Generador de impulsos implantable OPTIMIZER® Smart

INSTRUCCIONES DE USO

N.º de parte: 13-290-008-es Rev. 09

Impulse Dynamics (USA), Inc.
1 Blue Hill Plaza, Floor 16, Suite 11610
Pearl River, NY 10965

EC REP
Impulse Dynamics Germany GmbH
Breitwiesenstraße 19
70565 Stuttgart
Alemania

OPTIMIZER® es una marca registrada en los Estados Unidos propiedad de Impulse Dynamics.
CCM™ es una marca registrada de Impulse Dynamics.

La información incluida en este documento puede cambiar sin previo aviso.

Ninguna parte de este manual podrá reproducirse ni transmitirse de ninguna forma o por ningún método, entre los que se incluyen medios mecánicos y electrónicos, sin el consentimiento expreso previo, por escrito de Impulse Dynamics.

El sistema OPTIMIZER® Smart y la tecnología CCM™ están protegidos por diversas patentes de los EE. UU. Para obtener una lista actualizada de las patentes y solicitudes de patentes pertinentes, visite nuestra página de patentes: http://www.impulse-dynamics.com/us/patents.

Lea la documentación incluida en su totalidad antes de usar el dispositivo.

CE 0344

[2016]

ÍNDICE

EXPLICACIÓN DE LOS SÍMBOLOS DE LAS ETIQUETAS **1**

1. SISTEMA OPTIMIZER SMART: DESCRIPCIÓN GENERAL **3**

1.1 Descripción del IPG OPTIMIZER Smart 3

1.2 Conectores de las derivaciones del IPG OPTIMIZER Smart 4

1.3 Características físicas del IPG OPTIMIZER Smart 4

1.4 Batería del IPG OPTIMIZER Smart 5

1.5 Comportamiento de la batería recargable del IPG OPTIMIZER Smart 5

1.6 Cálculo de la vida de la batería 6

1.7 Cálculo de la duración de la carga de la batería 6

1.8 Perfil y capacitación del usuario 8

2. INDICACIONES **8**

3. CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES **9**

4. ADVERTENCIAS **9**

4.1 Posibles complicaciones de la implantación del dispositivo 9

4.1.1 Arritmias auriculares y ventriculares posiblemente provocadas por la implantación de la derivación 9

4.1.2 Arritmias ventriculares posiblemente provocadas por las señales de CCM™ 10

4.1.3 Arritmias auricular posiblemente provocadas por las señales de CCM™ 10

4.2 Manejo 11

4.3 Almacenamiento y manejo 11

4.4 Información del empaque 11

4.5 Reesterilización y reuso 12

4.6 Cremación 12

5. PRECAUCIONES **12**

5.1 Condiciones ambientales 12

5.2 Electrocauterización 13

5.3 Ablación mediante RF 13

5.4 Diatermia (calentamiento por inducción de “onda corta” por motivos médicos) 13

5.5 Desfibrilación y cardioversión 14

5.6 Radioterapia 14

5.7 Resonancia magnética nuclear (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR), obtención de imágenes mediante resonancia magnética (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI) 15

5.8 Litotricia 15

5.9 Ultrasonido con fines terapéuticos 15

5.10 Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (*transcutaneous electrical nerve stimulation*, TENS) 16

5.11 Electrodomésticos 16

5.12 Sistemas antirrobo en tiendas y sistemas de revisión de seguridad de aeropuertos 16
5.13 Maquinaria industrial 16
5.14 Dispositivos transmisores 17
5.15 Teléfonos móviles y celulares 17

6. EFECTOS ADVERSOS POSIBLES 17

7. IMPLANTACIÓN DEL DISPOSITIVO 18
7.1 Consideraciones generales 18
7.2 Apertura de los empaques estériles de las derivaciones 19
7.3 Apertura del empaque estéril del OPTIMIZER Smart 19
7.4 Verificación de la colocación de la derivación 20
7.4.1 Uso del cable de extensión de la derivación y dispositivo de prueba OPTIMIZER 20
7.4.2 Sin usar el cable de extensión de la derivación 22
7.5 Conexión de las derivaciones implantadas al IPG OPTIMIZER Smart 23
7.6 Disección de la bolsa del IPG 24
7.7 Inserción del IPG OPTIMIZER Smart y cierre de la bolsa 24

8. EXTRACCIÓN/REEMPLAZO DEL DISPOSITIVO 25

9. IPG OPTIMIZER SMART: FUNCIONES Y OPCIONES DE PROGRAMACIÓN 26
9.1 Modos de operación 26
9.2 Estado de CCM apagada 26
9.3 Detección A/V 26
9.3.1 Derivaciones de la detección A/V 27
9.3.2 Parámetros de la detección A/V 27
9.3.3 Período refractario 27
9.4 Opciones de suministro de CCM™ 28
9.5 Suministro de la señal de CCM™ 28
9.5.1 Canales 28
9.5.2 Parámetros de la señal de CCM™ 28
9.5.3 Fase de equilibrio 29
9.5.4 Interacción de parámetros 29
9.6 Parámetros de inhibición de la señal de CCM™ 30
9.6.1 Cantidad de latidos para la inhibición de la CCM™ 30
9.6.2 Condiciones que causan la inhibición 30
9.7 Detector local 32
9.8 Activación de la CCM™ basada en eventos del detector local 32
9.8.1 Ventana de alerta del detector local 32
9.8.2 Períodos refractarios del detector local 33
9.8.3 Observaciones 34
9.8.4 Interacción de parámetros 34

10. SERVICIO Y GARANTÍA 35
10.1 Información de la garantía limitada 35
10.2 Carga obligatoria de la batería 35
APÉNDICE I 36
Características físicas 36
Batería 36
Consumo de corriente 37
Modo seguro 37
Parámetros programables 37
Ajustes de fábrica 39
Programación de emergencia 41
APÉNDICE II 43
Comunicaciones/telemetría 43
APÉNDICE III 43
Procedimiento de prueba del dispositivo/interacción del dispositivo: 43
APÉNDICE IV 44
A. Resumen clínico actual: FIX-HF-5C 44
B. Resumen clínico actual: FIX-HF-5C2 51
C. Estudios de registro de la CCM 73

ESTA PÁGINA SE DEJÓ EN BLANCO INTENCIONALMENTE

EXPLICACIÓN DE LOS SÍMBOLOS DE LAS ETIQUETAS

SÍMBOLO	DESCRIPCIÓN
	Fabricante.
YYYY-MM	Fecha de fabricación.
0344	Conformité Européenne 0344 = Número de la entidad de notificación para AIMDD.
	Consulte las instrucciones para usarlo.
	Precaución, consulte los documentos adjuntos.
EC REP	Representante europeo.
CC°C FF°F cc°C ff°F	Límites de temperatura durante el transporte.
STERILE EO	Esterilizado con óxido de etileno.
YYYY-MM-DD	Usar antes del.
	No reutilizar.
REF XXXX	Número de parte.
LOT XXXX	Número de lote.
SN XXXX	Número de serie.
	Abrir por aquí.
	Llave de torsión.
	Receptáculo del puerto.
	No usar si el empaque está dañado.

ESTA PÁGINA SE DEJÓ EN BLANCO INTENCIONALMENTE

1. SISTEMA OPTIMIZER SMART: DESCRIPCIÓN GENERAL

El sistema OPTIMIZER Smart está diseñado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de moderada a grave. El sistema incluye los siguientes componentes:

- Generador de impulsos implantable (IPG, por su sigla en inglés) OPTIMIZER Smart programable, modelo CCM X10; receptáculo del puerto, con llave de torsión n.° 2 para fijar las derivaciones implantadas.
- Programador OMNI Smart, modelo programador OMNI™ II (con software OMNI Smart).
- Cargador OPTIMIZER Smart, modelo minicargador.

El IPG OPTIMIZER SMART está diseñado para usar dos derivaciones ventriculares disponibles comercialmente pero también se puede usar con una derivación auricular opcional.

1.1 Descripción del IPG OPTIMIZER Smart

El generador de impulsos implantable (IPG) OPTIMIZER Smart es un dispositivo programable con una batería interna y funciones de telemetría. El sistema está diseñado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, una afección en la que el músculo cardíaco no bombea sangre tan bien como debería, lo que provoca una disminución del gasto cardíaco. El IPG OPTIMIZER Smart controla la actividad intrínseca del corazón y suministra señales de CCM™ al tejido cardíaco durante el período refractario absoluto ventricular, cuando el tejido cardíaco no tiene la capacidad para provocar la activación, y con ello ocasiona que la señal de CCM™ no sea excitadora. El suministro de señales de CCM™ se sincroniza con la actividad eléctrica local detectada y puede producir el efecto deseado en el tejido, es decir, tratar la insuficiencia cardíaca aumentando el gasto cardíaco o la contractilidad del músculo cardíaco.

La capacidad de programación antes mencionada del IPG OPTIMIZER Smart implica que el personal médico puede adaptar los parámetros de operación conforme a los requisitos individuales de cada paciente con ayuda de la aplicación del programador OMNI Smart. El IPG OPTIMIZER Smart recibe alimentación por medio de una batería recargable (consulte la sección 1.4), la cual puede recargarse por vía transcutánea mediante transferencia inductiva de potencia con ayuda del minicargador OPTIMIZER.

El IPG OPTIMIZER Smart y el programador OMNI II (con software OMNI Smart) se comunican mediante telemetría (para conocer los detalles, consulte el apéndice II). La telemetría se usa tanto en la programación del IPG como en la obtención de los datos de diagnóstico a través de la función de interrogación del dispositivo. El programador registra los datos del dispositivo, mantiene un registro del sistema, almacena los programas estándar para usarlos posteriormente, ofrece una opción para la programación de parámetros “seguros” en caso de una emergencia, etc.

El IPG OPTIMIZER Smart se conecta a dos (2) o tres (3) derivaciones implantables, dos (2) derivaciones se implantan en el ventrículo derecho y una (1) derivación opcional

(1) se implanta en la aurícula derecha. El IPG OPTIMIZER Smart es compatible con las derivaciones de marcapasos estándar equipadas con conectores IS-1.

El médico que coloca el implante puede seleccionar cualquier derivación de marcapasos ventricular estándar con las siguientes características:

- Derivación bipolar aprobada para la electroestimulación ventricular intracardíaca transvenosa.
- Conector bipolar IS-1 estándar.
- Fijación activa con electrodo distal en espiral activo eléctricamente con una superficie activa eléctricamente mínima de 3.6 mm^2.
- Electrodo distal con recubrimiento de baja polarización (por ejemplo, nitruro de titanio u óxido de iridio).

Nota: Las derivaciones adecuadas para suministrar señales de CCM™ desde los IPG OPTIMIZER deben ser modelos comerciales que cuenten con las aprobaciones reguladoras apropiadas para la ubicación geográfica en la que se usarán.

El médico que coloca el implante puede seleccionar una derivación auricular opcional, según su preferencia.

1.2 Conectores de las derivaciones del IPG OPTIMIZER Smart

El bloque de conectores acepta tres (3) conectores bipolares IS-1-BI. Las terminales están marcadas de la siguiente manera:

- "A": Aurícula.
- "V": Ventrículo.
- "LS": Detector local.

1.3 Características físicas del IPG OPTIMIZER Smart

Altura (mm)	69.4 ± 2.0
Ancho (mm)	47.5 ± 0.5
Grosor (mm)	11.5 ± 0.5
Volumen (cm^3)	30.5 ± 0.5
Masa (g)	46 ± 3.0
Superficie metálica expuesta[a] (cm^2)	58.1
ID de rayos X La ID consta de los 3 siguientes elementos: • ID del fabricante Impulse Dynamics: "ID" • Código numérico de modelo: "OS" para OPTIMIZER Smart. • Código del año: A para 2015, B para 2016, C para 2017, etc.	**ID. OS. y** "y" se sustituye por el código alfabético del año de fabricación (consulte el apéndice I).
Materiales en contacto con tejido humano[b]	Titanio, resina epóxica, goma de silicona
Conectores de derivaciones	3.2 mm; IS-1/VS-1

[a] Cuando se usa un detector unipolar ventricular o auricular, la caja del dispositivo OPTIMIZER Smart funciona como un electrodo indiferente. La polaridad del detector local (LS, por su sigla en inglés) siempre es bipolar.
[b] Las pruebas han demostrado que estos materiales son biocompatibles. El IPG OPTIMIZER Smart no provoca ninguna elevación de la temperatura que pueda provocar lesiones en el tejido circundante.

Figura 1: IPG OPTIMIZER Smart

(vista frontal)

Figura 2: IPG OPTIMIZER Smart

(vista posterior)

1.4 Batería del IPG OPTIMIZER Smart

El IPG OPTIMIZER Smart recibe alimentación por medio de una batería de ion-litio (Li-Ion), modelo QL0200I-A, fabricada por Quallion que tiene una capacidad de utilización de 0.2 Ah. El consumo de corriente del IPG OPTIMIZER Smart depende enormemente de la energía de las señales de CCM™ suministradas al paciente.

1.5 Comportamiento de la batería recargable del IPG OPTIMIZER Smart

El voltaje de la batería del IPG OPTIMIZER Smart, cuando la batería recargable tiene la carga completa, es de aproximadamente 4.1 V. Cuando el voltaje de la batería disminuye hasta 3.3 V, el dispositivo se pone en modo de reserva (OOO) y deja de realizar todas las funciones, excepto la comunicación telemétrica con el programador y el minicargador OPTIMIZER. El dispositivo regresará al comportamiento normal una vez que el voltaje supere los 3.4 V. Si el voltaje de la batería disminuye por debajo de 3.0 V, el dispositivo desconecta sus circuitos de la batería y deja de realizar todas las funciones, incluida la comunicación telemétrica con el programador y el minicargador OPTIMIZER. El dispositivo regresará al modo de reserva (OOO) cuando el voltaje supere los 3.0 V.

Por lo tanto, se recomienda cargar el minicargador OPTIMIZER por lo menos una vez por semana. También se recomienda recargarlo si se interroga el dispositivo y el nivel de la batería es de 3.5 V o menos.

1.6 Cálculo de la vida de la batería

La vida prevista del IPG OPTIMIZER Smart depende de la vida útil prevista de su batería recargable. La batería recargable dentro del IPG OPTIMIZER Smart debe proporcionar por lo menos quince años de servicio. Con el tiempo y con las cargas repetidas, la batería del IPG OPTIMIZER Smart perderá su capacidad para recuperar su capacidad total.

Una vez que el implante llegue a quince años de servicio, entrará en su período de reemplazo optativo. Se deberá cambiar el IPG OPTIMIZER Smart cuando ya no se pueda mantener la estimulación durante una semana completa con la rutina de carga semanal. Por ello, es importante que en el decimoquinto año de servicio el paciente reciba instrucciones para cargar por completo el IPG OPTIMIZER Smart siete días antes de sus visitas de revisión de rutina, de modo que el médico pueda determinar si el IPG OPTIMIZER Smart aún puede suministrar terapia de modulación de la contractilidad cardíaca durante una semana completa cuando se recarga cada semana.

El reemplazo del IPG OPTIMIZER Smart debe hacerse una vez que ya no se pueda mantener la administración de la terapia de CCM durante una semana completa con la rutina de carga semanal.

1.7 Cálculo de la duración de la carga de la batería

La duración de la carga de la batería se puede calcular usando las siguientes tablas. Este es un cálculo conservador de la duración de la carga del IPG OPTIMIZER Smart con 5 y 7 V.

Para el suministro de la CCM™ de 7 horas por día como una función de la impedancia en paralelo en la derivación:

Impedancia de los canales (OHM)	Amplitud de la estimulación (V)	Duración de la carga (días)
220	5	20
220	7	11
300	5	26
300	7	15
600	5	46
600	7	28
900	5	60
900	7	38
1200	5	65
1200	7	44

A continuación se presenta la misma tabla, pero ahora con 5 horas por día:

Impedancia de los canales (OHM)	Amplitud de la estimulación (V)	Duración de la carga (días)
220	5	28
220	7	15
300	5	36
300	7	21

Impedancia de los canales (OHM)	Amplitud de la estimulación (V)	Duración de la carga (días)
600	5	65
600	7	39
900	5	84
900	7	53
1200	5	90
1200	7	62

Estos datos son válidos en las siguientes condiciones:

- Cantidad de impulsos por serie de CCM™: 2
- Duración de la fase: 5.14 ms
- Frecuencia cardíaca: 85 lpm

En estas condiciones, el consumo promedio de corriente de la batería durante el suministro de la CCM™ es aproximadamente el siguiente:

VBAT (V)	Impedancia (OHM)	Amplitud de la estimulación (V)	Consumo de corriente promedio medido (uA)
3.4	220	5	1,420
3.4	220	7	2,603
3.4	300	5	1,094
3.4	300	7	1,848
3.4	600	5	613
3.4	600	7	1,015
3.4	900	5	468
3.4	900	7	734
3.4	1200	5	412
3.4	1200	7	596
4.1	220	5	1,159
4.1	220	7	2,124
4.1	300	5	909
4.1	300	7	1,652
4.1	600	5	511
4.1	600	7	879
4.1	900	5	402
4.1	900	7	652
4.1	1200	5	394
4.1	1200	7	582

Si no se recarga de manera oportuna el IPG OPTIMIZER Smart, se puede provocar que el dispositivo regrese al modo de reserva (OOO) y que suspenda el suministro de la señal de CCM™. En este modo, el dispositivo debe recargarse primero antes de reanudar el suministro de la terapia.

1.8 Perfil y capacitación del usuario

Los operadores del sistema OPTIMIZER Smart incluyen a los pacientes, médicos (además del personal médico capacitado que les ayuda) y representantes de Impulse Dynamics. Los médicos, el personal médico y los representantes de la compañía deben estar familiarizados con la operación del equipo médico electrónico, en particular con los IPG y los programadores.

Los médicos y el personal médico habrán de participar en un programa de capacitación de la compañía, en el cual se les ofrecerá capacitación teórica y práctica respecto de la tecnología, las funcionalidades del dispositivo y las instrucciones detalladas de operación del IPG, el programador y el cargador para el paciente. El personal de la compañía determinará la necesidad de una capacitación adicional futura respecto al sistema OPTIMIZER Smart según la frecuencia y los antecedentes de implantes individuales del usuario.

La capacitación para el paciente se limitará al uso del minicargador OPTIMIZER y será impartida por los representantes de Impulse Dynamics, en una fecha posterior a la implantación.

2. INDICACIONES[1]

El sistema OPTIMIZER Smart está indicado para usarse en pacientes mayores de 18 años de edad con insuficiencia cardíaca sintomática causada por una disfunción ventricular izquierda sistólica, a pesar de la terapia médica apropiada. Se ha demostrado que la terapia de CCM que administra el sistema OPTIMIZER mejora el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida, y previene las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda sintomática seleccionados cuidadosamente y bajo la supervisión de cardiólogos especializados en insuficiencia cardíaca.

