

Rapid Titration of VNS Therapy™ Reduces Time-To-Response in Epilepsy (La valoración rápida de VNS Therapy™ reduce el tiempo de respuesta en casos de epilepsia)

Tzadok, M., Verner, R., Kann, L., Tungala, D., Gordon, C., El Tahry, R. y Fahoum, F. (2022). Rapid Titration of VNS Therapy Reduces Time-To-Response in Epilepsy (La valoración rápida de VNS Therapy™ reduce el tiempo de respuesta en casos de epilepsia). *Epilepsy and Behavior*.

Punto clave 1

La velocidad de valoración influye en el inicio de la respuesta a VNS Therapy™. En este análisis retrospectivo, los pacientes que se valoraron a 1,625 mA a una velocidad conforme al protocolo normal en el etiquetado del fabricante lograron una respuesta a VNS Therapy más rápida que aquellos que se valoraron a velocidades inferiores.

Índice de riesgo de todos los sujetos

	Estimación	Intervalo de confianza
Rápida vs. lenta	1,845	1,121; 3,035
Rápida vs. media	2,225	1,246; 3,971
Media vs. lenta	0,829	0,518; 1,327

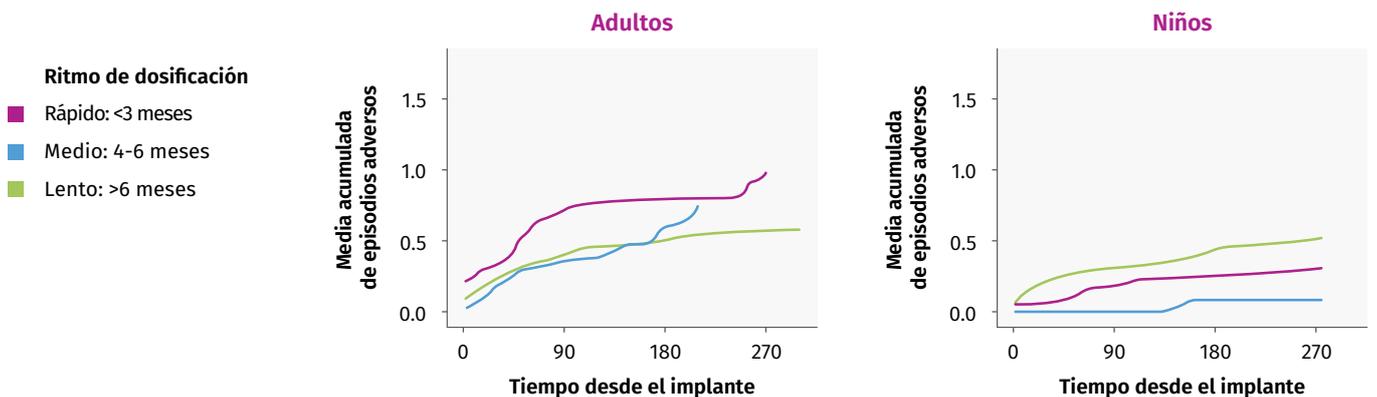
Índice de riesgo solo de los pacientes con respuesta favorable

	Estimación	Intervalo de confianza
Rápida vs. lenta	4,536	2,769; 7,430
Rápida vs. media	1,955	1,158; 3,299
Media vs. lenta	2,320	1,514; 3,555

La valoración rápida (<3 meses para la dosis objetivo) se asoció con un tiempo de respuesta inferior al de las valoraciones «media» (3-6 meses) y «lenta» (>6 meses). Este efecto se reforzó a la hora de evaluar la población de pacientes que finalmente respondieron a VNS Therapy, a diferencia de todos los sujetos.

Punto clave 2

Si bien las quejas por los efectos secundarios suelen ralentizar la valoración, el índice acumulado de efectos secundarios notificados durante una valoración más rápida solo empeoró un poco en adultos y no empeoró en niños.



Recuentos de pacientes en cada seguimiento

A excepción de la experiencia previa a la comercialización de VNS Therapy, la velocidad de valoración en adultos y niños no se correlacionó con diferentes tasas de episodios adversos.

