (4 condiciones de desgaste) | Prueba de genotoxicidad ISO 10993-3: Ames | No aprobado/AI | Positivo para citotoxicidad en condiciones de laboratorio condiciones para la espuma desgastada a 80 °C y al 75 % de RH durante 1, 2, 3 y 4 semanas. Evaluación de riesgo toxicológico asociado en curso. ^d | |
| 7 | Con desgaste en | 4 pruebas (4 condiciones | ISO 10993-5: MEM MEM ISO 10993-10: GPMT, | MEM Elución: 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
[Espuma B] ^b

de desgaste)

irritación cutánea

o

Irritación
cutánea:
Aprobado

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 negativa.
Evaluación del riesgo toxicológico asociado **en curso**.^e

| Experimentos combinados de dispositivos nuevos, desgastados en laboratorio y usados | | | | | |
|---|---|--------------------------------|---|-----|---|
| 8 | Nueva, desgastada en laboratorio y usada [Espuma B] | 4 pruebas/diversas condiciones | 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. Las pruebas incluyeron espuma previamente desgastada durante 1, 4, 7, 11 o 14 días a 90 °C y 100 % RH, así como también 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 5: Lista de resultados de pruebas para BiPAP A30/A40/V30 y OmniLab

| Dispositivo | Fila | Categoría de dispositivo | # de Pruebas/Dispositivos Probados | Descripción de la prueba | Resultado | Conclusiones e información adicional ^a |
|--|-------------------------------|-------------------------------|---|---|--|---|
| BiPAP A30/A40/V30; OmniLab (espuma tipos A y B) | 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] | 3 | MP (ISO 18562-2) | Aprobado | MP _{2,5} y MP ₁₀ 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 cutánea | 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 cutánea | Aprobado | Negativo para citotoxicidad, sensibilización e irritación cutánea en condiciones de laboratorio |
| | 4 | Nuevo [Espuma A] ^f | 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 |
| | 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 [Todo el dispositivo] | 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: MEM ISO 10993-10: GPMT, irritación cutánea | MEM Elución: No aprobado/AI GPMT, Aprobado | La prueba de citotoxicidad en condiciones de laboratorio dio positiva. ^c Las prueba de sensibilidad cutánea en condiciones de laboratorio dio negativa. Negativo para irritación cutánea en condiciones de laboratorio. | |

o

| Dispositivo | Fila | Categoría de dispositivo | # de Pruebas/Dispositivos Probado | Descripción de la prueba | Resultado | Conclusiones e información adicional ^a |
|------------------------------------|------|---|--|---|---|--|
| | | | | | Irritación cutánea: Aprobado | |
| | 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 | Con desgaste en laboratorio [Espuma A] ^f | 24 pruebas (4 puntos de tiempo de puntos de tiempo, 3 condiciones asociadas ^b , 2 laboratorios) | Prueba de genotoxicidad ISO 10993-3: Ames | No aprobado/ AI | La prueba de genotoxicidad positiva en condiciones de laboratorio para todas espuma desgastada a 90 °C y 95 % RH durante ≥2 semanas, y 1/6 de las muestras de espuma desgastadas a 90 °C y 95 % RH durante 1 semana. Condiciones evaluación del riesgo toxicológico en curso ^d |
| | 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 ventilador que contenía espuma con desgaste previo durante 1 semana, 2 semanas o 3 semanas a 90 °C y 95 % HR. |
| | 11 | Con desgaste en laboratorio [Espuma A] ^f | 3 pruebas (2 plazos de desgaste) | ISO 10993-5: MEM MEM ISO 10993-10: GPMT, irritación cutánea | MEM Elución: No aprobado/ AI GPMT, Aprobado Irritación cutánea: No aprobado/ AI | La prueba de citotoxicidad en condiciones de laboratorio para la espuma dio positiva desgaste a 90 °C 95 % HR durante 4 semanas. La espuma con desgaste a las 2 semanas dio negativo para genotoxicidad en condiciones de laboratorio Negativo para la sensibilidad cutánea en condiciones de laboratorio para todos los plazos de tiempo de desgaste. Negativo para irritación cutánea en condiciones de laboratorio para todos los plazos de tiempo de desgaste (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 ^d |
| 13 | Con desgaste en laboratorio [Espuma A] ^f | 4 pruebas (4 puntos de tiempo de desgaste) | ISO 10993-5: MEM elución ISO 10993-10: GPMT, irritación cutánea | MEM Elución: No aprobado/ AI GPMT, Aprobado | La prueba de citotoxicidad en condiciones de laboratorio para la espuma dio positiva desgastada a 80 °C 75 % RH durante 1 y 3 semanas. Espuma desgastada a 2 semanas mostró resultados negativos para citotoxicidad en laboratorio de laboratorio. Negativo para la sensibilidad cutánea en condiciones de laboratorio para todos los plazos de tiempo de desgaste. |