Se sugiere que el lector consulte a Abraham W y colaboradores, 2018 (JACC HF) y a Anker S y colaboradores, 2019 (EJHF) para obtener datos que respaldan la declaración anterior sobre las indicaciones de uso. Tres publicaciones (Kuschyk y colaboradores, 2015; Liu y colaboradores, 2016 y Kloppe y colaboradores, 2016) muestran 109 años acumulados de seguimiento a largo plazo en más de 200 pacientes. Además, existen datos sobre el seguimiento a largo plazo de 2 estudios de registro (Mueller y colaboradores, 2017 y Anker S y colaboradores, 2019) que incluyen a 283 pacientes a quienes se les realizó un seguimiento de un máximo de 3 años. En estudios en curso posteriores a la comercialización se llevan a cabo evaluaciones continuas de la seguridad y la eficacia a largo plazo.

[1] La seguridad y el funcionamiento del sistema OPTIMIZER Smart se basan en investigaciones clínicas realizadas con el dispositivo de la generación anterior, los sistemas OPTIMIZER IVs y III, considerando las similitudes entre los sistemas respecto de su función, uso previsto, características de diseño y las señales de CCM. Los resúmenes de estos estudios están disponibles en la página web de Impulse Dynamics.

(http://www.impulse-dynamics.com/int/for-physicians/clinical-data/).

3. CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

El uso del sistema OPTIMIZER Smart está **contraindicado** en:

1. Pacientes con válvula tricúspide mecánica.
2. Pacientes en los que no es posible obtener un acceso vascular para implantar derivaciones.

4. ADVERTENCIAS

4.1 Posibles complicaciones de la implantación del dispositivo

Como sucede en cualquier procedimiento quirúrgico, la implantación de un IPG OPTIMIZER Smart está asociada con determinados riesgos. Entre las complicaciones de la implantación del IPG comunicadas en los textos se incluyen, entre otras: arritmias inducidas por el IPG, incluidas las arritmias que ponen en peligro la vida (por ejemplo, fibrilación ventricular), infección, necrosis en la piel, migración del dispositivo, formación de hematomas, seroma y reacciones citotóxicas (consulte también: Posibles efectos adversos, sección 6).

La programación de sensibilidades elevadas (es decir, ajustes de sensibilidad menores que 2 mV) podría incrementar la susceptibilidad del sistema a la interferencia electromagnética, lo cual podría inhibir o activar el suministro de una señal.

Entre las complicaciones agudas y crónicas comunicadas en la bibliografía, se incluyen, entre otras: fractura de la derivación, desplazamiento de la derivación, perforación auricular o ventricular y, en casos muy poco comunes, taponamiento cardíaco. La perforación de la pared ventricular puede inducir la estimulación directa del nervio frénico o del diafragma. Un cambio en la impedancia detectado en un control puede ser un indicador de fractura de la derivación, desplazamiento de la derivación o perforación (consulte también: Posibles efectos adversos, sección 6).

En casos raros (menos del 1 %), la colocación de una derivación transvenosa también puede causar trombosis venosa y el subsiguiente síndrome SVC.

La pérdida de detección poco después de la implantación puede ser resultado del desplazamiento de la derivación. Además, la falta de suministro de la señal de CCM™ puede deberse a una fractura de la derivación.

4.1.1 Arritmias auriculares y ventriculares posiblemente provocadas por la implantación de la derivación

Como lo expresamos anteriormente, el uso de derivaciones transvenosas puede conducir a arritmias, algunas de las cuales pueden poner en peligro la vida, como es el caso de la fibrilación ventricular y la taquicardia ventricular. El uso de derivaciones atornilladas, como las usadas para el suministro de la señal de CCM™, también puede provocar alteraciones en la conducción como el bloqueo de rama. Estas pueden reducirse si la implantación se hace con ayuda de fluoroscopia para asegurarse de que las derivaciones se encuentran en la posición adecuada antes de fijarlas y mediante la limitación de la cantidad de manipulaciones de las derivaciones. Lea y siga todas las instrucciones del Manual para el médico original de las derivaciones que pretende usar, con el fin de reducir

al mínimo los eventos adversos relacionados con la implantación de las derivaciones.

4.1.2 Arritmias ventriculares posiblemente provocadas por las señales de CCM™

Las señales de CCM™ son más potentes que las de los impulsos de electroestimulación cardíaca típicos y, en consecuencia, son capaces de provocar la activación del tejido cardíaco cuando se suministran fuera del período refractario absoluto. Por lo tanto, las señales de CCM™ suministradas fuera del período refractario absoluto ventricular pueden provocar arritmias inducidas por la señal (algunas de las cuales pueden poner en peligro la vida, como es el caso de la fibrilación ventricular y la taquicardia). Por este motivo, es imperativo que se seleccionen cuidadosamente los parámetros de suministro de la señal de CCM™. Lo más importante es que los diversos ajustes relacionados con las condiciones que inhiben el suministro de la señal de CCM™ (por ejemplo, demora de AV prolongado, demora de AV corto, ventana de alerta del LS, períodos refractarios y sensibilidades de IEGM) deben seleccionarse de tal forma que se permita el suministro de las señales de CCM™ únicamente con latidos conducidos normalmente, pero que se inhiban cuando haya sospecha de latidos de origen ectópico o prematuro.

Además, las señales de CCM™ pueden generar cambios en la conducción eléctrica del tejido. Por ello, el suministro de señales de CCM™ al tabique ventricular puede provocar un bloqueo de rama que puede provocar bradicardia. A través de mecanismos similares, los cambios inducidos por la CCM en la conducción eléctrica del miocardio pueden inducir resistencia en el tejido, lo que puede facilitar la inducción de taquiarritmias reentrantes. Se recomienda que se controle cuidadosamente el ritmo del paciente para detectar cambios en él cuando se suministran señales de CCM™ durante la implantación de la derivación, así como durante la primera activación del IPG OPTIMIZER Smart y las visitas de seguimiento subsiguientes. Los cambios en el ritmo ventricular provocados por el suministro de señales de CCM™ pueden hacer necesario el cambio de lugar de las derivaciones, así como la reprogramación de la demora de la CCM™ y de la amplitud a ajustes que no provoquen cambios en el ritmo ventricular del paciente.

4.1.3 Arritmias auricular posiblemente provocadas por las señales de CCM™

Las arritmias auriculares y supraventriculares podrían iniciarse, en teoría, cuando la actividad ventricular inducida por la CCM se conduce de regreso a las aurículas, lo que da como resultado una despolarización auricular prematura. El IPG OPTIMIZER Smart puede detectar la activación ventricular resultante del evento auricular inducido por el retorno y suministrar la CCM™ como se ha programado. Además, las señales de CCM™ potentes suministradas a través de las derivaciones implantadas en posición basal cerca de las aurículas pueden estimularlas directamente. Si el suministro de la CCM™ provoca la activación auricular a través de cualquiera de estos mecanismos y luego la señal auricular se conduce a los ventrículos, el ciclo puede provocar una afección similar a la taquicardia mediada por marcapasos (PMT, por su sigla en inglés).

Las principales variables que pueden causar eventos en los que la CCM™ conduce a la activación auricular son la ubicación de la derivación en el tabique ventricular derecho, la amplitud de la CCM™ y la demora de la CCM™. Para prevenir que ocurran arritmias auriculares debido al suministro de la señal de CCM™, se recomienda evitar la implantación basal de la derivación. La posibilidad de activación auricular directa a causa de las señales de CCM™ puede evaluarse durante la implantación mediante el suministro de la señal de CCM™ más potente posible, de 20 a 30 ms más prolongada que la demora LS-CCM, con la cual se programará finalmente el IPG, en tanto que esta demora coloque la señal de CCM™, incluida su fase de equilibrio de 40 ms, completamente dentro del período refractario ventricular absoluto, además de controlar las activaciones auriculares. En tales casos, la demora debe programarse a un valor más prolongado, además de confirmarse la ausencia de activación auricular. Además de una ubicación adecuada de la derivación y de la programación de los parámetros de la CCM™, debe programarse la "frecuencia de taquicardia auricular" en un valor suficientemente bajo como una medida de protección contra las arritmias auriculares que podría inducir el suministro de la señal de CCM™.

4.2 Manejo

No debe implantarse IPG OPTIMIZER Smart si el empaque está dañado o si el dispositivo se ha dejado caer sobre una superficie dura a una altura de 30 cm o más mientras aún estaba en la caja de envío. No debe implantarse el dispositivo si este se ha dejado caer sobre una superficie dura después de haberlo desempacado. Los empaques dañados o los dispositivos que sufrieron una caída deberán devolverse a Impulse Dynamics.

4.3 Almacenamiento y manejo

El intervalo recomendado de temperatura de almacenamiento para el IPG OPTIMIZER Smart es de 0 a 40 °C. La presión atmosférica y la humedad relativa no tienen ningún efecto sobre el IPG OPTIMIZER Smart.

4.4 Información del empaque

El IPG OPTIMIZER Smart se entrega en una caja que contiene un paquete de documentos y el empaque estéril. El empaque estéril se ha sometido a una esterilización con gas de óxido de etileno y consta de un empaque exterior tipo blíster de TYVEK-PET que contiene un blíster interior de TYVEK-PET.

En la caja se incluyen los siguientes elementos:

- Etiquetas con reverso desprendible para usarse con los documentos de la implantación.
- Empaque estéril.

El empaque tipo blíster interior contiene:

- Un (1) IPG OPTIMIZER Smart.
- Una (1) llave de torsión Allen n.° 2 (11 onzas-pulgada = 77.68 mNm).

- Un (1) receptáculo del puerto.

Antes de abrir el empaque estéril, revise que no haya señales de daños que sugieran que se haya afectado la esterilidad del empaque o de su contenido. Los empaques dañados deberán devolverse a Impulse Dynamics. No intente volver a esterilizar el contenido del empaque estéril que se haya dañado o afectado de alguna forma.

4.5 Reesterilización y reuso

No vuelva a esterilizar el IPG OPTIMIZER Smart, el receptáculo del puerto ni la llave Allen incluida con el dispositivo. Un IPG OPTIMIZER Smart que se haya extraído por cualquier motivo no podrá reimplantarse en otro paciente.

4.6 Cremación

El IPG OPTIMIZER Smart contiene una batería química sellada y, por lo tanto, no debe incinerarse. Asegúrese de retirar el dispositivo antes de la cremación de un paciente fallecido.

5. PRECAUCIONES

5.1 Condiciones ambientales

El siguiente análisis acerca de los riesgos posibles del medio ambiente se enfoca en mantener la mayor seguridad posible para el paciente. Aunque el IPG OPTIMIZER Smart se diseñó para ofrecer la mayor protección posible contra dichos riesgos, no se puede garantizar la inmunidad total contra ellos.

Nota: El IPG OPTIMIZER Smart no debe usarse cerca de otros equipos eléctricos. Si no es posible alejarse a una distancia adecuada, se debe realizar un monitoreo del IPG OPTIMIZER Smart para garantizar un funcionamiento normal.

Como sucede con cualquier otro IPG, el IPG OPTIMIZER Smart puede verse afectado por la interferencia proveniente de señales magnéticas, eléctricas y electromagnéticas, siempre que estas sean lo suficientemente potentes o cuenten con características similares a la actividad cardíaca. La mayoría de la interferencia tendrá como resultado la inhibición del suministro de la señal de CCM™. En casos muy poco comunes, una señal de interferencia podría activar el suministro inadecuado de la señal de CCM™. Además, las señales de interferencia que exceden un umbral determinado pueden acumular suficiente energía en el IPG para dañar los circuitos del IPG y/o el tejido del miocardio cercano a las derivaciones. El manual del paciente también cubre estos factores y estos riesgos deben darse a conocer en el análisis que se haga con el paciente.

La susceptibilidad de un dispositivo en particular depende de la ubicación de la bolsa del IPG, el tipo de señal de interferencia y de los parámetros de operación programados.

Debido a la diversidad de causas posibles de interferencia electromagnética, Impulse Dynamics no puede caracterizar y describir en este manual todas las fuentes de interferencia y sus efectos.

Advertencia: Los pacientes deben recibir instrucciones para que tengan precaución cuando estén cerca de equipo que genere campos eléctricos o electromagnéticos y solicitar asesoría médica antes de entrar a una zona con

señales de advertencia dirigidas a los pacientes con marcapasos (o pacientes con otros tipos de dispositivos implantables) para que no se acerquen.

5.2 Electrocauterización

El uso de dispositivos quirúrgicos de electrocauterización puede inducir la inhibición de la señal de CCM™ o puede provocar que el IPG OPTIMIZER Smart regrese a su modo "INACTIVO" (modo de reserva [OOO], sin suministro de CCM™) con la posible pérdida de datos estadísticos. El dispositivo puede dañarse en caso de que se acumule energía muy alta en el sistema.

El uso de electrocauterización cerca de un IPG OPTIMIZER Smart implantado también puede acumular energía de radiofrecuencia directamente a través de las derivaciones y las puntas de estas hacia el tejido del músculo cardíaco, produciendo quemaduras o posiblemente arritmias cardíacas. Si se usa electrocauterización, sólo pueden suministrarse ráfagas breves de señales y el electrodo neutral debe colocarse de modo tal que se reduzca al mínimo la corriente que afecta al IPG OPTIMIZER Smart y a las derivaciones conectadas. El riesgo de efectos adversos puede reducirse mediante la reprogramación del IPG OPTIMIZER Smart para colocarlo en el modo de reserva (OOO). Se debe controlar el pulso periférico del paciente durante todo el procedimiento y comprobar que el IPG OPTIMIZER Smart está funcionando correctamente justo después de realizar el procedimiento. Si el dispositivo ha entrado en modo "INACTIVO", se debe reiniciar.

5.3 Ablación mediante RF

La ablación mediante RF puede provocar que el IPG OPTIMIZER Smart inhiba el suministro de la señal de CCM™ o que regrese al modo "INACTIVO" (modo de reserva [OOO], sin suministro de CCM™) con la posible pérdida de datos estadísticos. En función de la cantidad de energía acumulada en el sistema, también puede dañarse el dispositivo. Si se realiza un procedimiento de ablación mediante RF cerca de las derivaciones, estas pueden acumular energía de radiofrecuencia a través de las puntas de la derivación en el miocardio, lo cual podría producir quemaduras y posibles arritmias cardíacas.

Si se tiene que realizar un procedimiento de ablación mediante RF, el electrodo neutral debe colocarse de modo que se pueda reducir al mínimo la corriente que fluye a través del IPG OPTIMIZER Smart y de las derivaciones. Debe evitarse el contacto directo entre el catéter de ablación y el IPG OPTIMIZER Smart o sus derivaciones. El riesgo de efectos adversos puede reducirse mediante la reprogramación del IPG OPTIMIZER Smart para colocarlo en el modo de reserva (OOO). Se debe controlar el pulso periférico del paciente durante todo el procedimiento y comprobar que el IPG OPTIMIZER Smart está funcionando correctamente justo después de realizar el procedimiento. Si el dispositivo ha entrado en modo "INACTIVO", se debe reiniciar.

5.4 Diatermia (calentamiento por inducción de "onda corta" por motivos médicos)

La diatermia médica está contraindicada en general en pacientes con dispositivos implantados. No se pueden predecir los efectos de dichas energías potentes sobre el

IPG OPTIMIZER Smart. Aunque parece poco probable que se generen daños en el circuito del IPG y/o lesiones en el miocardio, esto podría ocurrir.

Si es necesario el uso de diatermia a pesar de la contraindicación, esta no podrá aplicarse cerca del IPG OPTIMIZER Smart y de sus derivaciones. El riesgo de efectos adversos puede reducirse mediante la reprogramación del IPG OPTIMIZER Smart para colocarlo en el modo de reserva (OOO). Se debe controlar el pulso periférico del paciente durante todo el procedimiento y comprobar que el IPG OPTIMIZER Smart está funcionando correctamente justo después de realizar el procedimiento. Si el dispositivo ha entrado en modo "INACTIVO", se debe reiniciar.

5.5 Desfibrilación y cardioversión

Cualquier dispositivo implantado puede dañarse debido a la desfibrilación y a la cardioversión externas. Además, pueden presentarse lesiones en el miocardio adyacente a las puntas de la derivación y al tejido en la zona del dispositivo. Una de las consecuencias también podría ser la alteración de los umbrales de la señal. La corriente de desfibrilación también puede provocar que el IPG OPTIMIZER Smart regrese al modo "INACTIVO" (modo de reserva [OOO], sin suministro de CCM™) con la posible pérdida de datos estadísticos. El sistema puede dañarse con la exposición de energías altas.

Ninguna colocación particular de la paleta puede evitar este daño. Para reducir este riesgo, se recomienda colocar las paletas lo más alejadas posible del IPG OPTIMIZER Smart. Además, deben evitarse las posiciones de la paleta que puedan colocar al IPG OPTIMIZER Smart en la ruta directa de la corriente de desfibrilación.

Después de la desfibrilación, se debe realizar un monitoreo detallado del funcionamiento del IPG OPTIMIZER Smart. En el poco probable caso de un funcionamiento anormal, podrá requerirse la reubicación de la derivación (o su cambio) y la reprogramación del IPG. Si se detecta que el dispositivo ha regresado al modo "INACTIVO", se debe reiniciar.

La desfibrilación interna no dañará al dispositivo.

5.6 Radioterapia

Advertencia: El equipo terapéutico que genera radiación ionizante, como los aceleradores lineales y las máquinas con cobalto empleadas en el tratamiento de enfermedades oncológicas, puede dañar los circuitos usados en la mayoría de los dispositivos implantables activos. Debido a que el efecto se acumula, ambos valores, índice de dosis y dosis total, determinarán si ocurrirá daño y su probable alcance. Debe tomarse en cuenta el hecho de que ciertos tipos de daños no serán obvios de inmediato. Asimismo, los campos electromagnéticos generados por determinados tipos de equipo de radiación para fines de "conducción" del haz pueden afectar al funcionamiento del IPG OPTIMIZER Smart.

La radioterapia puede conducir a un amplio espectro de efectos, que van desde la interferencia momentánea hasta el daño permanente. Por ello se aconseja proteger localmente el IPG OPTIMIZER Smart en contra de la radiación, si es que se debe usar radioterapia. Durante y después de un tratamiento con radiación se debe controlar el

funcionamiento del IPG. Si necesita irradiarse el tejido cerca del implante, es aconsejable reubicar el IPG.