Ritmo de dosificación	T=0	T=90	T=180
Lento	299	292	260
Medio	40	39	29
Rápido	40	44	19

Recuentos de pacientes en cada seguimiento

Ritmo de dosificación	T=0	T=90	T=180
Lento	143	141	140
Medio	36	36	36
Rápido	18	18	14

Resumen del estudio

Objetivo

Las estrategias habituales de valoración para la estimulación del nervio vago (VNS) priorizan la monitorización de la tolerabilidad durante pequeños aumentos de la intensidad de la estimulación a lo largo de varios meses. La priorización de la tolerabilidad se basa parcialmente en la rapidez con la que los pacientes pueden percibir y comunicar los efectos secundarios, así como en el retraso en el inicio de los beneficios clínicos de VNS Therapy. Un exceso de precaución durante la fase de valoración puede retrasar significativamente la dosificación objetivo o impedir que un paciente alcance plenamente una dosis terapéutica. Este estudio tenía como objetivo caracterizar la relación entre la velocidad de valoración y el inicio de la respuesta clínica a VNS Therapy.

Método

Para este trabajo se evaluaron un total de 1178 sujetos de estudios clínicos patrocinados por LivaNova. Si bien el modelo preferido para este tipo de análisis es el de la regresión de Cox, la población del estudio no cumplía la asunción clave de «riesgos proporcionales». Los peligros no proporcionales se corrigieron con una función de ponderación, y luego se empleó la regresión de Cox ponderada para evaluar las diferencias entre estrategias de valoración más agresivas y más conservadoras. La dosis objetivo se definió empíricamente como la corriente de salida de 1,625 mA, según los resultados de Fahoum et al. 2022. Los resultados a nivel de paciente y los datos de dosificación se separaron en cohortes rápidas (<3 meses), medias (3-6 meses) y lentas (>6 meses) en función de la velocidad de valoración.

Resultados

El modelo estadístico reveló una relación significativa entre la velocidad de valoración y el inicio de la respuesta clínica, definida como una reducción del 50 % respecto a los valores iniciales en la frecuencia de las crisis. La valoración rápida tuvo como resultado un inicio de respuesta significativamente más rápido que el de las velocidades de valoración media (CI 1,16-3,30) y lenta (CI 1,12-3,04). Este efecto fue más marcado al analizar únicamente a los sujetos con respuesta a VNS Therapy. La frecuencia de los episodios adversos observados entre cada cohorte mostró una tendencia a mayores tasas de episodios adversos en adultos que se valoraron rápidamente; sin embargo, la población pediátrica parecía ser más tolerante a la valoración a cualquier velocidad.

Conclusión

El análisis indica que una valoración más rápida acelera el inicio del beneficio clínico y es especialmente práctica en la población pediátrica, aunque aún puede justificarse el intento de acelerar la valoración en adultos. El grupo de valoración rápida de este análisis es coherente con el «protocolo normal» de VNS Therapy, por lo que se debe procurar seguir el etiquetado de VNS Therapy si se tolera esa valoración.

Limitaciones

La principal limitación de este análisis retrospectivo es que se utilizaron datos recopilados de diversos estudios clínicos de VNS Therapy. Los estudios incluían diseños intervencionistas y observacionales, seguimientos con distinta duración, pacientes objetivo de perfiles demográficos ligeramente diversos, y los métodos para la recopilación de datos no fueron uniformes en todos los estudios. Ninguno de estos estudios se diseñó prospectivamente con el fin de evaluar la relación entre los parámetros de VNS Therapy y la respuesta clínica.



Haga clic aquí
o escanee el código QR
para leer el artículo
completo

Breve resumen¹ de la información de seguridad para el sistema VNS Therapy™

[Indicación para la epilepsia] (febrero de 2021)

1. PRESCRIPCIÓN E INDICACIONES

Epilepsia (fuera de EE. UU.): el sistema VNS Therapy está indicado como terapia complementaria para reducir la frecuencia de las crisis en pacientes cuyos trastornos epilépticos estén dominados por crisis parciales (con o sin generalización secundaria) o crisis generalizadas que no respondan a los medicamentos antiepilépticos. Los modelos AspireSR™, SenTiva™ y SenTiva DUO™ disponen de un modo de estimulación automática concebido para los pacientes que sufren crisis asociadas a aumentos del ritmo cardíaco, conocidas como taquicardias laciales.

2. CONTRAINDICACIONES

Vagotomía: el sistema VNS Therapy no se puede utilizar en pacientes sometidos a una vagotomía cervical izquierda o bilateral.

Diatermia: no aplique diatermia de onda corta, diatermia con microondas ni diatermia con ultrasonido terapéutico en pacientes con un sistema VNS Therapy implantado. En esta contraindicación no se incluye el ultrasonido para diagnóstico.