| Dispositivo | Fila | Categoría de dispositivo | # de Pruebas/Dispositivos Probado | Descripción de la prueba | Resultado | Conclusiones e información adicional ^a |
|-------------|------|---|-----------------------------------|---|---------------------------------|--|
| | | | | | Irritación cutánea: Aprobado | Negativo para irritación cutánea en condiciones de laboratorio para todos los puntos de tiempo. Evaluación del riesgo toxicológico asociado <u>en curso</u> . ^g |
| | | | | | Usado | |
| | 14 | Usado [Todo el dispositivo] | 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 |
| | 15 | 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. Las pruebas incluyeron espuma previamente desgastada durante 1, 4, 7, 11 o 14 días a 90 °C y 100 % de RH, así como también 2 espumas usadas/devueltas con quejas 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 período 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 de tipo A y B que se indican en esta tabla también se indican en las Tablas 2 y 4, respectivamente.

^g 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 6: Lista de resultados de pruebas para SystemOne, Dorma, REMstar, BiPAP Serie C

| Dispositivo | Fila | Categoría de dispositivo | # de Pruebas/Dispositivos Probados | Descripción de la prueba | Resultado | Conclusiones e información adicional ^a |
|---|--------------|-------------------------------|---|---|--|--|
| SystemOne; Dorma; REMstar; BiPAP Serie C (Espuma tipo A) | Nuevo | | | | | |
| | 1 | Nuevo [Todo el dispositivo] | 1 | Evaluación de la calidad del aire en espacios cerrados para COV y MP | Aprobado | Todas las emisiones de COV y partículas estaban por debajo de los límites establecidos. Ensayos realizados según las normas disponibles antes de la norma ISO 18562. |
| | | Nuevo [Todo el dispositivo] | 3 | MP (ISO 18562-2) | Aprobado | MP _{2,5} y MP ₁₀ por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2. |
| | 2 | Nuevo [Espuma A] ^e | 3 pruebas | ISO 10993-5: Difusión en agar ISO 10993-10: GPMT, irritación cutánea | 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 |
| | 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: MEM elución ISO 10993-10: GPMT, irritación cutánea | MEM Elución: 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
laboratori
o

| Dispositivo | 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 plazos de tiempo preestablecidos 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 ^f |
| | 7 | Con desgaste en laboratorio [Espuma A] ^e | 3 puntos de tiempo de desgaste | Caracterización química preliminar caracterización por la norma ISO 18562-4/ISO 10993-18 (no exhaustivo) ^d | Aprobado | Todos los compuestos detectados tenían MOS >1,0 Prueba de dispositivos incluidos con caja sopladora que contiene espuma previamente desgastada durante 1, 2 o 3 semanas a 90 °C y 95 % RH. |
| | 8 | Con desgaste en laboratorio [Espuma A] ^e | 3 pruebas (2 plazos de desgaste) | ISO 10993-5: MEM elución ISO 10993-10: GPMT, irritación cutánea | MEM Elución: No aprobado/ AI GPMT, Aprobado Irritación cutánea: No aprobado/ AI | La prueba de genotoxicidad en condiciones de laboratorio dio positiva para espuma desgastada a 90 °C 95 % HR durante 4 semanas. Espuma a las 2 semanas de desgaste dio negativo para citotoxicidad según la norma en condiciones de laboratorio. 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 dio positiva para todos los plazos de tiempo preestablecidos de desgaste (2 y 4 semanas a 90 °C 95 % HR). Evaluación del riesgo toxicológico asociado en curso . ^g |
| | 9 | Con desgaste en laboratorio o [Dispositivo] | 20 dispositivos (7 puntos de tiempo de desgaste) | MP (ISO 18562-2) | Aprobado | MP _{2,5} y MP ₁₀ por debajo de los umbrales ISO 18562-2 Las pruebas incluyeron dispositivos con espuma previamente desgastada durante 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. |