5.7 Resonancia magnética nuclear (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR), obtención de imágenes mediante resonancia magnética (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI)

Los campos magnéticos potentes y las señales electromagnéticas usadas en las técnicas de resonancia magnética pueden provocar que el IPG OPTIMIZER Smart inhiba el suministro de la señal de CCM™ o que regrese a su modo "INACTIVO" (modo de reserva [OOO], sin suministro de CCM™) con la posible pérdida de información estadística. También existe el riesgo de calentamiento o migración del dispositivo, así como la inducción de corrientes peligrosas en las derivaciones implantadas. Aunque es poco probable, también podría dañarse el circuito. Para mantener la seguridad, los pacientes con un IPG OPTIMIZER Smart implantado no deben exponerse a dispositivos de resonancia magnética. Si tienen que usarse métodos con resonancia magnética, se pueden reducir los riesgos de los eventos adversos mediante la programación del IPG OPTIMIZER Smart en el modo de reserva (OOO). Se debe controlar el pulso periférico del paciente durante la realización del método con resonancia magnética. Inmediatamente después se debe revisar que el IPG OPTIMIZER Smart funcione adecuadamente. Si se detecta que el dispositivo ha regresado al modo "INACTIVO", se debe reiniciar.

5.8 Litotricia

Advertencia: La exposición directa del IPG OPTIMIZER Smart a ondas de choque puede dañar al dispositivo. Un dispositivo implantado fuera de la ruta de la onda de choque no representa una contraindicación bien definida para la litotricia. La programación precautoria del IPG OPTIMIZER Smart en el modo de reserva (OOO) reduce el riesgo de efectos adversos. Se debe controlar el pulso periférico del paciente durante el procedimiento. Inmediatamente después del tratamiento se debe revisar que el IPG OPTIMIZER Smart funcione adecuadamente. Si se detecta que el dispositivo ha regresado al modo "INACTIVO", se debe reiniciar.

5.9 Ultrasonido con fines terapéuticos

Advertencia: La exposición directa del IPG OPTIMIZER Smart al ultrasonido con fines terapéuticos puede dañar el dispositivo. Además, la concentración inesperada del haz de ultrasonido puede lesionar al paciente.

Se puede usar ultrasonido con fines terapéuticos previendo que el implante se localice lejos del campo de ultrasonido y claramente fuera del campo. La programación precautoria del IPG OPTIMIZER Smart en el modo de reserva (OOO) reduce el riesgo de efectos adversos. Se debe controlar el pulso periférico del paciente durante el procedimiento. Inmediatamente después del tratamiento se debe revisar que el IPG OPTIMIZER Smart funcione adecuadamente. Si se detecta que el dispositivo ha regresado al modo "INACTIVO", se debe reiniciar.

5.10 Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (*transcutaneous electrical nerve stimulation*, TENS)

La TENS está contraindicada en general en pacientes con dispositivos eléctricos implantados. Los impulsos de alto voltaje enviados al cuerpo por la unidad TENS pueden afectar al funcionamiento del IPG OPTIMIZER Smart.

Si de cualquier modo se usa una unidad TENS, los electrodos de la TENS tienen que fijarse lo más lejos posible del IPG OPTIMIZER Smart y de sus derivaciones. Además, para limitar el trayecto de la corriente, los electrodos de la TENS deben colocarse lo más cerca posible uno del otro. Se debe controlar de cerca el pulso periférico del paciente mientras se aplica la TENS. La programación precautoria del IPG OPTIMIZER Smart en el modo de reserva (OOO) reduce el riesgo de efectos adversos.

5.11 Electrodomésticos

Los hornos de microondas, comerciales y domésticos, no afectan al funcionamiento del IPG OPTIMIZER Smart, siempre y cuando se encuentren en buenas condiciones y se usen adecuadamente. Incluso la energía de microondas proveniente de un horno de microondas muy defectuoso que genere radiación directamente al IPG no dañará el dispositivo, aunque podría alterar la función de detección, lo cual podría afectar en algún momento al suministro de la señal de CCM™.

Sin embargo, a los pacientes que tengan implantado un IPG OPTIMIZER Smart se les debe aconsejar que no usen estufas de inducción ni se acerquen mucho a ellas, ya que podrían causar interferencia.

Se debe advertir a los pacientes con un IPG OPTIMIZER Smart implantado que algunas rasuradoras eléctricas, herramientas eléctricas y sistemas eléctricos de encendido, incluidos los de motores a gasolina, podrían provocar interferencia. Generalmente, los pacientes que tienen implantado un IPG OPTIMIZER Smart pueden usar motores a gasolina, siempre y cuando no se hayan retirado las capotas protectoras, aislantes y otros dispositivos de protección.

5.12 Sistemas antirrobo en tiendas y sistemas de revisión de seguridad de aeropuertos

Determinados tipos de sistemas antirrobo, como los instalados en las entradas y salidas de las tiendas, las bibliotecas y otros lugares, así como los sistemas de seguridad de los aeropuertos, pueden interferir con el IPG OPTIMIZER Smart. Dicha interferencia podría inhibir con mayor frecuencia el suministro de la señal de CCM™. Se debe advertir a los pacientes que caminen a través de dichos sistemas a paso normal, es decir no disminuir la velocidad mientras cruzan. Antes de pasar a través de los sistemas de seguridad de los aeropuertos, los pacientes deben notificarle al personal auxiliar de seguridad que llevan un implante, además de que deben presentar su tarjeta de ID del implante.

5.13 Maquinaria industrial

Los cables eléctricos de alto voltaje, los equipos de soldadura eléctrica y de arco, los equipos eléctricos de fundición y los equipos generadores eléctricos pueden interferir con el funcionamiento del IPG OPTIMIZER Smart. Por tal motivo, se necesita tomar en cuenta la potencia del campo y las características de modulación de todos los campos

electromagnéticos a los cuales está expuesto el paciente en sus áreas de trabajo o como consecuencia de su estilo de vida. Se debe advertir específicamente a los pacientes acerca de estos riesgos o debe programarse el IPG OPTIMIZER Smart para reducir al mínimo su susceptibilidad.

5.14 Dispositivos transmisores

El equipo de comunicación, como los transmisores de radio y televisión (incluidos los transmisores de radioaficionados u "onda corta", los hornos de microondas y los transmisores de radio de banda civil con amplificadores de potencia), así como los transmisores de radar, pueden interferir con el funcionamiento del IPG OPTIMIZER Smart. Por tal motivo, se necesita tomar en cuenta la potencia del campo y las características de modulación de todos los campos electromagnéticos a los cuales está expuesto el paciente en sus áreas de trabajo o como consecuencia de su estilo de vida. Se debe advertir específicamente a los pacientes acerca de estos riesgos o debe programarse el IPG OPTIMIZER Smart para reducir al mínimo su susceptibilidad.

5.15 Teléfonos móviles y celulares

Los teléfonos móviles y celulares pueden afectar al funcionamiento del IPG OPTIMIZER Smart. Estos efectos pueden ser provocados por las radiofrecuencias emitidas por los teléfonos o los imanes del altavoz de los teléfonos. Entre los efectos posibles se incluye la inhibición o un suministro inadecuado de la señal de CCM™ si el teléfono se encuentra muy cerca (a 25 cm/10 pulgadas) de un IPG OPTIMIZER Smart y de las derivaciones correspondientes. Debido a la enorme variedad de teléfonos móviles, así como a las diferencias fisiológicas significativas entre los pacientes, es imposible establecer recomendaciones que sean válidas para la población general.

Como pauta general, se recomienda que los pacientes que tengan implantado un IPG OPTIMIZER Smart y que podrían usar un teléfono móvil, sostengan el teléfono del lado del oído opuesto al lugar del implante. Los pacientes no deben cargar el teléfono en el bolsillo delantero a la altura del pecho ni en el cinturón a menos de 25 cm (10 pulgadas) del IPG implantado, debido a que algunos teléfonos emiten señales incluso cuando no se están usando pero están encendidos.

En comparación con los teléfonos celulares más pequeños, los teléfonos portátiles (de bolsillo) y móviles (instalados de manera permanente en autos y botes) generalmente transmiten a niveles de potencia más altos. Para los teléfonos con niveles de potencia de transmisión más elevados, se recomienda mantener una separación mínima de 50 cm (20 pulgadas) entre la antena y el IPG implantado.

6. EFECTOS ADVERSOS POSIBLES

A continuación se nombran ejemplos de efectos adversos que podrían ocurrir como resultado del procedimiento quirúrgico, ordenados conforme a su gravedad clínica:

1. Muerte.
2. Arritmias (bradiarritmias o taquiarritmias, incluida la fibrilación).
3. Accidentes cerebrovasculares o accidente isquémico transitorio (TIA, por su sigla en inglés).

4. Insuficiencia respiratoria/de ventilación.
5. Perforación de RA/RV.
6. Hemorragia.
7. Infección.
8. Derrame pericárdico o pleural.
9. Neumotórax.

En la siguiente tabla se presentan ejemplos de efectos adversos adicionales que pueden ocurrir de forma secundaria al suministro de la señal de CCM™, ordenados conforme a su gravedad clínica:

1. Función cardíaca anormal.
2. Taquiarritmias auricular y ventricular.
3. Bradiarritmias auricular y ventricular.
4. Agravamiento de la insuficiencia cardíaca.
5. Daño del tejido miocárdico.
6. Dolor en el pecho.

7. IMPLANTACIÓN DEL DISPOSITIVO

7.1 Consideraciones generales

Generalmente, el IPG OPTIMIZER Smart se implanta en la región derecha del pecho. Se prefiere el acceso a través de la vena subclavia respecto del acceso a través de la vena axilar o cefálica, debido a que se tiene que insertar un total de dos derivaciones intracardíacas. Una derivación auricular opcional se puede colocar en la orejuela auricular derecha (RAA, por su sigla en inglés). Las dos derivaciones ventriculares derechas se colocan para el suministro de la señal de CCM™, una de estas de preferencia en una posición anterior al tabique y la otra en una posición posterior al tabique, aproximadamente a medio camino entre la base y la punta. La colocación de ambas derivaciones en una posición anterior o posterior al tabique es una alternativa aceptable, siempre y cuando las derivaciones se encuentren separadas por lo menos 2 centímetros. En pacientes que además tengan un ICD, se necesita garantizar que exista una separación adecuada entre las derivaciones de la CCM™ y la derivación del ICD.

Advertencia: Evite la compresión de la subclavia por medio de la colocación adecuada de la derivación. Se debe realizar un control preciso del paciente después del procedimiento de implantación.

Advertencia: Se debe tener mucho cuidado al colocar las derivaciones para evitar que se forme el tapón de esteroide o un coágulo de sangre, lo cual podría impedir la retracción de la espiral.

Advertencia: Es importante evitar una manipulación prolongada de las derivaciones y catéteres en el sistema venoso, lo cual puede provocar una trombosis venosa.

Advertencia: Durante la implantación es necesario manejar cuidadosamente las derivaciones y los catéteres con la finalidad de evitar la perforación de la pared ventricular derecha. Deben realizarse radiografías, una ecocardiografía y la interrogación del dispositivo después de la implantación para detectar perforaciones, incluso en ausencia de los síntomas correspondientes.

Advertencia: Para evitar lesiones vasculares y hemorragia, se deben seguir precauciones cuidadosas al introducir los catéteres y las derivaciones en las arterias y las venas.

7.2 Apertura de los empaques estériles de las derivaciones

Deben revisarse los empaques de las derivaciones antes de abrirlos para la implantación. Siga las instrucciones que reciba del fabricante de la derivación. A menos que este indique otra cosa, proceda según se indica a continuación con cada empaque estéril:

- Abra la caja fuera del campo estéril y quite la charola moldeada de TYVEK/PET.
- Usando la pestaña incluida, retire el TYVEK de la charola moldeada de PET exterior, teniendo cuidado de no tocar el empaque estéril interior.
- Usando una técnica estéril estricta, abra el empaque tipo blíster estéril interior y colóquelo al alcance del personal de enfermería instrumentista. En el hueco adyacente a la pestaña moldeada se puede sacar el recipiente interior de TYVEK/PET de la charola exterior con un par de pinzas.
- Desprenda la cubierta interior comenzando en la pestaña desprendible incluida.
- Saque la derivación del empaque interior y colóquela sobre una superficie estéril y sin pelusa.

7.3 Apertura del empaque estéril del OPTIMIZER Smart

El IPG OPTIMIZER Smart se entrega en una caja que contiene un paquete de documentos y el empaque esterilizado con gas de óxido de etileno. El empaque estéril consta de un empaque tipo blíster de TYVEK/PET exterior y un empaque tipo blíster de TYVEK/PET interior. Deben revisarse visualmente los empaques antes de abrirlos para el procedimiento de implantación. Comuníquese con el representante de Impulse Dynamics en caso de que el empaque o el sello estén dañados. El empaque tipo blíster interior contiene:

- Un (1) IPG OPTIMIZER Smart.
- Una (1) llave de torsión Allen n.° 2 (11 onzas-pulgada = 77.68 mNm).
- Un (1) receptáculo del puerto.

Abra la caja fuera del campo estéril y saque el inserto moldeado de TYVEK/PET. Para abrir el empaque estéril haga lo siguiente:

- Empezando con la pestaña incluida, retire el TYVEK del inserto moldeado de PET exterior, teniendo cuidado de no tocar el empaque estéril interior.

- Siguiendo una técnica estéril estricta, abra el empaque tipo blíster estéril interior y colóquelo al alcance del personal de enfermería instrumentista. Se puede sacar el recipiente interior de TYVEK/PET de la charola exterior con un par de pinzas insertadas en el hueco adyacente a la pestaña moldeada.
- Desprenda la cubierta interior comenzando en la pestaña incluida.
- Saque el IPG OPTIMIZER Smart y los accesorios.

7.4 Verificación de la colocación de la derivación

Nota: El lector del programador OMNI II (con software OMNI Smart) no es estéril y no puede esterilizarse. El lector de programación debe colocarse en una cubierta estéril antes de poder llevarlo al campo estéril.

Coloque el lector de programación sobre el IPG. Pídale al personal que opera el programador (fuera del campo estéril) que mida las impedancias de la derivación y asegúrese de que sean adecuadas.

Nota: Cualquier desviación significativa en la impedancia de la derivación en un control posterior puede ser una señal de desplazamiento de la derivación o una indicación de otro problema que requiera una investigación más profunda.

7.4.1 Uso del cable de extensión de la derivación y dispositivo de prueba OPTIMIZER

- Usando una técnica estéril estricta, abra el empaque estéril del cable de extensión de la derivación (LEC, por su sigla en inglés) y colóquelo al alcance del personal de enfermería instrumentista.
- Pídale al personal de enfermería instrumentista/persona en el campo estéril que le pase el conector LEMO de color gris al técnico de apoyo que está fuera del campo estéril.
- El conector LEMO debe conectarse al cable adaptador IS-1 del dispositivo de prueba OPTIMIZER.
- Una persona que esté dentro del campo estéril debe conectar las pinzas cocodrilo del LEC a las derivaciones implantadas conforme a la descripción siguiente:
    - Conecte la derivación implantada como “derivación RV” a las pinzas cocodrilo con las etiquetas de color ROJO (punta) y NEGRO (anillo).
    - Conecte la derivación implantada como “derivación LS” a las pinzas cocodrilo con las etiquetas de color AMARILLO (punta) y VERDE (anillo).
    - Si se va a utilizar una derivación auricular, conecte la derivación implantada como “derivación RA” a las pinzas cocodrilo con las etiquetas de color AZUL (punta) y BLANCO (anillo).

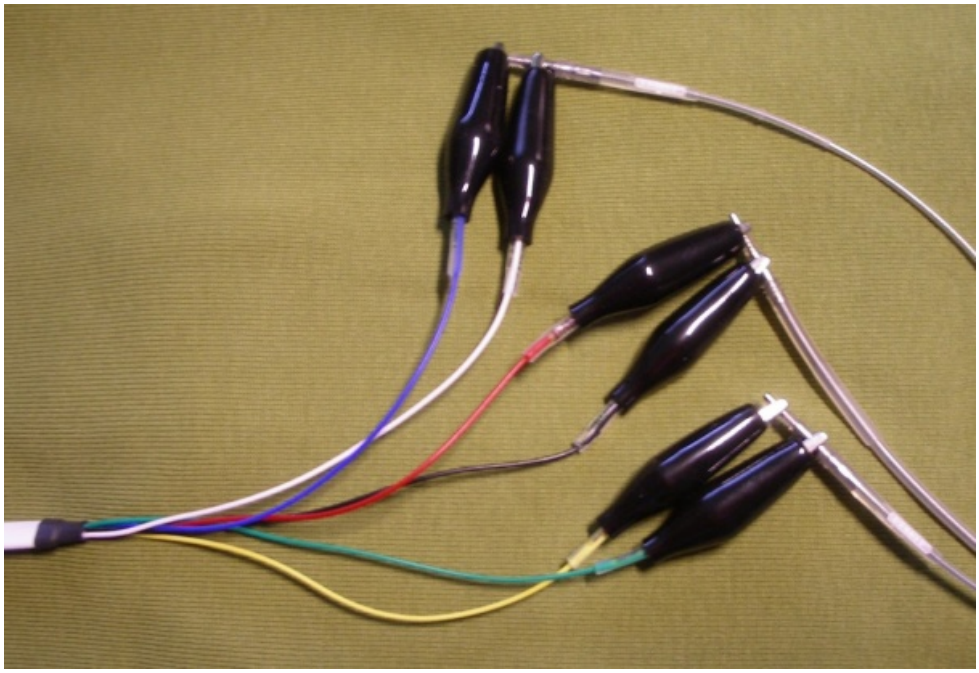

Figura 3: Pinza cocodrilo del cable de extensión de la derivación conectado a las derivaciones

- El técnico de apoyo ahora debe poder interrogar el dispositivo de prueba OPTIMIZER y ver los marcadores de las 2 (3) derivaciones implantadas.

Nota: La decisión final sobre cuál derivación se debe designar como RV o LS se debe basar en cuál se observa que detectó la señal eléctrica del ventrículo antes. En general, la derivación RV debe detectar la señal del ventrículo antes que la derivación LS.

- Pídale a la persona que opera el programador (fuera del campo estéril) que coloque el lector del programador encima del dispositivo de prueba OPTIMIZER y que lo interrogue.
- Mida los valores de detección de la derivación y verifique que sean adecuados.
- Ajuste los valores de detección de cada derivación hasta que se obtenga una detección uniforme de las señales eléctricas cardíacas y luego inicie la terapia de modulación de la contractilidad cardíaca con una amplitud reducida de 5.0 V.
- Mida las impedancias de las derivaciones y verifique que estén dentro de los valores previstos.

Nota: Cualquier desviación significativa en la impedancia de la derivación o en los valores de detección en un control posterior puede ser una señal de desplazamiento de la derivación o una indicación de otro problema que requiera una investigación más profunda.