3. ADVERTENCIAS GENERALES

Los médicos deben informar a los pacientes acerca de todos los riesgos y episodios adversos posibles descritos en los manuales del médico. Este documento no pretende sustituir al material completo presentado en los manuales del médico.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del sistema VNS Therapy para usos distintos a los recogidos en el capítulo «Prescripción e indicaciones» de los manuales del médico.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del sistema VNS Therapy en pacientes con predisposición a una disfunción de los sistemas de conducción cardíaca (vía de reentrada). Se recomienda obtener electrocardiogramas y realizar una monitorización Holter después de la implantación, si está indicado clínicamente.

Los pacientes con ciertas arritmias cardíacas subyacentes pueden sufrir una bradicardia posoperatoria.

Es importante seguir los procedimientos recomendados para la implantación y las pruebas intraoperatorias del producto que se describen en el capítulo «Procedimiento de implantación» del manual del médico.

En el diagnóstico del sistema (prueba de derivación) durante la operación, han ocurrido incidentes poco frecuentes de bradicardia o asistolia. Si se produce asistolia, bradicardia grave (ritmo cardíaco < 40 lpm) o un cambio clínicamente importante del ritmo cardíaco durante el Diagnóstico del Sistema (Test de Derivación) o durante el inicio de la estimulación, el médico debe estar preparado para seguir los procedimientos de acuerdo con el soporte vital cardíaco avanzado (SVCA).

Es posible que existan dificultades para tragar (disfagia) con la estimulación activa y la mayor dificultad para tragar puede provocar aspiración. Los pacientes con dificultades preexistentes para tragar sufren un mayor riesgo de aspiración.

Puede aparecer disnea (respiración entrecortada) con la terapia VNS activa. Los pacientes con enfermedades pulmonares subyacentes o insuficiencias como enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o asma pueden sufrir un gran riesgo de disnea.

Los pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) pueden sufrir ataques de apnea durante la estimulación. Una reducción de la frecuencia del estímulo o un tiempo en OFF prolongado pueden prevenir la intensificación de la AOS. La estimulación del nervio vago puede causar también una nueva apnea del sueño en pacientes a los que no se les ha diagnosticado anteriormente este trastorno.

Una avería del dispositivo puede causar una estimulación dolorosa o una estimulación por corriente continua. En ambos casos, el nervio puede resultar lesionado. Se debe instruir a los pacientes para que usen el imán para detener la estimulación si sospechan que existe una avería y acudan inmediatamente al médico a fin de realizar una evaluación.

Los pacientes a los que se les ha implantado el sistema VNS Therapy, o cualquier parte de este, solo deben someterse a procedimientos de IRM según se describe en el capítulo IRM con el sistema VNS Therapy. En algunos casos, será necesario extraer el sistema VNS Therapy mediante cirugía si se precisan exploraciones con una bobina corporal de RF de transmisión.

La estimulación en exceso en un ciclo de trabajo excesivo (es decir, el que tiene lugar cuando el tiempo de actividad «ON» es mayor que el tiempo de inactividad «OFF») y la estimulación con una frecuencia alta (es decir, una estimulación ≥ 50 Hz) ha tenido como resultado daños degenerativos del nervio al trabajar con animales de laboratorio.

Los pacientes que manipulan el generador de impulsos y la derivación a través de la piel (síndrome de Twiddler) pueden dañar o desconectar los cables del generador de impulsos o causar, posiblemente, daños en el nervio vago.

La sonda, el programador y el imán del paciente son dispositivos no seguros para RM. Estos dispositivos corren el riesgo de salir despedidos y no deben introducirse en la sala de RM.

Solo para generadores con estimulación automática: no debe utilizarse el modo de estimulación automática en pacientes que padezcan arritmias clínicamente significativas o que sigan tratamientos que interfieran con la frecuencia cardíaca intrínseca normal (p. ej., marcapasos, desfibrilador implantable o bloqueadores beta-adrenérgicos). Los pacientes, además, no deben tener antecedentes de incompetencia cronotrópica (que se observa con frecuencia en pacientes con bradicardia sostenida [frecuencia cardíaca < 50 lpm]).