| | | | | | |
|-----------|------------------------------|----------------|------------------|----------|--|
| completo] | | | | | |
| | Usada | | | | |
| 10 | Usado [Todo el dispositivo] | 7 dispositivos | MP (ISO 18562-2) | Aprobado | MP _{2,5} y MP ₁₀ por debajo de los límites que establece la norma ISO 18562-2. |

- ^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.
- ^b 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 ISO 10993 de citotoxicidad, se está llevando a cabo una evaluación adicional con una caracterización química y una evaluación de riesgos en curso.
- ^e Las pruebas de espuma de tipo A informadas en esta tabla también se informan en la Tabla 2.
- ^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 en curso.
- ^g Las pruebas de elución MEM, de sensibilización e irritación cutánea de conformidad con la norma ISO 10993 son para identificar peligros y no determinan el riesgo de que esa peligrosidad afecte a un paciente a través de las vías relevantes de exposición. Se está llevando a cabo una evaluación constante del riesgo toxicológico para determinar si existe un riesgo considerable para la salud de los pacientes.

Tabla 7: tipo de espuma de reducción de sonido por dispositivo

| Dispositivos agrupados por diseño de trayectoria de aire del dispositivo | Tipo de espuma | Material de la espuma | Densidad de espuma (g/mL) | Porcentaje de dispositivos registrados |
|--|----------------|-----------------------|---------------------------|--|
| Dreamstation CPAP, BiPAP, AutoPAP Dreamstation ASV Dreamstation ST, AVAPS E30 | A | PE-PUR | 0,06 | 68 % |
| DreamStation Go CPAP, AutoPAP | A | PE-PUR | 0,06 | 1 % |
| SystemOne serie 60, SystemOne serie 50 SystemOne ASV4 Serie C S/T, AVAPS Dorma 400, 500 CPAP, Auto CPAP (no comercializado en Estados Unidos) | A | PE-PUR | 0,06 | 26 % |
| Trilogy 100 Trilogy 200 Garbin Plus, Aeris, Ventilador LifeVent (no comercializado en Estados Unidos) | B | PE-PUR | 0,03 | 3 % |
| Ventilador automático BiPAP V30 de la serie A A-Series BiPAP Hybrid A30 (no comercializado en EE. UU.) Bipap A30 de la Serie A (no comercializado en Estados Unidos) BiPAP A40 de la Serie A (no comercializado en Estados Unidos) OmniLab Advanced Plus | A y B | PE-PUR para ambos | 0,06 0,03 | 2 % |

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. Como se indica en la **Tabla 7** más arriba, hay dos tipos principales de espuma de PE-PUR que se utiliza en los dispositivos retirados del mercado: y se denominan "tipo A" y "tipo B". Las diferencias conocidas

entre las espumas tipo A y tipo B incluyen 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.

Tabla 8. Acrónimos y abreviaturas

| | |
|---------------------------------------|---|
| AI | Información adicional |
| °C | Celsius |
| CFR | Código de Regulaciones Federales |
| DD | dimetil diazeno |
| 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 particulado | Fenol, 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-(1-metilpropil) MP Material |
| 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 |