- Pregúntele al paciente si percibe alguna sensación mientras el dispositivo de prueba OPTIMIZER administra la terapia de

modulación de la contractilidad cardíaca. Si el paciente no notifica ninguna sensación, aumente la amplitud de la CCM™ a 7.5 V y repita el control de sensaciones.

- Si el paciente expresa sensaciones de molestia o de cualquier otro tipo, identifique la derivación que las está causando. Para ello, debe deshabilitar el suministro de la CCM™ hacia el canal V. Si esto no produce ningún efecto, vuelva a habilitar el canal V y deshabilite el canal LS. Si es posible, se debe volver a colocar la derivación que provoca las sensaciones para permitir la administración de la terapia de modulación de la contractilidad cardíaca en la amplitud máxima.
- Una vez que las derivaciones estén colocadas, se puede desconectar el LEC de ellas. Asegure cada derivación al casquillo de anclaje para la derivación correspondiente. Limpie el cuerpo de la derivación con solución salina estéril antes de asegurar el casquillo de anclaje a la derivación. Asegure el casquillo de anclaje con dos ligaduras no absorbentes y apriete suavemente. **No apriete demasiado**.

7.4.2 Sin usar el cable de extensión de la derivación

Nota: El lector del programador OMNI II (con software OMNI Smart) no es estéril y no puede esterilizarse. El lector de programación debe colocarse en una cubierta estéril antes de poder llevarlo al campo estéril.

- Conecte las derivaciones implantadas al IPG OPTIMIZER Smart (consulte la sección 7.5 para obtener detalles).
- Coloque el lector de programación sobre el IPG.
- Pídale a la persona que opera el programador (fuera del campo estéril) que realice lo siguiente:
  - Medir los valores de detección de la derivación y asegurarse de que sean adecuados.
  - Ajustar los valores de detección de cada derivación hasta que se obtenga una detección uniforme de las señales eléctricas cardíacas y luego iniciar la terapia de modulación de la contractilidad cardíaca con una amplitud reducida de 5.0 V.
  - Medir las impedancias de las derivaciones y verificar que estén dentro de los valores previstos.

Nota: Cualquier desviación significativa en la impedancia de la derivación o en los valores de detección en un control posterior puede ser una señal de desplazamiento de la derivación o una indicación de otro problema que requiera una investigación más profunda.

- Pregúntele al paciente si percibe alguna sensación mientras el dispositivo de prueba OPTIMIZER administra la terapia de modulación de la contractilidad cardíaca. Si el paciente no notifica

ninguna sensación, aumente la amplitud de la CCM™ a 7.5 V y repita el control de sensaciones.

- Si el paciente expresa sensaciones de molestia o de cualquier otro tipo, identifique la derivación que las está causando. Para ello, debe deshabilitar el suministro de la CCM™ hacia el canal V. Si esto no produce ningún efecto, vuelva a habilitar el canal V y deshabilite el canal LS. Si es posible, se debe volver a colocar la derivación que provoca las sensaciones para permitir la administración de la terapia de modulación de la contractilidad cardíaca en la amplitud máxima.
- Una vez que las derivaciones se hayan colocado en su sitio, asegure cada una con el casquillo de anclaje para derivación correspondiente. Limpie el cuerpo de la derivación con solución salina estéril antes de asegurar el casquillo de anclaje a la derivación. Asegure el casquillo de anclaje con dos ligaduras no absorbentes y apriete suavemente. **No apriete demasiado**.

7.5 Conexión de las derivaciones implantadas al IPG OPTIMIZER Smart

Consideraciones importantes:

- Cuando apriete o afloje los tornillos de sujeción, siempre inserte completamente la punta de la llave de torsión alineada con respecto al tornillo de sujeción. No inserte la llave dentro del tornillo de sujeción en dirección inclinada.
- Antes de insertar los conectores IS-1-BU para la derivación, verifique visualmente que ninguno de los tornillos de sujeción sobresalga en ninguna de las cavidades del cabezal del IPG (consulte el diagrama en el IPG). Retire cualquier tornillo de sujeción que sobresalga más allá de la pared dentro de la cavidad del cabezal girándolo de regreso hacia la izquierda con ayuda de la llave Allen. Gire el tornillo de sujeción lo suficiente de modo que la punta ya no se encuentre al interior de la cavidad del cabezal. <u>No regrese por completo el tornillo de sujeción para que no se salga del bloque de terminales</u>.
- Bajo ninguna circunstancia deben introducirse otros elementos además de los conectores de la derivación implantable (o el receptáculo del puerto) dentro del puerto de la terminal del conector del IPG.

Nota: Una vez que se han instalado correctamente los conectores, la fuerza de sujeción del conector en las terminales debe ser de por lo menos 10 N.

Limpie las conexiones de la derivación con agua destilada estéril (si usa solución salina, seque después las conexiones con una esponja quirúrgica) e inserte por completo la conexión dentro de la terminal del conector correspondiente en el IPG. Observe que las terminales macho de las conexiones de la derivación se hayan insertado más allá de las terminales de la punta de la derivación correspondiente.

Nota: Antes de apretar los tornillos de sujeción, debe asegurarse de que la clavija del conector de cada derivación se haya <u>insertado completamente</u> dentro de la terminal del conector correspondiente del IPG OPTIMIZER Smart.

Apriete los tornillos de sujeción usando la llave Allen n.° 2 estéril incluida en el empaque del IPG. Gire la llave de torsión hacia la derecha hasta sentir o escuchar un sonido de embonado característico. Esta característica impide que se apriete excesivamente el tornillo de sujeción. Tire cuidadosamente el liberador de tensión de cada derivación para asegurarse de que las derivaciones se hayan anclado de manera segura en la terminal. Finalmente, apriete los tornillos de sujeción asegurando el contacto entre los anillos de las conexiones y las piezas correspondientes del bloque de terminales.

Nota: Si no se va a utilizar una derivación auricular con el IPG OPTIMIZER Smart, inserte el receptáculo del puerto incluido en el empaque del IPG OPTIMIZER Smart en el puerto "A" del IPG y apriete suavemente sólo el tornillo de sujeción del anillo. Es posible acortar la longitud del receptáculo del puerto que sobresale; sin embargo, se recomienda dejar que sobresalga por lo menos 1 centímetro del IPG para permitir el retiro del receptáculo del puerto en el futuro, si es necesario hacerlo para conectar una derivación de detección auricular.

Advertencia: NO apriete el tornillo de sujeción de la punta porque podría dañar el receptáculo del puerto.

Nota: Como alternativa, se puede usar cualquier puerto IS-1 bipolar disponible comercialmente para conectar el puerto auricular del IPG OPTIMIZER Smart.

7.6 Disección de la bolsa del IPG

El método preferido para la formación de la bolsa es una disección cerrada en la parte superior de la fascia, la cual debe tener el tamaño suficiente para alojar el IPG y cualquier sobrante enrollado de la derivación.

Nota: Al efectuar la disección de la bolsa, recuerde que para que sea posible la carga, la distancia entre el lector de carga y el IPG OPTIMIZER Smart no debe ser mayor que 4 centímetros (1.5 pulgadas).

7.7 Inserción del IPG OPTIMIZER Smart y cierre de la bolsa

Inserte el IPG OPTIMIZER Smart dentro de la bolsa subcutánea. Aunque, en teoría, el IPG OPTIMIZER Smart puede interrogarse y cargarse en cualquier posición, la preferida es aquella en la que el texto queda hacia el frente, la cual ofrece el mejor enlace entre la bobina de carga del interior del cabezal y el minicargador OPTIMIZER.

La profundidad máxima recomendada de implantación para que el dispositivo se pueda interrogar y cargar de manera adecuada no debe ser mayor que 2.5 cm. Enrolle la derivación sobrante y colóquela alrededor del IPG o en la bolsa abajo del dispositivo. Asegúrese de que las derivaciones no formen más que una curva suave en la salida de la terminal del conector del IPG y que no queden estiradas o tensas. Asegure el IPG a la fascia con una sutura no absorbente y cierre la bolsa.

Se debe tomar una radiografía después de la implantación del dispositivo para excluir un neumotórax, incluso ante la ausencia de síntomas. Además, debe verificarse el funcionamiento adecuado del dispositivo mediante su interrogación, lo cual también permite detectar el desplazamiento de la derivación. Posteriormente, el paciente debe recibir el cuidado estándar posoperatorio por un mínimo de 24 horas antes de darle el alta. Se debe reducir al mínimo el uso de narcóticos para aliviar el dolor.

Observación: Si al paciente también se le implanta un ICD, se deben realizar pruebas de interacción del dispositivo concomitante (consulte el apéndice III).

8. EXTRACCIÓN/REEMPLAZO DEL DISPOSITIVO

Debe tener cuidado especial al abrir la bolsa del IPG para que no se dañen las derivaciones implantadas con el IPG OPTIMIZER Smart. Una vez que se ha retirado el IPG de la bolsa, se pueden aflojar los tornillos de sujeción con una llave Allen n.° 2 estéril. Mientras sostiene el IPG con una mano, tome cada conector de la derivación de silicón entre el pulgar y el dedo índice. Tire de los conectores de la derivación desde la terminal jalando cuidadosamente y de manera constante. Si toma las conexiones con una gasa estéril puede ayudar a mejorar la tracción. Nunca debe tirar del cuerpo real de la derivación, esto podría dañar las derivaciones y provocar averías en ellas.

Nota:

- Cuando apriete o afloje los tornillos de sujeción, siempre inserte completamente la punta de la llave de torsión alineada con respecto al tornillo de sujeción. No debe insertar la llave de torsión en dirección inclinada dentro del tornillo de sujeción.
- Antes de insertar los conectores de la derivación IS-1-BI, verifique visualmente que ninguno de los tornillos de sujeción sobresalga en ninguna de las cavidades del cabezal del IPG. Retire cualquier tornillo de sujeción que sobresalga más allá de la pared dentro de la cavidad del cabezal girándolo de regreso hacia la izquierda con ayuda de la llave Allen. Gire el tornillo de sujeción lo suficiente de modo que la punta ya no se encuentre al interior de la cavidad del cabezal. No regrese por completo el tornillo de sujeción para que no se salga del bloque de terminales.

Limpie las conexiones de la derivación con agua destilada estéril (si usa solución salina, seque después las conexiones con una esponja quirúrgica) e inserte por completo la conexión dentro de la terminal del conector correspondiente en el IPG OPTIMIZER Smart. Observe que las puntas de las conexiones de la derivación se hayan insertado más allá de las terminales de la punta de la derivación correspondiente. Apriete los tornillos de sujeción usando la llave de torsión n.° 2 estéril incluida en el empaque del IPG OPTIMIZER Smart. Gire la llave Allen hacia la derecha hasta escuchar claramente y sentir que embona y que limita la torsión excesiva del tornillo de sujeción. Tire cuidadosamente el liberador de tensión de cada derivación para asegurarse de que las derivaciones se hayan anclado de manera segura en la terminal. Finalmente, apriete los tornillos de sujeción asegurando el contacto entre los anillos de las conexiones y las piezas correspondientes del bloque de terminales.

Debe asegurarse de verificar visualmente que se mantenga intacto el aislamiento de la derivación al cambiar el IPG OPTIMIZER Smart. En este momento, también se deben evaluar las impedancias y los umbrales de detección con un PSA.

Al extraer el IPG OPTIMIZER Smart sin reemplazo, se deben cubrir las derivaciones implantadas sobrantes después de que se hayan desconectado del IPG.

Todos los IPG OPTIMIZER Smart extraídos deberán devolverse a Impulse Dynamics para su prueba y análisis, lo cual puede ofrecer información valiosa acerca de cómo mejorar la confiabilidad y la calidad del dispositivo.

Advertencia: Nunca debe incinerarse un IPG OPTIMIZER Smart. El IPG debe extraerse antes de la cremación de un paciente fallecido.

Advertencia: Las partes implantables no deben reutilizarse si ya se habían implantado previamente en otro paciente.

9. IPG OPTIMIZER SMART: FUNCIONES Y OPCIONES DE PROGRAMACIÓN

9.1 Modos de operación

El IPG OPTIMIZER Smart implantable tiene tres modos de operación:

- Reserva (OOO): El dispositivo se encuentra en reserva; no se detectan eventos y no se suministran series de señales de CCM™.
- Activo ODO-LS-CCM: El dispositivo detecta los eventos auriculares, ventriculares y del detector local, y es capaz de suministrar señales de CCM™.
- Activo OVO-LS-CCM: El dispositivo detecta los eventos ventriculares y del detector local, y es capaz de suministrar señales de CCM™ sin la necesidad de detectar eventos de detección auricular.

9.2 Estado de CCM apagada

Bajo determinadas condiciones que se mencionan a continuación, el IPG OPTIMIZER Smart se establece en un estado "apagado" especial:

- **Apagado permanente:** En este estado, el IPG OPTIMIZER Smart no suministra señales de CCM™, aunque detecta y clasifica los eventos cardíacos. El estado sólo puede cambiarse usando la aplicación del programador OMNI Smart para reprogramar el IPG OPTIMIZER Smart con supervisión de un médico. El paciente o un médico pueden forzar el estado de **apagado permanente** en el IPG OPTIMIZER Smart colocando un imán sobre el lugar del implante del IPG OPTIMIZER Smart y manteniéndolo cerca del dispositivo durante por lo menos dos ciclos cardíacos (de 2 a 3 segundos).

  Nota: Este estado de **apagado permanente** se mantiene incluso después de retirar el imán del lugar del implante.

- **INACTIVO:** En este estado, el IPG OPTIMIZER Smart no suministra señales de CCM™ y podría no detectar los eventos cardíacos. Este estado se puede revertir sólo reconfigurando el IPG OPTIMIZER Smart con la aplicación del programador OMNI Smart con supervisión del médico. En el caso poco probable de que los circuitos lógicos del sistema no funcionen de manera congruente, el IPG OPTIMIZER Smart se establecerá automáticamente en estado "**INACTIVO**".

9.3 Detección A/V

A través de las derivaciones implantadas en el corazón, el IPG OPTIMIZER Smart puede detectar y analizar la actividad en forma de señales eléctricas generadas por el corazón, por ejemplo, eventos de despolarización eléctrica que ocurren durante el ciclo cardíaco. El controlador y los circuitos de generación de señales del IPG OPTIMIZER Smart están

programados para recibir las señales que detectan los electrodos y el circuito de detección y, según la señal detectada, analizar sus características (incluida, por ejemplo, la magnitud y la temporización) y determinar si se debe activar o no el suministro de la señal de CCM™, así como cuándo suministrarla.

Nota: Los valores del parámetro auricular (A) solamente se activan cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en modo activo ODO-LS-CCM.

9.3.1 Derivaciones de la detección A/V

Los eventos cardíacos del lado derecho se detectan a través de dos derivaciones de detección:

- **Derivación A**: Derivación colocada en la aurícula derecha (A).
- **Derivación V**: Derivación colocada en el ventrículo derecho (V).

9.3.2 Parámetros de la detección A/V

La polaridad y la sensibilidad de A y V son los parámetros que determinan cómo se detectan los eventos cardíacos del lado derecho.

- **Sensibilidad:** Con la aplicación del programador OMNI Smart, se puede programar la sensibilidad auricular en uno de 13 valores entre 0.1 y 5.0 mV, y la sensibilidad ventricular en uno de 18 valores entre 0.1 y 10.0 mV.

  Nota: Cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en el modo activo OVO-LS-CCM, el valor permitido mínimo para la sensibilidad ventricular es 1.0 mV.

- **Polaridad:** Para configurar la detección de A y V, el IPG OPTIMIZER Smart ofrece las siguientes opciones:
  - **Bipolar:** Se detecta la señal entre la "punta" de la derivación (electrodo distal) y el "anillo" (electrodo proximal) de una derivación bipolar.
  - **Unipolar:** Se detecta la señal entre la punta de la derivación (electrodo distal) y la caja del IPG OPTIMIZER Smart.

9.3.3 Período refractario

El período refractario es el intervalo en el que el IPG OPTIMIZER Smart no detecta eventos de entrada. El período refractario es válido para la detección del lado derecho del corazón:

- **Refractario:** Las señales detectadas dentro de este período después de un evento auricular o ventricular no se registran como eventos auriculares o ventriculares. Con la aplicación del programador OMNI Smart, el período refractario A/V se puede configurar entre 148 y 453 ms, con aumentos de 8 ms.

9.4 Opciones de suministro de CCM™

El IPG OPTIMIZER Smart implantable tiene tres opciones de programación de suministro de CCM™:

- **CCM OFF (CCM apagada):** No hay suministro de señal de CCM™.
- **Timed (temporizado):** El dispositivo se programa para suministrar la terapia de modulación de la contractilidad cardíaca dentro del tiempo entre Start Time (hora de inicio) (valor predeterminado: 0:00) y End Time (hora de finalización) (valor predeterminado: 23:59) con una duración especificada en ON Time (tiempo de ACTIVACIÓN) (valor predeterminado: 1 h) y se detiene el tiempo especificado en OFF Time (tiempo de APAGADO) (valor predeterminado: 2 h 25 min). Los ajustes predeterminados para el suministro de la terapia de modulación de la contractilidad cardíaca son de 7 horas por día.

  Nota: Una fase de ACTIVACIÓN se inicia después de cada proceso de carga. El temporizador reanudará el programa normal la siguiente vez que llegue la medianoche.
- **Continuous (continuo):** Suministro continuo de la señal de CCM™ (únicamente para fines de prueba).

9.5 Suministro de la señal de CCM™

Esta sección describe la forma en que el IPG OPTIMIZER Smart implantable suministra las señales de CCM™ al corazón.

9.5.1 Canales

Las señales de CCM™ pueden enviarse a través de uno de los siguientes canales o a través de una combinación de ellos:

- **Derivación V.**
- **Derivación LS.**

9.5.2 Parámetros de la señal de CCM™

La señal de CCM™ es una serie de impulsos que comprenden una cantidad programable de impulsos consecutivos, cada uno con dos fases de polaridad opuesta y duración programable.

- **Number of Pulses (cantidad de impulsos):** Con la aplicación del programador OMNI Smart se puede establecer la cantidad de impulsos en 1, 2 o 3.
- **Delay (demora):** El suministro de la señal de CCM™ se activa por el evento del detector local. El parámetro de demora (intervalo de acoplamiento) es el intervalo entre el límite superior del evento de activación del detector local y el inicio del suministro de la serie de impulsos de CCM™. Con la aplicación del programador OMNI Smart, el parámetro de demora se puede configurar en valores entre 3 y 140 ms, con aumentos de 1 ms.

Nota: Cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en el modo activo OVO-LS-CCM, el valor permitido máximo para este parámetro es de 45 ms.