4. ADVERTENCIAS SOBRE LA EPILEPSIA

Debe ser únicamente un médico con preparación específica y experto en el tratamiento de crisis y en el uso de este dispositivo quien prescriba y controle el sistema VNS Therapy. Debe ser únicamente un médico con preparación en cirugía de la vaina carotídea y que haya recibido formación específica en el implante de este dispositivo quien haga el implante.

El sistema VNS Therapy no es curativo. El médico debe informar a los pacientes de que el sistema VNS Therapy no es una cura para la epilepsia, y que, dado que las crisis pueden ocurrir de forma imprevista, los pacientes deben consultar a un médico antes de realizar algún tipo de actividad sin supervisar, como conducir, nadar o bañarse, y también al hacer algún ejercicio extenuante que pudiera perjudicarles a ellos o a otros.

Muerte súbita e inexplicable en casos de epilepsia (SUDEP): hasta el mes de agosto de 1996, se registraron 10 muertes repentinas e inexplicables (casos definitivos, probables y posibles) entre los 1000 pacientes a quienes se les había implantado el dispositivo VNS Therapy y que estaban recibiendo tratamiento con este. Durante dicho período, estos pacientes acumularon un total de 2017 años/paciente de exposición. Es posible que algunos de estos fallecimientos estén relacionados con crisis que pasaron desapercibidas, durante la noche, por ejemplo. Esta cifra representa una incidencia de 5,0 fallecimientos de SUDEP (definitivos, probables y posibles) por cada 1000 años/paciente. Si bien este índice es mayor al esperado en una población sana (no epiléptica) coincidente en términos de edad y sexo, se encuentra en el intervalo de estimaciones correspondiente a pacientes epilépticos que no están recibiendo estimulación del nervio vago. Dicho intervalo varía de 1,3 fallecimientos SUDEP para la población general de pacientes epilépticos a 3,5 (en casos definitivos y probables) para una población recientemente estudiada que ha participado en un estudio clínico para un medicamento antiepiléptico, y que es similar a la cohorte del estudio clínico del sistema VNS Therapy, y a 9,3 para pacientes cuya epilepsia es intratable médicamente y a quienes se recomendó someterse a cirugía para tratar su afección.

5. PRECAUCIONES GENERALES

Los médicos deben informar a los pacientes acerca de todos los riesgos y episodios adversos posibles descritos en los manuales del médico del sistema VNS Therapy.

El médico encargado de prescribir el dispositivo debe tener experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la depresión o epilepsia y debe estar familiarizado con la programación y el uso del sistema VNS Therapy.

El médico que lleve a cabo la introducción del sistema VNS Therapy debe tener experiencia en la práctica de la cirugía de la vaina carotídea y debe estar capacitado para realizar técnicas quirúrgicas relacionadas con la introducción del sistema VNS Therapy.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del sistema VNS Therapy para su uso durante el embarazo. El sistema VNS Therapy debe emplearse durante el embarazo solo en casos donde resulte claramente necesario.

LIVANOVA USA, INC.

100 Cyberonics Boulevard
Houston, Texas 77058, EE. UU.
Tel.: +1 (281) 228-7200 /
+1 (800) 332-1375
Fax: +1 (281) 218-9332

www.livanova.com

LIVANOVA BELGIUM NV

Ikarostaan 83
B-1930 Zaventem,
BÉLGICA
Tel.: +3227209593
Fax: +3227206053

www.VNSTherapy.co.uk

¹ La información que se incluye en este breve resumen para médicos constituye un conjunto de extractos parciales de la información importante sobre la prescripción que se han extraído de los manuales para médicos (En el sitio web www.livanova.com puede encontrar los manuales del paciente y del médico correspondientes al producto VNS Therapy). Dicha información no pretende sustituir una comprensión completa y rigurosa del material presentado en todos los manuales del médico para el sistema VNS Therapy y sus componentes, ni representa una comunicación plena de toda la información pertinente sobre el uso de este producto, las posibles complicaciones de seguridad o la eficacia de los resultados.