- **Amplitude (amplitud):** Este es el voltaje inicial de la señal de CCM™. Con la aplicación del programador OMNI Smart, la amplitud se puede establecer en valores entre 4.0 y 7.5 V, con aumentos de 0.5 V.
- **Phase Duration (duración de la fase):** La duración de la fase de los impulsos que comprenden la señal de CCM™ se puede programar con la aplicación del programador OMNI Smart en uno de los 4 valores posibles entre 5.14 y 6.60 ms. La duración de ambas fases se establece automáticamente en valores idénticos.
- **Phase Polarity (polaridad de fase):** La polaridad de la fase de los impulsos que comprenden la señal de CCM™ se puede programar con la aplicación del programador OMNI Smart en "Positive" (positiva) o "Negative" (negativa). Cuando la polaridad de la FASE 1 se establece en un valor, la polaridad de la FASE 2 se ajusta automáticamente en el valor opuesto.

9.5.3 Fase de equilibrio

El suministro de cada serie de impulsos de CCM™ se completa con una fase de equilibrio, la cual descarga cualquier polarización residual en la interfaz electrodo/tejido. El equilibrio se logra mediante el corto circuito de los canales usados para suministrar la señal de CCM™ por un período de 40 ms.

9.5.4 Interacción de parámetros

Con la finalidad de evitar detecciones de eventos falsas, la señal de CCM™ tiene que suministrarse en su totalidad dentro del período refractario auricular derecho y ventricular derecho. Antes del final de estos períodos refractarios, se activa una ventana de ruido de 86 ms de longitud para detectar interferencia externa. Por lo tanto, el suministro de la señal de CCM™ tiene que completarse antes de que se abra la ventana de ruido. Esto se logra con la siguiente restricción:

- *La suma de valores de inicio de alerta, ancho de alerta, demora de CCM y duración total de la serie de CCM debe ser menor que el más bajo de los siguientes dos valores: período refractario auricular derecho, período refractario ventricular derecho menos 86 ms.*

Si se usa el canal V para el suministro de la señal de CCM™, también se necesita completar la fase de equilibrio antes de que inicie la ventana de ruido. Esto puede garantizarse por medio de la siguiente restricción:

- *Si se usa el canal V para el suministro de la señal de CCM™, la suma de los valores de inicio de alerta, ancho de alerta, demora de CCM, duración total de la serie de CCM™ y fase de equilibrio (40 ms) necesita ser menor que el más bajo de los siguientes dos valores: período refractario auricular derecho, período refractario ventricular derecho menos 86 ms.*

El tiempo de inicio de alerta se relaciona con el evento ventricular derecho. Así, si el valor de inicio de alerta es negativo y si se detecta un evento del detector local

durante el intervalo AV, tendrá que ocurrir un evento ventricular derecho y ser detectado antes de que el dispositivo pueda determinar si el evento cae dentro de la ventana de alerta. Esto implica que el IPG OPTIMIZER Smart no puede suministrar una señal de CCM™ antes de que ocurra el evento ventricular derecho. Esto se asegura por medio de la siguiente restricción:

- *La suma del inicio de alerta y de la demora de CCM debe ser igual o mayor que 3 ms.*

9.6 Parámetros de inhibición de la señal de CCM™

Mediante el análisis de la serie de eventos cardíacos detectados, basándose en su sucesión y en su orden temporal, el IPG OPTIMIZER Smart "decide" en cada acción cardíaca si suministra o no las señales de CCM™.

9.6.1 Cantidad de latidos para la inhibición de la CCM™

Para el período en el que se inhibe el suministro de la señal de CCM™, se puede programar la cantidad de latidos con la que se continuará inhibiendo el suministro de la señal de CCM™ después del evento de inhibición inicial. Con la aplicación del programador OMNI Smart, la cantidad total de latidos inhibidos se puede programar en cualquier valor entre 1 y 16. Esto significa que el suministro de la CCM™ se puede inhibir de cero a 15 latidos adicionales más allá del latido que provocó el evento de inhibición inicial.

Observe que esta cantidad de ciclos inhibidos es válida para el evento más actual que condujo a la inhibición de la señal, es decir, una nueva condición de inhibición que ocurra durante un período en el que ya se haya inhibido el suministro de la señal de CCM™ comenzará un nuevo período de inhibición.

9.6.2 Condiciones que causan la inhibición

Los siguientes eventos se detectan con ayuda del IPG OPTIMIZER Smart mientras se encuentra en su estado **activo**. Estos eventos también se incluyen dentro del conjunto de datos estadísticos y pertenecen a los eventos de marcador transmitidos. Cuando está activado el suministro de la serie de CCM™, dichos eventos inhiben el suministro de la señal de CCM™.

- **AV corto:** Los intervalos entre un evento auricular y uno ventricular se consideran "intervalos AV cortos" si caen por debajo de un umbral programado. Con la aplicación del programador OMNI Smart se puede programar el umbral de AV corto en cualquiera de los 49 posibles valores comprendidos entre los 23 y los 398 ms. El suministro de señales de CCM™ *siempre se inhibe* si se detecta una condición de intervalo AV corto.

  Nota: Este parámetro solamente se activa cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en modo activo ODO-LS-CCM.

- **AV prolongado:** Los intervalos entre un evento auricular y uno ventricular se consideran "intervalos AV prolongados" si superan un umbral programado. Con la aplicación del programador OMNI Smart se puede programar el umbral de AV prolongado en cualquiera de los

49 posibles valores comprendidos entre los 23 y los 398 ms. El suministro de señales de CCM™ *siempre se inhibe* si se detecta una condición de intervalo AV prolongado.

Nota: Este parámetro solamente se activa cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en modo activo ODO-LS-CCM.

- **Taquicardia auricular:** Cualquier frecuencia auricular que exceda un umbral determinado se considera taquicardia auricular. Con la aplicación del programador OMNI Smart se puede programar la frecuencia del umbral de taquicardia auricular en cualquiera de los 51 posibles valores comprendidos entre los 62 y los 179 lpm. El suministro de la señal de CCM™ *siempre se inhibe* cuando se detecta taquicardia auricular.

  Nota: Este parámetro solamente se activa cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en modo activo ODO-LS-CCM.

- **Contracciones ventriculares prematuras (PVC, por su sigla en inglés)**: La detección de un evento ventricular del lado derecho se considera una PVC si fue precedido por otro evento de detección ventricular del lado derecho sin un evento de detección auricular intermedio. El suministro de la señal de CCM™ se *inhibe cada vez* que se detecta una condición PVC.

  Nota: Este parámetro solamente se activa cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en modo activo ODO-LS-CCM.

- **LS fuera de alerta:** Un evento del detector local después del final de la ventana de alerta del detector local genera una condición del LS fuera de alerta. La ventana de alerta del detector local es el intervalo durante el cual el límite superior de los eventos del LS válidos genera el suministro de la señal de CCM™. En la sección 9.8.1 se detalla la forma en que esto se programa.

- **Taquicardia ventricular (VT, por su sigla en inglés):** Cualquier frecuencia ventricular que exceda un umbral determinado se considera taquicardia ventricular. Con la aplicación del programador OMNI Smart, se puede programar la frecuencia del umbral de taquicardia ventricular en cualquiera de los 19 posibles valores comprendidos entre los 62 y los 110 lpm. El suministro de la señal de CCM™ *siempre se inhibe* cuando se detecta taquicardia ventricular.

  Nota: Este parámetro solamente se activa cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en modo activo OVO-LS-CCM.

- **Ruido auricular y ventricular:** A pesar de los diversos métodos para la detección y filtración de las señales de ruido implementados en el IPG OPTIMIZER Smart, el ruido proveniente de fuentes electromagnéticas potentes (por ejemplo, teléfonos portátiles, radiotransmisores, etc.), así como el ruido de eventos fisiológicos (por ejemplo, miopotenciales, etc.) pueden interferir con la detección de los eventos cardíacos.

En cualquier momento que se detecten señales de frecuencia elevadas (mayores que 11.6 Hz) en el canal auricular o ventricular, la lógica de control del IPG OPTIMIZER Smart asume la presencia de ruido y declara una condición de ruido A/V. El suministro de la señal de CCM™ *siempre se inhibe* si se detecta ruido auricular o ventricular.

9.7 Detector local

La actividad eléctrica local del miocardio ventricular se detecta a través de la derivación del detector local (LS). La sensibilidad del canal LS se puede programar con la aplicación del programador OMNI Smart en uno de los 18 valores entre 0.1 mV y 10.0 mV.

Nota: Cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en el modo activo OVO-LS-CCM, el valor permitido mínimo para este parámetro es 1.0 mV.

9.8 Activación de la CCM™ basada en eventos del detector local

El suministro de las series de señales de CCM™ se sincroniza con la actividad eléctrica intrínseca del miocardio cerca del electrodo del detector local (LS). El canal LS se configura para detectar la actividad eléctrica de una zona pequeña y localizada del corazón (cerca del lugar donde se fija el electrodo LS). En respuesta a esta actividad detectada, el IPG OPTIMIZER Smart evalúa la señal eléctrica del miocardio para determinar si cumple con los criterios definidos por el conjunto de valores de parámetros del LS programados en el dispositivo. Si se cumplen los criterios, el dispositivo suministra el estímulo de CCM™. La temporización de la señal detectada a través del canal LS dentro de un ciclo cardíaco, especialmente con respecto a la onda R, es el criterio principal para que el IPG OPTIMIZER Smart clasifique el ciclo como normal o anormal. Las señales de CCM™ *no se suministran* durante los ciclos clasificados como anormales.

Dado que la detección de un evento del detector local incompatible con la ventana de alerta no prohíbe suministrar señales de CCM™, el IPG OPTIMIZER Smart puede suministrar impulsos de CCM™ a miles de latidos cardíacos en el transcurso de un día. Por ejemplo, puede suministrar CCM™ a varios miles de latidos de cada 50,000 latidos consecutivos.

9.8.1 Ventana de alerta del detector local

Cuando la lógica interna del dispositivo detecta eventos ventriculares correspondientes a ciclos cardíacos no clasificados como anormales debido a ruido, taquicardia auricular o posibles PVC, abrirá una ventana de alerta del detector local. La ventana de alerta puede estar dentro del intervalo AV, dentro del intervalo VA o parcialmente dentro del AV y parcialmente dentro del intervalo VA.

El primer evento detectado dentro de la ventana sirve como activador del suministro de la señal de CCM™.

Los eventos del detector local válidos detectados fuera de la ventana de alerta se consideran PVC e inhiben el suministro de la señal de CCM™ durante una cantidad programable de ciclos. La inhibición de los eventos del detector local puede detectarse incluso entre la activación de un evento del detector local y el

inicio de la señal de CCM™ correspondiente, la cual en este caso no será suministrada.

La ventana de alerta del detector local es el intervalo durante el cual el límite superior de los eventos del LS válidos se usa para activar el suministro de la señal de CCM™.

La posición en el tiempo de esta ventana se determina por medio de dos parámetros programables:

- **Alert Start (inicio de alerta):** Comienza con el evento ventricular del lado derecho. Con la aplicación del programador OMNI Smart, el inicio de alerta se puede configurar en valores entre -100 y 100 ms, con aumentos de 2 ms. Observe que la ventana de alerta comienza dentro del intervalo AV si este valor es negativo.
- **Alert Width (ancho de alerta):** Es equivalente a la duración de la ventana de alerta. Con la aplicación del programador OMNI Smart, el ancho de alerta se puede configurar en valores entre 1 y 40 ms, con aumentos de 1 ms. Si la suma del **inicio de alerta** y el **ancho de alerta** es negativa, la ventana de alerta termina dentro del intervalo AV.

  Nota: Cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en el modo activo OVO-LS-CCM, el valor permitido máximo para este parámetro es de 30 ms.

El límite superior del primer evento detectado dentro de esta ventana se usa para activar el suministro de la señal de CCM™. Cuando se detecta un evento, se cierra inmediatamente la ventana de alerta del detector local. Cualquier evento del detector local detectado después del cierre de la ventana se considera que cae fuera de la ventana de alerta y conduce al estado **LS fuera de alerta**.

Si se detecta un evento del detector local fuera de la ventana de alerta, *siempre se inhibe* el suministro de la señal de CCM™.

9.8.2 Períodos refractarios del detector local

Con excepción de los eventos que ocurren durante los períodos refractarios del detector local, cualquier evento detectado a través del canal LS se considera un evento del detector local válido.

Los períodos refractarios del detector local incluyen:

- **Pre A Refractory Period (período refractario pre-A):** Termina con el evento auricular. Con la aplicación del programador OMNI Smart, la duración se puede configurar en valores entre 0 y 55 ms, con aumentos de 5 ms.

  Nota: Este parámetro solamente se activa cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en modo activo ODO-LS-CCM.

- **Post A Refractory Period (período refractario pos-A):** Comienza con el evento auricular. Con la aplicación del programador OMNI Smart, la

duración se puede configurar en valores entre 0 y 55 ms, con aumentos de 5 ms.

Nota: Este parámetro solamente se activa cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en modo activo ODO-LS-CCM.

- **Pre V Refractory Period (período refractario pre-V):** Termina con el evento ventricular. Con la aplicación del programador OMNI Smart, la duración se puede configurar en valores entre 0 y 55 ms, con aumentos de 5 ms.
- **Post V Refractory Period (período refractario pos-V):** Comienza con el evento ventricular. Con la aplicación del programador OMNI Smart, la duración se puede configurar en valores entre 0 y 39 ms, con aumentos de 1 ms.
- **Post LS Refractory Period (período refractario pos-LS):** Comienza con un evento LS válido. Con la aplicación del programador OMNI Smart, la duración se puede programar en cualquiera de los 56 posibles valores comprendidos entre los 15 y los 250 ms.
- **Post CCM™ Refractory Period (período refractario pos-CCM™):** Comienza con el inicio de la serie de señales de CCM™ y termina con el **período refractario V derecho**.

9.8.3 Observaciones

Si los períodos refractarios del LS preventriculares y posventriculares se encuentran dentro de la ventana de alerta del detector local (es decir, si el inicio de alerta es negativo y la suma del inicio de alerta y el ancho de alerta es mayor que el período refractario posventricular), únicamente los eventos del detector local que caigan dentro de la ventana de alerta y fuera de los períodos refractarios LS ventriculares activarán el suministro de la señal de CCM™.

Si se detecta un evento del detector local después de que se ha cerrado la ventana y antes de que comience el suministro de la serie de señales de CCM™, el evento nuevo se considera fuera de la ventana de alerta y se inhibirá el suministro de la señal de CCM™.

En el modo activo ODO-LS-CCM, la ventana de alerta del detector local no puede comenzar antes del evento auricular. Por ello, si el inicio de alerta ocurre antes del final del período refractario posauricular (el inicio de alerta es negativo y el intervalo AV menos el período refractario posauricular es menor que el valor absoluto del inicio de alerta), la ventana de alerta del detector local comenzará al final del período refractario posauricular.

9.8.4 Interacción de parámetros

Las señales del detector local se ignoran durante los períodos refractarios del detector local, por lo que la aplicación del programador OMNI Smart no permitirá el inicio ni el final de la ventana de *alerta dentro del período refractario preventricular y/o posventricular.*

10. SERVICIO Y GARANTÍA

Para obtener asistencia de emergencia, Impulse Dynamics cuenta con personal técnico profesional durante todo el día. Si requiere asistencia, comuníquese con su representante local de Impulse Dynamics.

10.1 Información de la garantía limitada

Impulse Dynamics garantiza que todos los IPG (incluidos el firmware y software respectivos) estarán libres de defectos de fabricación y materiales durante un período de 24 meses después de la implantación original del IPG, a menos que se requiera un período más largo, de acuerdo con la ley vigente (el "período de garantía").

Si parece que algún IPG o alguna parte de él tienen defectos de mano de obra o en los materiales, o no cumplen con las especificaciones correspondientes, Impulse Dynamics reemplazará los componentes defectuosos o implantables que no reúnan los requisitos, o bien reparará o reemplazará los componentes defectuosos o no implantables que no reúnan los requisitos. El período de garantía para el reemplazo o la reparación de un IPG será el tiempo restante en el período de garantía original o nueve meses a partir de la entrega del IPG reparado o reemplazado, lo que dure más tiempo.

En función de esta garantía, Impulse Dynamics no será responsable si las pruebas y los análisis revelan que el supuesto defecto o incumplimiento del IPG no está presente o fue causado por el uso inadecuado, negligencia, implantación incorrecta o seguimiento inadecuado, intentos de reparación no autorizados por parte del usuario o se debe a un accidente, incendio, relámpago u otros peligros.

10.2 Carga obligatoria de la batería

La batería recargable del IPG OPTIMIZER Smart está diseñada para funcionar de manera óptima si se recarga por completo cada semana. Aunque dejar pasar más de una semana entre los ciclos de carga completa es aceptable, si ocurre de manera poco frecuente, se requieren sesiones de recarga semanales regulares para evitar el deterioro de la batería, lo que en última instancia disminuiría la longevidad del dispositivo.

APÉNDICE I

Como una ayuda para el usuario, la siguiente descripción general es un resumen breve de las características del IPG OPTIMIZER Smart. Algunos de estos datos también se incluyen en el manual en forma de texto.

Características físicas

Modelo	IPG OPTIMIZER Smart
Altura (mm)	69.4 ± 2.0
Ancho (mm)	47.5 ± 0.5
Grosor (mm)	11.5 ± 0.5
Volumen (cm^3)	30.5 ± 0.5
Masa (g)	46 ± 3.0
Área de compartimiento de metal expuesto (cm^2)	58.1
ID de radiopacidad	**ID OS y**[1]
Materiales en contacto con tejido humano	Titanio Resina epóxica Goma de silicona
Conectores de derivaciones	3.2 mm; IS-1/VS-1

[1]El código del fabricante se refiere a Impulse Dynamics; el código de ID de modelo del optimizado es "OS"; y corresponde al código de año: A para 2015, B para 2016, C para 2017, D para 2018, etc.

Batería

Modelo y tipo de IEC	QL02001, recargable
Fabricante	Quallion
Análisis bioquímicos.	Ión de litio
Indicador de batería baja	3.3 V
Vida de la batería hasta el fin de servicio	Más de 15 años[1]
Capacidad aproximada después de recargar a LBI	200 mAh

[1]El reemplazo está indicado cuando ya no se pueda mantener la administración de la terapia de CCM durante una semana completa con la rutina de carga semanal.

Consumo de corriente

Modo	Corriente
OOO	Menos de 40 µA
ODO-LS - CCM OFF	Menos de 45 µA
ODO-LS - CCM ON	Menos de 1200 µA[1]

[1]El consumo de corriente del IPG OPTIMIZER Smart depende en gran medida de la energía suministrada por la serie de impulsos de CCM™.

Modo seguro

Modo	Descripción
Modo INACTIVO	Cuando el dispositivo enfrenta condiciones que se consideran resultado de falla en los circuitos o el software del dispositivo, cambia a modo INACTIVO. En este modo, el dispositivo está completamente quieto; no se suministran señales de CCM™ y no se detectan eventos cardíacos. Para que el dispositivo salga de este modo, es necesario reiniciarlo con la supervisión del médico.

Parámetros programables

MODOS DE OPERACIÓN

Modo	Características
OOO	Modo de reserva: No se detectan eventos y no se suministran series de impulsos de CCM™.
ODO-LS-CCM	Modo activo en el que el dispositivo detecta eventos auriculares, ventriculares y del detector local, y es capaz de suministrar señales de CCM™.
OVO-LS-CCM	Modo activo en el que el dispositivo detecta eventos ventriculares y del detector local, y es capaz de suministrar señales de CCM™ sin la necesidad de detectar eventos de detección auricular.

PARÁMETROS DE DETECCIÓN A/V

Nombre del parámetro	Valores
Sensibilidad del amplificador de detección auricular	13 posibles entre 0.1 mV y 5.0 mV[1]
Sensibilidad del amplificador de detección ventricular	18 posibles entre 0.1 mV y 10.0 mV
Polaridad de detección auricular[1]	Unipolar, bipolar
Polaridad de detección ventricular	Unipolar, bipolar
Período refractario auricular[1]	Entre 148 ms y 453 ms con aumentos de 8 ms
Período refractario ventricular	Entre 148 ms y 453 ms con aumentos de 8 ms

[1]: Activo solamente cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en modo activo ODO-LS-CCM.

PARÁMETROS DE LA SERIE DE CCM™

Nombre de los parámetros	Valores	
Modo de CCM	CCM OFF	No está habilitada la cadena de impulsos.
	Timed	Según definen los valores de parámetros programados en la pestaña CCM Scheduling (programación de la CCM).
	Continuous	La serie de impulsos está habilitada todo el día.
Cantidad de impulsos	1, 2 o 3	
Demora de la serie de CCM™	Entre 3 ms y 140 ms con aumentos de 1 ms	
Amplitud de los impulsos de CCM™	Entre 4.0 V y 7.5 V con aumentos de 0.5 V	
Canales de suministro de la CCM™	LS y/o V	
Duración de la fase 1	4 posibles entre 5.14 ms y 6.60 ms	
Polaridad de la fase 1	"Positiva" o "negativa"	

PARÁMETROS DE INHIBICIÓN DE LA SEÑAL DE CCM™

Nombre del parámetro	Valores
Conteo	Entre 1 y 16 con aumentos de 1
AV corto[1]	49 posibles entre 23 ms y 398 ms
AV prolongado[1]	49 posibles entre 23 ms y 398 ms
Frecuencia de la taquicardia auricular[1]	51 posibles entre 62 lpm y 179 lpm
Frecuencia de la taquicardia ventricular[2]	19 posibles entre 62 lpm y 110 lpm

[1]: Activo solamente cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en modo activo ODO-LS-CCM.
[2]: Activo solamente cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en modo activo OVO-LS-CCM.

PARÁMETROS DEL DETECTOR LOCAL

Nombre del parámetro	Valores
Sensibilidad del detector local	18 posibles entre 0.1 mV y 10.0 mV
Inicio de alerta del detector local	Entre -100 ms y 100 ms con aumentos de 2 ms
Ancho de alerta del detector local	Entre 1 ms y 40 ms con aumentos de 1 ms
Período refractario preauricular del detector local[1]	Entre 0 ms y 55 ms con aumentos de 5 ms
Período refractario posauricular del detector local[1]	Entre 0 ms y 55 ms con aumentos de 5 ms
Período refractario preventricular del detector	Entre 0 ms y 55 ms con aumentos de 5 ms

PARÁMETROS DE INHIBICIÓN DE LA SEÑAL DE CCM™

Período refractario posventricular del detector local	Entre 0 ms y 39 ms con aumentos de 1 ms
Período refractario pos-LS del detector local	Entre 15ms y 25ms con aumentos de 1ms y entre 25ms y 250ms con aumentos de 5ms

[1]: Activo solamente cuando el IPG OPTIMIZER Smart está en modo activo ODO-LS-CCM.

Ajustes de fábrica

PARÁMETROS RELACIONADOS CON EL CONTROL DE LA DETECCIÓN DEL LADO DERECHO DEL CORAZÓN

Modo	OOO
Sensibilidad del amplificador de detección auricular	1.3 mV
Sensibilidad del amplificador de detección ventricular	2.0 mV
Polaridad de detección ventricular	Bipolar
Polaridad de detección auricular	Bipolar
Período refractario ventricular	250 ms
Período refractario auricular posventricular	250 ms

ACTIVACIÓN DE LA CADENA DE IMPULSOS DE CCM™

Habilitación de la cadena de impulsos de CCM™	APAGADA

TEMPORIZACIÓN DE LA CADENA DE IMPULSOS DE CCM™

Cantidad de impulsos	2
Demora de la cadena	35 ms
Duración de la fase 1	5.14 ms
Duración de la fase 2	5.14 ms
Polaridad de la fase 1	Positiva
Polaridad de la fase 2	Negativa
CCM™ Pulse Amplitude (amplitud de los impulsos de CCM™)	7.5 V
Canal de suministro de las señales de CCM™	LS, V
Intervalo	0 ms

ALGORITMO DE INHIBICIÓN DE LA SEÑAL DE CCM™

Conteo de inhibición de la CCM™	2 latidos
Demora de AV corto	70 ms
Demora de AV prolongado	398 ms
Frecuencia de la taquicardia auricular	154 lpm

PARÁMETROS PROGRAMABLES DEL CANAL LS

Sensibilidad del LS	2.0 mV
Inicio de la ventana de alerta del LS	-10 ms
Ancho de la ventana de alerta del LS	30 ms
Período refractario del LS preauricular del LS	5 ms
Período refractario del LS posauricular del LS	5 ms
Período refractario del LS preventricular del LS	0 ms
Período refractario del LS posventricular del LS	0 ms
Período refractario pos-LS del LS	20 ms

PARÁMETROS DEL PROGRAMA DE CCM™

Hora de inicio	00:00
Hora de finalización	23:59
Dentro del intervalo	1:00
Fuera del intervalo	2:25

PARÁMETROS DE LA ALARMA DEL CARGADOR

% objetivo mínimo para el suministro de la CCM™	30 %
Desplazamiento máximo de la derivación	20 %

Programación de emergencia

PARÁMETROS RELACIONADOS CON EL CONTROL DE LA DETECCIÓN DEL LADO DERECHO DEL CORAZÓN

Modo	OOO
Sensibilidad del amplificador de detección auricular	1.3 mV
Sensibilidad del amplificador de detección ventricular	2.0 mV
Polaridad de detección ventricular	Bipolar
Polaridad de detección auricular	Bipolar
Período refractario ventricular	250 ms
Período refractario auricular posventricular	250 ms

ACTIVACIÓN DE LA CADENA DE IMPULSOS DE CCM™

Habilitación de la cadena de impulsos de CCM™	APAGADA

TEMPORIZACIÓN DE LA CADENA DE IMPULSOS DE CCM™

Cantidad de impulsos	2
Demora de la cadena	35 ms
Duración de la fase 1	5.14 ms
Duración de la fase 2	5.14 ms
Polaridad de la fase 1	Positiva
Polaridad de la fase 2	Negativa
Amplitud de los impulsos de CCM™	7.5 V
Canal de suministro de las señales de CCM™	LS, V
Intervalo	0 ms

ALGORITMO DE INHIBICIÓN DE LA SEÑAL DE CCM™

Parámetros programables para inhibir el suministro de señales de CCM™	
Conteo de inhibición de la CCM™	2 latidos
Demora de AV corto	70 ms
Demora de AV prolongado	398 ms
Frecuencia de la taquicardia auricular	154 lpm

PARÁMETROS PROGRAMABLES DEL CANAL LS

Sensibilidad del LS	2.0 mV
Inicio de la ventana de alerta del LS	-10 ms
Ancho de la ventana de alerta del LS	30 ms
Período refractario del LS preauricular del LS	5 ms
Período refractario del LS posauricular del LS	5 ms
Período refractario del LS preventricular del LS	0 ms
Período refractario del LS posventricular del LS	0 ms
Período refractario pos-LS del LS	20 ms

PARÁMETROS DEL PROGRAMA DE CCM™

Hora de inicio	00:00
Hora de finalización	23:59
Dentro del intervalo	1:00
Fuera del intervalo	2:25

PARÁMETROS DE LA ALARMA DEL CARGADOR

% objetivo mínimo para el suministro de la CCM™	30 %
Desplazamiento máximo de la derivación	20 %

APÉNDICE II

Comunicaciones/telemetría

Entre el IPG OPTIMIZER Smart y del programador OMNI II (con software OMNI Smart):

- **IPG OPTIMIZER Smart y programador OMNI II (con software OMNI Smart):**
  - PPM: "0" = 180 µs, "1" = 270 µs
  - 14.5 kHz LC excitados por impulsos
  - 1 ciclo por impulso hasta una amortiguación del 10 %
  - Energía invertida por impulso 0.36 µJ → 5.14 mW_{pico} por impulso; 1.8 $mW_{promedio}$
- **Programador OMNI II (con software OMNI Smart) e IPG OPTIMIZER Smart:**
  - AM: "0" = sin portadora, "1" = portadora para 305 µs
  - 23 kHz de frecuencia de portadora
  - Potencia: 0.56 W_{pico}; 0.27 $W_{promedio}$

APÉNDICE III

Procedimiento de prueba del dispositivo/interacción del dispositivo:

Los pacientes con un dispositivo concomitante (p. ej., ICD, marcapasos) requieren pruebas adicionales al finalizar el procedimiento de implantación con el fin de asegurarse de que funcionen correctamente tanto el IPG OPTIMIZER Smart como el dispositivo concomitante. Los pasos del procedimiento de prueba requerido son los siguientes:

1. Programación del ICD para que no suministre terapia antitaquicárdica durante esta prueba.
2. Active la terapia de modulación de la contractilidad cardíaca y programe los intervalos de detección del IPG OPTIMIZER Mini para que administre de manera uniforme la terapia de modulación de la contractilidad cardíaca en presencia del dispositivo concomitante.
3. Prolongue la demora de la serie de CCM™ repetidamente y observe los electrocardiogramas intracardíacos en tiempo real (ICD-EGM) para determinar la cadena máxima de demora de la serie de CCM™ permitida antes de que el ICD comience a detectar de manera inadecuada los impulsos de la terapia de modulación de la contractilidad cardíaca como ondas R.
4. Documente la demora máxima de la serie de CCM™.
5. Reprograme la demora de la serie de CCM™ conforme al valor previo a la prueba.
6. Documente la reprogramación de la demora de la serie de CCM™ con un documento impreso del parámetro del entorno del IPG.

7. Reprograme el ICD de modo que pueda administrar terapia para la taquicardia.
8. Documente la reactivación de la terapia para la taquicardia con un documento impreso del parámetro del entorno del ICD.

APÉNDICE IV

A. Resumen clínico actual: FIX-HF-5C

1.0 Diseño del estudio

FIX-HF-5C fue un estudio aleatorizado, triple ciego, prospectivo y multicéntrico en el que participaron 160 pacientes. Los criterios clave de inclusión incluyeron EF de 25 % o más y de 45 % o menos, ritmo sinusal normal, duración del complejo QRS de menos de 130 ms e insuficiencia cardíaca de clase III o clase IV ambulatoria según la NYHA a pesar del uso de GDMT (incluido un ICD cuando se indicó). Los criterios de exclusión principales incluyeron VO_2 máximo inicial de menos de 9 ml/min/kg o de más de 20 ml/min/kg, hospitalización debido a insuficiencia cardíaca 30 días antes de la inscripción, ectopia por factores ambientales significativa desde el punto de vista clínico (más de 8,900 contracciones ventriculares prematuras [PVC, por su sigla en inglés]/24 horas), intervalo PR de más de 375 ms y fibrilación auricular crónica o aleteo auricular dentro de los 30 días de la inscripción.

Se programó una cita para implantar el dispositivo para todos los pacientes aptos, que fue la fecha de inicio del estudio (SSD, por su sigla en inglés) de todos los pacientes. Se asignó a los pacientes de manera aleatoria en una proporción de 1:1 al grupo del OMT continuo solo (grupo de control) o del OMT más la CCM (grupo de la CCM). A los pacientes asignados de manera aleatoria al grupo de la CCM se les implantó el dispositivo y se canceló la fecha de implantación para los pacientes asignados de manera aleatoria al grupo de control. Los pacientes regresaron a la clínica para una evaluación a las 2, 12 y 24 semanas. Las visitas de seguimiento incluyeron 2 pruebas de CPX, una evaluación enmascarada según la NYHA, una evaluación de calidad de la vida con el MLWHFQ y una evaluación de los eventos adversos (AE, por su sigla en inglés).

Enmascaramiento de la evaluación según la NYHA y de la prueba de CPX

Un médico enmascarado de la institución hizo la evaluación según la NYHA de acuerdo con la práctica clínica estándar.

Un laboratorio central independiente que desconocía la asignación aleatoria de los pacientes individuales evaluó las pruebas de CPX.

Criterio de valoración principal de la eficacia

El criterio de valoración principal de la eficacia se definió como el cambio en el VO_2 máximo respecto de la medición inicial en la semana 24 entre los grupos de control y de la CCM, según la evaluación del laboratorio central enmascarado. En el análisis principal de la eficacia se empleó un modelo lineal bayesiano de mediciones repetidas para calcular las diferencias de grupo en el VO_2 máximo promedio 24 semanas desde la visita

inicial, con un 30 % fijo de préstamo de información (70 % de ajuste) respecto de la diferencia correspondiente del grupo de tratamiento observada en el subgrupo del estudio FIX-HF-5, definida como EF del 25 % o más.

Criterios de valoración secundarios de la eficacia

Debido a que se evaluaron varias hipótesis secundarias, el método de control alfa fue el método jerárquico cerrado. Para estos análisis, si el valor p unilateral del criterio de valoración secundario fue de 0.025 o menor, se rechazó la hipótesis nula y se evaluó el siguiente criterio de valoración secundario. La jerarquía de evaluación de los criterios de valoración secundarios es la siguiente:

- Cuestionario de vida con insuficiencia cardíaca de Minnesota.
- Clasificación según la NYHA.
- VO_2 máximo con una proporción equivalente de frecuencia respiratoria (RER, por su sigla en inglés) máxima de 1.05 o más.

Criterios de valoración de la seguridad

El criterio de valoración principal de la seguridad fue la proporción de pacientes que presentaron una complicación relacionada con el dispositivo OPTIMIZER o con un procedimiento durante el período de seguimiento de 24 semanas, según lo terminó el Comité de Adjudicación de Eventos (*events adjudication committee*, EAC). El criterio de valoración principal de la seguridad se evaluó con respecto al objetivo de rendimiento especificado previamente del 70 %, derivado de varios estudios previos en los que se empleó CRT (PMA P010012: Contak CD CRT D, P030005: Contak Renewal TR, P030035: St. Jude Frontier y P010012/S37: Contak Renewal 3AVT; Van Rees, 2011).

Otros criterios de valoración de la seguridad incluyeron la muerte por cualquier causa, la muerte cardiovascular, el índice combinado de muerte u hospitalizaciones por cualquier causa, el índice combinado de muerte cardiovascular u hospitalizaciones relacionadas con el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y el índice general de AE y SAE.

2.0 Características demográficas e iniciales

De los 160 pacientes aptos, se asignó de manera aleatoria a 74 al grupo de la CCM y a 86 al grupo de control. En el grupo de la CCM, 6 pacientes no recibieron el dispositivo y 2 pacientes murieron antes de la visita de la semana 24 (incluido 1 paciente que murió antes de la asignación aleatoria). En el grupo de control, 4 pacientes murieron y 3 pacientes se retiraron antes de la visita de la semana 24.

Los grupos estaban bien equilibrados en cuanto a las características demográficas e iniciales (1). En general, la edad promedio fue de aproximadamente 63 años. La mayoría de los pacientes eran blancos y varones, y la etiología que predominó fue miocardiopatía isquémica, características típicas de los estudios recientes de insuficiencia cardíaca. El VO_2 máximo promedio en la visita inicial fue de 15 ml/kg/min aproximadamente, que disminuyó de manera moderada en comparación con el de la población normal. Las

características de los pacientes inscritos prospectivamente en FIX-HF-5C fueron similares a las del subgrupo FIX-HF-5 empleado para realizar el análisis bayesiano (Tabla 1).

Tabla 1: Características demográficas e iniciales

	FIX-HF-5C		**Subgrupo FIX-HF-5 (25 % ≤ EF ≤ 35 %)**	
	CCM (N = 74)	**Control (N = 86)**	**CCM (N = 117)**	**Control (N = 112)**
Edad promedio (años)	63	63	59	60
Varón	73 %	79 %	71 %	74 %
Blanco	74 %	71 %	75 %	72 %
Insuficiencia cardíaca isquémica	62 %	59 %	72 %	69 %
MI previo	49 %	59 %	67 %	59 %
Uso previo de sistema de PM/ICD	88 %	85 %	80 %	79 %
Diabetes	51 %	49 %	49 %	52 %
NYHA Clase III Clase IV	 87 % 14 %	 91 % 9 %	 93 % 7 %	 87 % 13 %
Duración del complejo QRS (ms)	103	104	99	101
LVEF (%)	33	33	31	32
LVEDD (mm)	58	60	57	56
VO_2 máximo (ml/kg/min)	15.5	15.4	14.6	14.8
Tiempo de ejercicio físico (minutos)	11.4	10.6	11.3	11.7
6MHW (metros)	317	324	326	324
MLWHFQ (puntuación total)	56	57	60	56

Promedio o % (n/N)

3.0 Resultados sobre la eficacia

a. Criterio de valoración principal de la eficacia

Se cumplió con el criterio de valoración principal de la eficacia. La diferencia media estimada basada en el modelo en VO_2 máximo en la semana 24 entre los grupos de la CCM y el de control fue de 0.84 ml/kg/min con un intervalo de credibilidad bayesiano del 95 % de (0.12, 1.55) ml/kg/min. La probabilidad de que la CCM sea superior al control fue de 0.989, lo cual supera el criterio de 0.975 requerido para calcular la significación estadística del criterio de valoración principal.

La Figura 1 muestra que los cálculos puntuales del modelo bayesiano son muy similares al cálculo del estudio FIX-HF-5C. Sin embargo, el modelo incorpora posteriormente los datos de alta calidad del ensayo aleatorizado y ciego previo, que aumentan la precisión del cálculo. Si FIX-HF-5C fuera un ensayo separado, el IC intermedio sería apropiado. Sin embargo, el modelo bayesiano nos permite incorporar

la experiencia clínica en su totalidad, lo que se traduce en un aumento de la precisión del cálculo del tamaño del efecto y se demuestra con un IC menor del 95 % con el cálculo bayesiano.