Todas las marcas y nombres comerciales son propiedad de LivaNova o de las filiales consolidadas de LivaNova y están protegidas por las leyes de propiedad intelectual aplicables. Únicamente por conveniencia, las marcas y nombres comerciales de LivaNova pueden aparecer sin los símbolos ® o TM, aunque dichas referencias no pretenden indicar de ninguna manera que LivaNova pueda dejar de ejercer, en la máxima medida permitida por las leyes aplicables, los derechos de LivaNova sobre estas marcas y nombres comerciales. Se requiere el permiso previo de LivaNova para el uso o la reproducción de dichos derechos de propiedad intelectual. IM-7601275-EPI_C

El sistema VNS Therapy está indicado para su uso exclusivo en la estimulación del nervio vago izquierdo en el área del cuello ubicada en el interior de la vaina carotídea. El sistema VNS Therapy está indicado para su uso exclusivo en la estimulación del **nervio vago izquierdo, por debajo del área donde las ramas cardíacas cervicales superior e inferior se separan de dicho nervio.**

Es importante seguir los procedimientos de control de infecciones. Las infecciones relacionadas con cualquier dispositivo de implante son difíciles de tratar y es posible que se requiera la explotación del dispositivo. Se deben administrar antibióticos al paciente antes de la intervención quirúrgica. El cirujano debe asegurarse de que todos los instrumentos estén estériles antes del procedimiento. Los niños (<12 años de edad) pueden presentar un mayor riesgo de infección en comparación con los pacientes adolescentes y adultos (≥12 años). Debe hacerse hincapié en una vigilancia minuciosa de infecciones en el lugar, así como evitar la manipulación del lugar de la operación después del implante en niños.

El sistema VNS Therapy puede afectar al funcionamiento de otros dispositivos implantados, como marcapasos cardíacos y desfibriladores implantables. Entre los posibles efectos se incluyen problemas de detección y respuestas inadecuadas del dispositivo. Si el paciente requiere una terapia simultánea con marcapasos, desfibriladores implantables u otros tipos de estimuladores, puede que sea necesario programar minuciosamente todos los sistemas para que el paciente obtenga el máximo beneficio de cada dispositivo. En estudios con animales, se ha asociado la inversión de la polaridad de la derivación con un aumento del riesgo de bradicardia. Es importante que los electrodos se acoplen al nervio vago izquierdo con la orientación correcta. También es importante asegurarse de que los electrodos con clavijas conectoras bipolares estén correctamente insertados (banda con marcador blanco hacia la conexión +) en los receptáculos de los electrodos del generador de impulsos.

El paciente puede llevar un collarín cervical durante la primera semana para garantizar la correcta estabilización de la derivación.

No se debe programar el sistema VNS Therapy para un tratamiento de estimulación activado («ON») o periódico durante un período mínimo de 14 días después de la introducción inicial o de reposo.

Para los Modelos 100, 101, 102 y 102R, no use frecuencias de 5 Hz o inferiores para la estimulación a largo plazo.

Al restaurar el generador de impulsos, se desactiva el dispositivo (corriente de salida = 0 mA). En los modelos 100, 101, 102 y 102R, si se restaura el generador de impulsos, se pierde el historial del dispositivo.

El riesgo de irritación de la laringe en pacientes fumadores puede ser mayor.

Solo para los generadores con estimulación automática: con los dispositivos que detectan cambios en la frecuencia cardíaca, la detección de falsos positivos puede causar una estimulación accidental. Algunos ejemplos de casos en los que la frecuencia cardíaca puede aumentar son el ejercicio, la actividad física o los cambios autónomos normales de la frecuencia cardíaca (despierto o dormido), etc.

Solo para los generadores con estimulación automática: para la función AutoStim, la ubicación física del dispositivo afecta de forma sustancial a su capacidad para detectar correctamente los latidos. Por lo tanto, se debe tener cuidado y seguir el proceso de selección de la ubicación del implante que se indica en la sección «Procedimiento de implantación». Este procedimiento de selección de la ubicación del implante puede llevarse a cabo antes de la intervención, como parte de la preparación quirúrgica del paciente.

Solo para M1000/1000-D: como la programación planificada permite al generador incrementos de la terapia a intervalos programados, puede que no sea adecuado para pacientes que no hablan o que no pueden utilizar el imán del paciente para detener la estimulación que ya no se desea. De la misma manera, hay que tomar las precauciones necesarias al usar esta característica en pacientes con historial de apnea obstructiva del sueño, respiración entrecortada, tos, dificultades para tragar, o aspiración.

6. PELIGROS AMBIENTALES Y MÉDICOS DE LA TERAPIA

Los pacientes deben tomar las precauciones adecuadas para evitar los dispositivos que generan un campo eléctrico o magnético fuerte. Si un generador deja de funcionar en presencia de una interferencia electromagnética, es posible que vuelva a su modo de funcionamiento normal al alejarse de la fuente de interferencias.