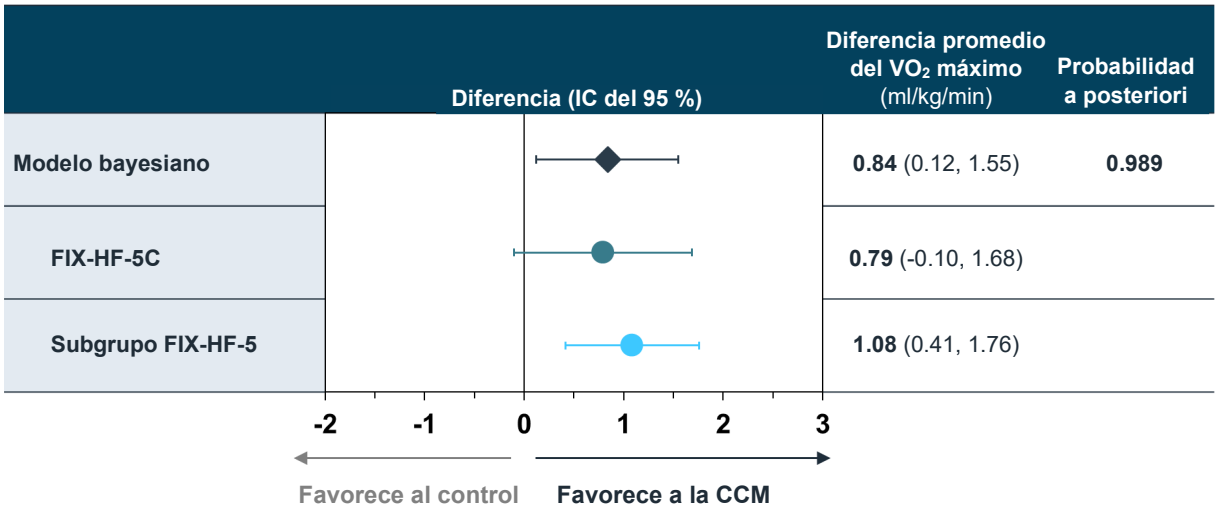

Figura 1: VO_2 máximo por estudio

La mejoría en el VO_2 máximo se fue produciendo con el paso del tiempo, en un período de 3 a 6 meses (Figura 2). En esta gráfica se puede observar el efecto del tratamiento como resultado de una disminución considerable en el VO2 para el grupo de control con un aumento relativamente pequeño del VO2 para el grupo de tratamiento.

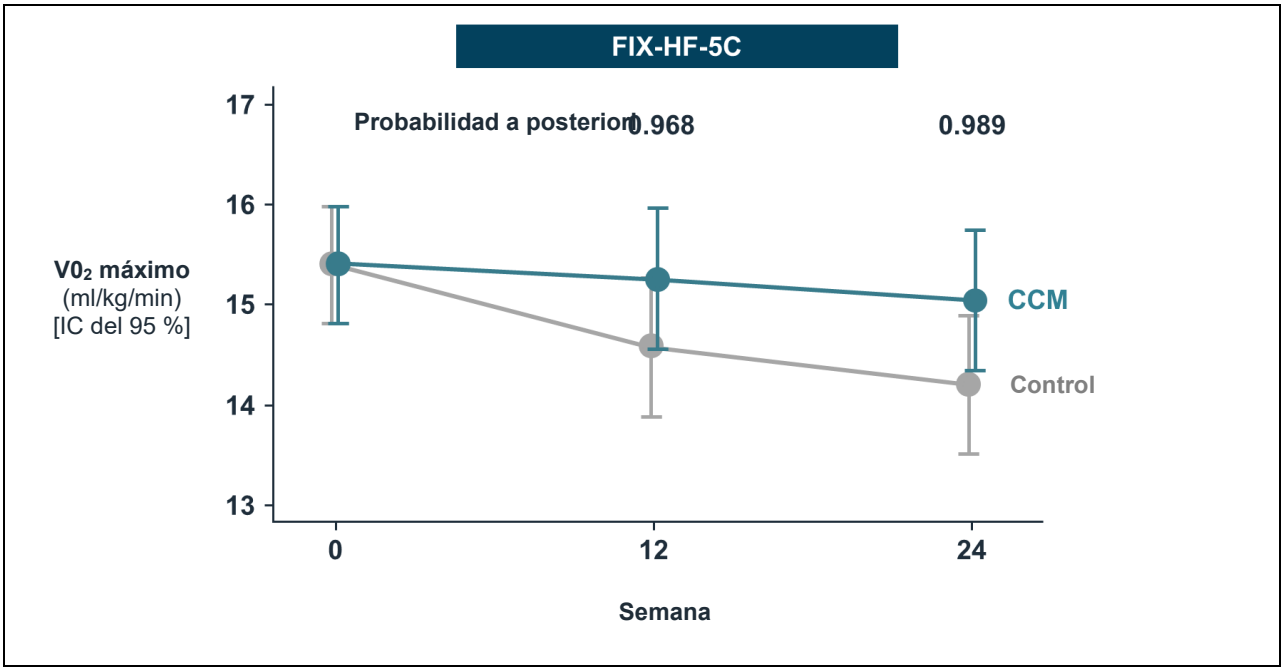

Figura 2: Duración del efecto del tratamiento en el VO_2 máximo (FIX-HF-5C)

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad con el criterio de valoración principal de la eficacia en los que se manejaron los datos faltantes con mecanismos o modificaciones diferentes (2). El método de imputación afectó a los resultados y el cálculo de VO2 varió entre 0.48 y 0.84 según el método. La conclusión sobre la superioridad de la CCM en relación con el promedio del VO_2 máximo es congruente en todos los análisis de sensibilidad. Asimismo, el análisis principal podría alcanzar la significancia estadística con un peso prestado de 0.11 o más (según se menciona más arriba, se estableció previamente 0.30 en el plan del análisis).

Tabla 2: Efecto del tratamiento del VO2 máximo en los estudios

Estudio	Población	Cálculo bayesiano del VO_2	Probabilidad bayesiana a posteriori
Análisis principal con datos prestados FIX-HF-5C y FIX-HF-5	Imputación (muerte = 0)	0.836	0.989
	Imputación (muerte = VO_2 máximo más bajo)	0.693	0.988
	Casos completados (sin imputación)	0.603	0.978
FIX-HF-5C y FIX-HF-5 agrupados	Casos completados (sin imputación)	0.749	0.999
FIX-HF-5C solamente	Imputación (muerte = 0)	0.799	0.960
	Imputación (muerte = VO_2 máximo más bajo)	0.611	0.957
	Casos completados (sin imputación)	0.480	0.916
FIX-HF-5 solamente	Imputación (muerte = 0)	1.074	1.00
	Caso completado (sin imputación)	1.080	1.00

b. Criterios de valoración secundarios de la eficacia

Los resultados del MLWHFQ en la semana 24 se presentan en la Tabla 3 y muestran que el grupo de la CCM fue significativamente superior desde el punto de vista estadístico al grupo de control ($p < 0.001$) en cada estudio.

Tabla 3: Cambio en el MLWHFQ en la semana 24 por estudio

	Diferencia (IC del 95 %) en la puntuación total del MLWHFQ entre grupos	Valor p (unilateral)
Datos agrupados	-10.9 (-14.6, -7.2)	< 0.001
FIX-HF-5C	-11.7 (-17.6, -5.9)	< 0.001
Subgrupo FIX-HF-5	-10.8 (-15.6, -6.1)	< 0.001

El porcentaje de pacientes que mejoraron en 1 o más clases, según la NYHA, por estudio fue significativamente superior desde el punto de vista estadístico en el grupo de la CCM en comparación con el grupo de control ($p < 0.001$ en cada estudio; Tabla 4).

Tabla 4: Pacientes que mejoraron en 1 o más clases según la NYHA en la semana 24 por estudio

Cambio en 1 o más clases según la NYHA	CCM	Control	Valor p (unilateral)
Datos agrupados	104/173 (60.1 %)	59/169 (34.9 %)	< 0.001
FIX-HF-5C	57/70 (81.4 %)	32/75 (42.7 %)	< 0.001
Subgrupo FIX-HF-5	47/103 (45.6 %)	27/94 (28.7 %)	< 0.001

En el estudio FIX-HF-5C, el valor p de la comparación del VO_2 máximo medio en la semana 24 para la CCM en comparación con el control entre las observaciones con RER de más de 1.05 fue de 0.1100. Por ende, no se cumplió este criterio de valoración secundario de la eficacia con los datos de FIX-HF-5C solamente. Cuando se agruparon los datos de los estudios FIX-HF-5 y FIX-HF-5C, se calculó que el efecto del tratamiento era de 0.62 ml/kg/min con un valor p de 0.009. Asimismo, se cumplió el criterio de valoración en el subgrupo FIX-HF-5 (Tabla 5).

Tabla 5: Cambio en el VO2 máximo en los análisis con RER de 1.05 o más en la semana 24 por estudio

	Diferencia (IC del 95 %) en el VO_2 (ml/kg/min) máximo entre grupos	Valor p (unilateral)
Datos agrupados	0.62 (0.11. 1.14)	0.009
FIX-HF-5C	0.43 (-0.25, 1.11)	0.1100
Subgrupo FIX-HF-5	0.83 (0.06, 1.61)	0.017

Se observó un efecto considerable en el tratamiento en 6 resultados exploratorios. No se observó ningún efecto considerable en el cambio en la VE/VCO_2 en la semana 24.

4.0 Resultados sobre la seguridad

La incidencia de AE en este estudio fue relativamente baja. Las comparaciones entre los grupos no mostraron diferencias estadísticas entre el grupo de la CCM y el de control en relación con cualquier AE tabulado para los análisis.

a. <u>Criterio de valoración principal de la seguridad</u>

Se cumplió el criterio de valoración principal de la seguridad según se muestra en la 6. La proporción libre de complicaciones en la cohorte del grupo de la CCM fue de 89.7 % (61/68) con un límite de confianza más bajo de 79.9 % (alfa unilateral = 0.025), que fue mayor que el umbral definido previamente del 70 %. La mayoría de las complicaciones (5/7, 71.4 %) fueron desprendimientos de la derivación.

Tabla 6: Criterio de valoración principal de la seguridad (FIX-HF-5C, en el que sólo recibió tratamiento el grupo de la CCM)

Índice libre de complicaciones n/N (%)	LCL del 95 %	UCL del 95 %
61/68 (89.7 %)	79.9 %	95.8 %

b. Criterios de valoración secundarios de la seguridad (FIX-HF-5C)

Tal como se muestra en la Tabla 7, la ausencia de muerte, la ausencia de muerte cardiovascular y la ausencia de muerte u hospitalización por cualquier causa en la semana 24 fueron similares en ambos grupos.

Tabla 7. Criterios de valoración secundarios de la seguridad en la semana 24 (FIX-HF-5C)

Ausencia de	CCM	Control	Valor p
Muerte por cualquier causa	98.3 %	95.3 %	0.2549
Muerte cardiovascular	100 %	96.5 %	0.1198
Muerte u hospitalización por cualquier causa	78.1 %	77.7 %	0.9437

Referencia:

Abraham, W. T., Kuck, K.-H., Goldsmith, R. L., Lindenfeld, J., Reddy, V. Y., Carson, P. E., Hasenfuß, G. (2018). A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. JACC: Heart Failure, 6(10), 874–883. doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.010

B. Resumen clínico actual: FIX-HF-5C2

Introducción

En las versiones previas del dispositivo OPTIMIZER que se emplean en la IDE actual de los EE. UU. se ha requerido la detección de la despolarización auricular mediante una derivación auricular con el fin de programar adecuadamente el suministro de los impulsos de la CCM. En consecuencia, la presencia de fibrilación o aleteo auricular impuso una limitación técnica en el suministro de las señales de CCM. La versión actual del OPTIMIZER, OPTIMIZER Smart de 2 derivaciones, ha superado la necesidad de realizar la detección auricular mientras se suministra la CCM al ventrículo de manera segura y eficaz. El OPTIMIZER Smart de 2 derivaciones disminuye el requisito de derivaciones totales de 3 a 2, lo que permite administrar la terapia de CCM en un rango más amplio de pacientes con HF sintomática y al mismo tiempo reducir la carga total del equipo y los eventos adversos relacionados con las derivaciones correspondientes en todos los pacientes que reciben la CCM.

Las complicaciones más frecuentes observadas en los ensayos FIX-HF-5 y FIX-HF-5C fueron el desprendimiento de la derivación, fallas en el aislamiento de la derivación y fractura de la derivación que requirió una cirugía adicional para revisarla o reemplazarla. De manera similar, tales complicaciones relacionadas con la derivación son las complicaciones mencionadas con más frecuencia para los dispositivos de CRT, de ICD y de marcapasos. Por lo tanto, la capacidad para reducir la cantidad total de derivaciones necesarias para un dispositivo determinado, como el OPTIMIZER Smart, puede disminuir el índice general de complicaciones de ese dispositivo. Mejorar la seguridad inherente del OPTIMIZER Smart permitirá que los médicos aumenten su uso y, por ende, ayuden a más pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

1.0 Descripción general del diseño del estudio

El estudio FIX-HF-5C2 fue un estudio prospectivo, multicéntrico y de un solo grupo en el que sólo se administró tratamiento sobre la configuración de 2 derivaciones del sistema OPTIMIZER Smart. Se inscribieron sesenta pacientes y se les implantó el sistema OPTIMIZER Smart. El criterio de valoración principal de la eficacia fue una mejoría en la tolerancia al ejercicio físico, según la medición del VO2 máximo obtenido en la prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPX). Un laboratorio central independiente evaluó los datos de la prueba de CPX. Los resultados de los sujetos a los que se les implantó el OPTIMIZER Smart se compararon con los resultados del VO2 máximo de los sujetos del grupo de control del estudio FIX-HF-5C en relación con el cambio medio en el VO2 máximo en la semana 24 desde la visita inicial.

El criterio de valoración secundario de la eficacia para el estudio FIX-HF-5C2 fue una evaluación de la cantidad diaria promedio de terapia de CCM administrada durante el estudio de 24 semanas. Se realizó una comparación entre los sujetos que recibieron el dispositivo OPTIMIZER de 2 derivaciones en el estudio FIX-HF-5C2 con los sujetos que recibieron el dispositivo OPTIMIZER de 3 derivaciones en el estudio FIX-HF-5C a fin de determinar si había o no una diferencia entre la terapia administrada con las dos configuraciones del dispositivo.

El criterio de valoración principal de la seguridad en el estudio FIX-HF-5C2 fue el porcentaje de sujetos que experimentaron una complicación relacionada con el dispositivo OPTIMIZER o con los procedimientos durante el período de seguimiento de 24 semanas. Un comité independiente de eventos adjudicó las complicaciones.

2.0 Descripción general de la metodología

Las instituciones identificaron a los posibles pacientes a partir de la población de personas con insuficiencia cardíaca crónica de la clínica. La población de pacientes objetivo consistió en sujetos con fracciones de eyección del 25 al 45 % (inclusive) cuyos síntomas coincidían con los de la clase funcional III según la NYHA o con los de la clase IV ambulatoria según la NYHA. Se obtuvo el consentimiento informado de los posibles sujetos que se inscribieron posteriormente en el estudio a fin de realizarles las pruebas de selección iniciales para determinar su aptitud para el estudio. Las exploraciones de selección iniciales incluyeron la obtención de antecedentes médicos, una exploración física, la obtención de los antecedentes de uso de medicamentos, análisis de sangre, pruebas de ejercicio cardiopulmonar (CPX) para determinar el VO2 máximo, una ecocardiografía para determinar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (*left ventricular ejection fraction*, LVEF), un ECG de 12 derivaciones y una evaluación de la clasificación según la NYHA. Un laboratorio central independiente evaluó las pruebas de CPX y las ecocardiografías.

Se programó a los sujetos que pasaron las pruebas iniciales y cumplieron con los criterios de aptitud para que se les implantara el OPTIMIZER Smart de 2 derivaciones tan pronto como fuera posible. Los sujetos regresaron a la clínica para que se les hiciera una evaluación 2, 12 y 24 semanas después de la implantación inicial. En las visitas de las 12 y 24 semanas, a los sujetos se les hizo una exploración física, una evaluación de medicamentos, análisis de sangre, una prueba de CPX, una evaluación según la NYHA y una evaluación de los eventos adversos. La obtención de datos para la evaluación de los criterios de valoración del estudio concluyó con la visita de la semana 24.

3.0 Resultados

3.1 Cantidad de investigadores y de instituciones

En el estudio FIX-HF-5C2, participaron 8 instituciones y 8 investigadores principales que se muestran en la *Tabla 1* a continuación.

Tabla 1: Lista de instituciones

Investigador/institución de la investigación	Personas que participaron en la selección	Personas inscritas
Institución A	7	4 (6.7 %)
Institución B	33	18 (30.0 %)
Institución C	3	1 (1.7 %)
Institución D	43	12 (20.0 %)
Institución E	8	3 (5.0 %)
Institución F	14	3 (5.0 %)
Institución G	6	1 (1.7 %)
Institución H	39	18 (30.0 %)
TOTAL	**153**	**60**

3.2 Recuento de sujetos por visitas del estudio

La ***Tabla 2*** contiene la distribución de los pacientes. En la selección participaron 153 sujetos. De estos, se inscribieron 60 y a todos ellos se les implantó el dispositivo del estudio. Un sujeto se retiró antes de las 24 semanas. No se produjeron muertes. En la tabla se presenta el seguimiento por visita del estudio junto con la cantidad y el porcentaje de sujetos que completaron satisfactoriamente la prueba de actividad física para el criterio de valoración principal. En total, 53 sujetos regresaron a la prueba de actividad física a las 12 semanas, mientras que 55 sujetos completaron la visita de ejercicio físico en la semana 24. Para un (1) sujeto se consideró que la prueba era inadecuada en la semana 12, mientras que 3 sujetos presentaron pruebas inadecuadas en la semana 24, lo que tiene como resultado 52 pruebas evaluables en la semana 12 y 52 pruebas evaluables en la semana 24. Un sujeto se retiró del estudio antes de las 24 semanas.

Tabla 2: Distribución de los pacientes

Variable	OPTIMIZER usado en FIX-HF-5C
Personas que participaron en la selección	153
Personas inscritas/que recibieron el implante	60 (39.2 %)
Conforme al protocolo (PP)	59 (98.3 %)
Personas que murieron[1]	0 (0.0 %)
Personas que se retiraron[1]	1 (1.7 %)
Personas que completaron la visita de la semana 12	59 (98.3 %)
Personas que completaron la prueba de tolerancia al ejercicio físico de la semana 12	53 (88.3 %)
Prueba evaluable de tolerancia al ejercicio físico de la semana 12 [2]	52 (86.7 %)

Variable	OPTIMIZER usado en FIX-HF-5C
Personas que completaron la visita de la semana 24	59 (98.3 %)
Personas que completaron la prueba de tolerancia al ejercicio físico de la semana 24	55 (91.7 %)
Prueba evaluable de tolerancia al ejercicio físico de la semana 24 [2]	52 (86.7 %)

[1] Antes de la visita de la semana 24

[2] Incluye únicamente a los sujetos con un VO_2 máximo válido, según la determinación del laboratorio central, en la visita indicada.