El funcionamiento del sistema VNS Therapy **debe verificarse siempre** realizando diagnósticos del dispositivo después de cada procedimiento mencionado en los manuales del médico.

Para obtener imágenes claras, es posible que sea necesario colocar a las pacientes de una forma especial para llevar a cabo una mamografía, dada la ubicación del generador de impulsos en el pecho.

La radiación terapéutica puede dañar los circuitos del generador. Entre las fuentes de este tipo de radiación se incluyen la radiación terapéutica, las máquinas de cobalto y los aceleradores lineales. Los efectos de la radiación son acumulativos, por lo que la dosis total determina la magnitud del daño. Los efectos de la exposición a tal radiación pueden variar desde una molestia temporal hasta un daño permanente, y es posible que no se detecten de forma inmediata.

La desfibrilación externa puede dañar el generador.

El uso de electrocirugía (dispositivos de electrocauterización o ablación por radiofrecuencia [RF]) puede dañar el generador.

Las imágenes de resonancia magnética (IRM) no deben realizarse con una bobina corporal de RF de transmisión con algunas configuraciones del dispositivo VNS Therapy o en determinadas circunstancias. En algunos casos, el calentamiento de la derivación provocado por la bobina corporal de RF de transmisión durante una sesión de IRM puede causar lesiones graves. Los campos electromagnéticos estáticos, de gradiente y de radiofrecuencia (RF) relacionados con la IRM pueden cambiar los ajustes del generador (por ejemplo, los parámetros de reinicio) o activar el dispositivo VNS si la salida del modo Imán permanece activada. Se debe tener en cuenta que ciertas bobinas del cabezal del sistema de resonancia magnética (RM) funcionan en el modo de solo recepción y requieren el uso de la bobina corporal de RF de transmisión. Otros sistemas de RM usan una bobina de cabezal de RF de transmisión/recepción. Las bobinas locales o de superficie pueden ser también bobinas de RF solo de recepción que requieren la bobina corporal de RF de transmisión para la IRM. **El uso de una bobina de RF de recepción no altera los riesgos de la bobina corporal de RF de transmisión.** Se debe evitar la exposición del sistema VNS Therapy a cualquier bobina de RF de transmisión. No haga exploraciones de IRM con bobinas de RF de transmisión en las zonas definidas como excluidas. Consulte las instrucciones de uso de IRM con el sistema VNS Therapy para obtener más información o más instrucciones para casos especiales, como en el caso de rotura de derivaciones o sistemas VNS Therapy parcialmente implantados.

La litotricia extracorpórea de ondas de choque puede dañar el generador. Si se requiere una terapia de ultrasonidos, no se debe colocar la zona del cuerpo donde está implantado el generador de impulsos en el baño de agua ni en ninguna otra posición que pudiera exponerlo a la terapia de ultrasonidos. Si no se puede evitar tal posición, programe la salida del generador a 0 mA durante el tratamiento y, tras la terapia, reprograma el generador con los parámetros originales.

Si el paciente recibe un tratamiento médico en el que se hace pasar corriente eléctrica a través del cuerpo (como desde una unidad TENS), configure el generador de impulsos en 0 mA o monitorea el funcionamiento del generador durante las etapas iniciales del tratamiento.

Los ultrasonidos terapéuticos comunes pueden dañar el generador de impulsos; además, el dispositivo puede concentrarlos de forma inadvertida, lo que provocará lesiones en el paciente.

Consulte los manuales del médico para obtener más información con respecto a entornos ocupacionales personales, teléfonos móviles, otros peligros ambientales, otros dispositivos y monitores de ECG.

7. EPISODIOS ADVERSOS: EPILEPSIA

A continuación, se enumeran en orden alfabético los episodios adversos que durante los estudios clínicos se indicaron como estadísticamente significativos: afonía (alteración de la voz), ataxia (pérdida de la capacidad para coordinar movimientos musculares), aumento de la tos, disnea (dificultad para respirar, falta de aliento), dispepsia (indigestión), dolor, faringitis (inflamación de la faringe o la garganta), hipoestesia (trastorno del sentido del tacto), infección, insomnio (incapacidad de dormir), larínspmo (espasmos de la garganta o la laringe), náuseas, parestesia (picor de la piel) y vómitos. Los episodios adversos observados durante la investigación clínica de la función de estimulación automática (AutoStim) fueron semejantes.

26-0009-0100/6 (OUS) – 1



LivaNova
Epilepsy