3.3 Características iniciales

Las características iniciales de los sujetos en el estudio FIX-HF-5C2 se presentan en la *4* junto con las características iniciales de los grupos del estudio FIX-HF-5C. Cabe destacar las comparaciones entre el grupo que usó el OPTIMIZER en el estudio FIX-HF-5C2 y el grupo de control del estudio FIX-HF-5C, ya que estos grupos conforman los grupos de comparación principales para los análisis de eficacia. En nivel nominal de significancia de 0.05, los sujetos del estudio FIX-HF-5C2 tenían una edad más avanzada (66.3 ± 8.9 en comparación con 62.8 ± 11.4), tenían una prevalencia menor de diabetes (30 % en comparación con 48.8 %) y un valor menor de LVEDD (57.7 ± 6.8 en comparación con 60.2 ± 7.0) que los sujetos en el grupo de control de FIX-HF-5C. Si bien los sujetos de FIX-HF-5C2 presentaron una LVEDD más baja, la LVEF entre los dos grupos (34.1 + 6.1 en comparación con 32.5 + 5.2 %) no fue considerablemente distinta desde el punto de vista estadístico. El VO2 máximo en la prueba de CPX en la visita inicial fue similar entre los dos grupos, pero los sujetos de FIX-HF-5C2 se ejercitaron durante un minuto más en promedio que los sujetos del grupo de control de FIX-HF-5C (11.6 + 2.9 en comparación con 10.6 + 3.1 minutos). Esta diferencia fue significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0.04$).

Conforme al objetivo y al diseño del estudio, considerablemente más sujetos en el estudio FIX-HF-5C2 presentaron fibrilación auricular permanente en la visita inicial, según lo evidencia la presencia de fibrilación auricular en el trazado del ECG inicial. Si bien esto no alcanzó significancia estadística, sólo hubo 1 sujeto de clase IV según la NYHA en FIX-HF-5C2 mientras que en FIX-HF-5C fueron 8 sujetos. Esta diferencia refleja lo que ocurre en la práctica clínica. No se trata de una limitación normativa, ya que el protocolo se estableció antes de que las indicaciones de uso se limitaran a los sujetos de clase III según la NYHA y de que a los sujetos de clase IV se les permitiera participar en el estudio FIX-HF-5C2. En la práctica clínica, la selección evidente de sujetos de clase III según la NYHA para el

estudio FIX-HF-5C2 confirma que el grupo de la clase funcional III según la NYHA es el objetivo apropiado para la terapia de CCM. Todas las demás características fueron similares entre los dos grupos.

El uso de medicamentos en la visita inicial se presenta en la ***Tabla 5.***

Tabla 4: Características iniciales: Población de ITT

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variable	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Valor p[1]**	**Control**	**Valor p[1]**
Edad (años)	66.3 ± 8.9 (60)	63.1 ± 10.9 (74)	0.071	62.8 ± 11.4 (86)	0.049
Varón	53 (88.3 %)	54 (73.0 %)	0.032	68 (79.1 %)	0.182
Origen étnico (blanco)	40 (66.7 %)	55 (74.3 %)	0.346	61 (70.9 %)	0.590
Etiología de la CHF (isquémica)	41 (68.3 %)	46 (62.2 %)	0.473	51 (59.3 %)	0.299
MI previo	36 (60.0 %)	36 (48.6 %)	0.224	51 (59.3 %)	1.000
CABG previo	13 (21.7 %)	18 (24.3 %)	0.837	23 (26.7 %)	0.560
Uso previo de sistema de ICD o PM	55 (91.7 %)	67 (94.4 %)	0.731	73 (85.9 %)	0.432
Uso previo de ICD (ICD, CRT-D, S-ICD)	53 (88.3 %)	66 (93.0 %)	0.382	73 (85.9 %)	0.804
PM previo	2 (3.3 %)	1 (1.4 %)	0.593	0 (0.0 %)	0.170
Angina de pecho	2 (3.3 %)	5 (6.8 %)	0.459	6 (7.0 %)	0.471
Diabetes	18 (30.0 %)	38 (51.4 %)	0.014	42 (48.8 %)	0.027
Fibrilación auricular permanente inicial	9 (15.0 %)	0 (0 %)	0.0005	0 (0 %)	0.0002
Antecedentes de arritmias auriculares	34 (56.7 %)	25 (33.8 %)	0.009	35 (40.7 %)	0.065
Aleteo auricular	5 (8.3 %)	8 (10.8 %)	0.772	6 (7.0 %)	0.761
Fibrilación auricular	28 (46.7 %)	20 (27.0 %)	0.029	27 (31.4 %)	0.082
PAC frecuentes	3 (5.0 %)	3 (4.1 %)	1.000	1 (1.2 %)	0.306
Otras anormalidades auriculares	2 (3.3 %)	2 (2.7 %)	1.000	3 (3.5 %)	1.000
Antecedentes de arritmias ventriculares	17 (28.3 %)	26 (35.1 %)	0.459	28 (32.6 %)	0.716
Fibrilación ventricular	5 (8.3 %)	5 (6.8 %)	0.752	8 (9.3 %)	1.000
Taquicardia ventricular	13 (21.7 %)	19 (25.7 %)	0.685	19 (22.1 %)	1.000
PVC frecuentes	5 (8.3 %)	8 (10.8 %)	0.772	7 (8.1 %)	1.000
NYHA					
Clase III	59 (98.3 %)	64 (86.5 %)	0.023	78 (90.7 %)	0.082

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variable	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Valor p[1]**	**Control**	**Valor p[1]**
Clase IV	1 (1.7 %)	10 (13.5 %)	0.023	8 (9.3 %)	0.082

[1]En comparación con el grupo del OPTIMIZER de FIX-HF-5C2 mediante la prueba exacta de Fisher para variables binarias y prueba t de dos muestras para variables continuas.

Tabla 5: Medicamentos en la visita inicial: Población de ITT

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variable	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Valor p[1]**	**Control**	**Valor p[1]**
ACEi/ARB/ARNi	45 (75.0 %)	61 (82.4 %)	0.393	72 (83.7 %)	0.212
Inhibidor de la ACE	29 (48.3 %)	40 (54.1 %)	0.603	49 (57.0 %)	0.317
ARB	8 (13.3 %)	18 (24.3 %)	0.128	22 (25.6 %)	0.096
ARNi	9 (15.0 %)	3 (4.1 %)	0.035	3 (3.5 %)	0.028
Betabloqueador	57 (95.0 %)	72 (97.3 %)	0.656	82 (95.3 %)	1.000
Diurético	44 (73.3 %)	57 (77.0 %)	0.689	67 (77.9 %)	0.558
Diurético secundario	5 (8.3 %)	6 (8.1 %)	1.000	8 (9.3 %)	1.000
Ivabradina	3 (5.0 %)	2 (2.7 %)	0.656	4 (4.7 %)	1.000
Digoxina	4 (6.7 %)	10 (13.5 %)	0.260	8 (9.3 %)	0.762
Inhibidor de la aldosterona	25 (41.7 %)	26 (35.1 %)	0.477	33 (38.4 %)	0.733
Hidralazina	3 (5.0 %)	5 (6.8 %)	0.731	10 (11.6 %)	0.240
Nitratos	11 (18.3 %)	18 (24.3 %)	0.527	26 (30.2 %)	0.124
Bloqueador del canal de calcio	6 (10.0 %)	9 (12.2 %)	0.787	8 (9.3 %)	1.000
Fármaco antiarrítmico	19 (31.7 %)	14 (18.9 %)	0.108	12 (14.0 %)	0.013
Fármaco de inhibición de la función plaquetaria	41 (68.3 %)	54 (73.0 %)	0.572	59 (68.6 %)	1.000
Anticoagulante	27 (45.0 %)	19 (25.7 %)	0.028	18 (20.9 %)	0.003

[1]En comparación con el grupo del OPTIMIZER de FIX-HF-5C2 mediante la prueba exacta de Fisher.

Los medicamentos usados en la visita inicial para la insuficiencia cardíaca se resumen en la ***5.*** Las únicas diferencias significativas fueron un mayor uso de ARNi, fármacos antiarrítmicos y anticoagulantes en los sujetos de FIX-HF-5C2. El uso mayor de ARNi refleja el hecho de que se introdujeron casi al final del estudio FIX-HF-5C. Es probable que el uso mayor de fármacos antiarrítmicos y anticoagulantes represente la inclusión de pacientes con fibrilación auricular, quienes fueron excluidos del estudio FIX-HF-5C. La ***tabla 6*** desglosa el uso de medicamentos antiarrítmicos en los estudios FIX-HF-5C2 y FIX-HF-5C con fines comparativos.

Tabla 6: Fármacos antiarrítmicos en la visita inicial

	FIX-HF-5C2	**FIX-HF-5C**	
Variable	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Control**
Fármaco antiarrítmico	19 (31.7 %)	14 (18.9 %)	12 (14.0 %)
Amiodarona	12 (20.0 %)	11 (14.9 %)	6 (7.0 %)
Sotalol	5 (8.3 %)	3 (4.1 %)	2 (2.3 %)
Mexiletina	1 (1.7 %)	0	3 (3.5 %)
Dofetilida	1 (1.7 %)	0	1 (1.2 %)

3.5 Criterio de valoración principal de la eficacia

a. Análisis bayesiano

Se utilizó un modelo bayesiano de mediciones repetidas para calcular las diferencias en los grupos en el VO_2 máximo medio en la semana 24 desde la visita inicial en los pacientes que recibieron el dispositivo en FIX-HF-5C2 en comparación con los pacientes del grupo de control de FIX-HF-5C, con un préstamo del 30 % de la información (ajuste del 70 %) de la diferencia del grupo correspondiente observada en los datos del subgrupo FIX-HF-5.

En el grupo que recibió el dispositivo en FIX-HF-5C2, 55 de los 60 pacientes proporcionaron por lo menos una medición del VO_2 máximo posterior a la visita inicial y 52 pacientes proporcionaron mediciones del VO_2 máximo para la semana 24. No se produjeron muertes en los sujetos de FIX-HF-5C2 en el período de evaluación de 24 semanas ni faltaron observaciones a causa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Sin embargo, los pacientes en el grupo de control de FIX-HF-5C para los que faltan las observaciones del VO_2 máximo debido a que se murieron se contabilizan como ceros conforme al protocolo de FIX-HF-5C. En total hay 146 pacientes y 397 observaciones del VO_2 máximo en los grupos combinados del dispositivo en FIX-HF-5C2 y de control en ese mismo estudio para este análisis.

Las Tablas 7 y 8 presentan los resultados de los análisis bayesianos mientras que las Figuras 1 y 2 muestran los resultados del VO2 máximo en una gráfica.

Tabla 7: Cantidad de observaciones, media y SD del VO2 máximo por grupo y tiempo

	Cant. de obs. (presentes)		Cant. de obs. (faltantes)		Media		Desviación estándar	
	Control	Dispositivo	Control	Dispositivo	Control	Dispositivo	Control	Dispositivo
Visita inicial	86	60	0	0	15.36	15.01	2.81	2.94
12 semanas	73	52	13	8	14.59	16.01	4.29	3.34
24 semanas	74	52	12	8	14.34	16.22	4.69	3.09

Tabla 8: Resultados de los análisis bayesianos principales (con préstamo)

		Préstamos (Bayes)			
Tiempo	**Dif. de tiempo**	**LL**	**UL**	**SE**	**P (superior)**
12 semanas	1.079	0.381	1.776	0.356	0.999
24 semanas	1.722	1.021	2.417	0.356	1.000

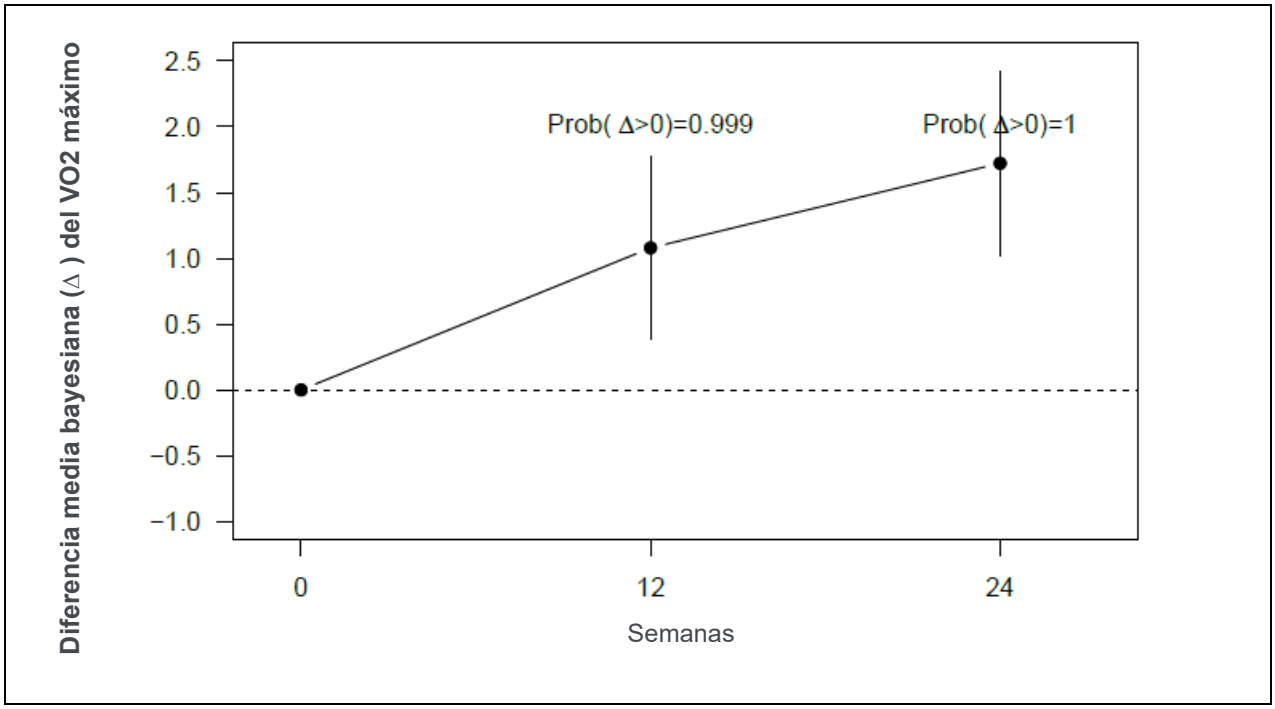

Figura 1: Diferencia media del VO2 máximo por tiempo en un modelo bayesiano entre tratamientos (Δ)

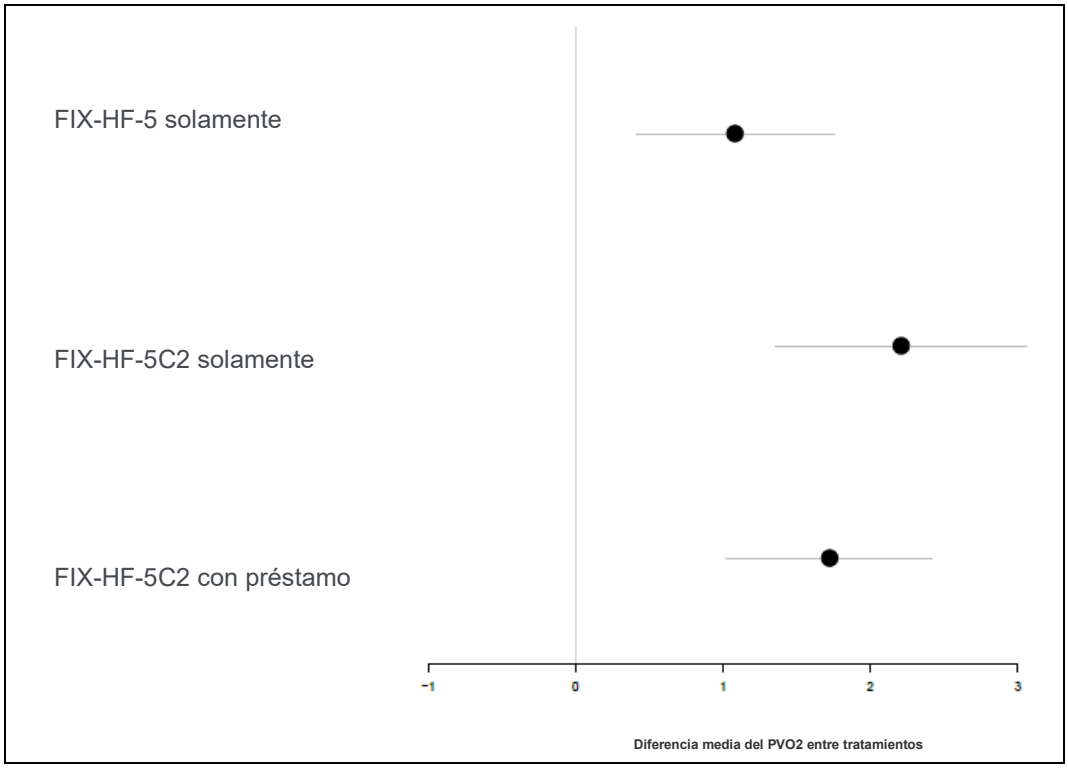

Figura 2: Diferencia media del PVO2 entre tratamientos en un modelo de 24 semanas por estudio

La probabilidad bayesiana a posteriori de que Δ_3 sea mayor que 0 (lo que indica la superioridad del dispositivo de FIX-HF-5C2 respecto del control FIX-HF-5C) es de 1. Dado que esta excede 0.975, se rechaza la hipótesis nula y se estipula la superioridad en relación con el criterio de valoración principal.

b. Análisis de frecuencia

El análisis bayesiano indica que en el grupo en el que se usó el OPTIMIZER en FIX-HF-5C2 se observó un aumento superior en el VO2 máximo respecto del grupo de control de FIX-HF-5C con una probabilidad a posteriori que excede el 0.975 requerido para la significancia estadística.

En la ***Tabla 9*** ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia. (resúmenes generales) aparece un análisis no bayesiano de respaldo del VO2 máximo.

Faltaron los resultados del VO2 máximo de once (11) sujetos en las semanas 12 o 24. Faltaron cinco (5) sujetos en ambas visitas.

No se produjeron muertes ni omisiones debido a hospitalizaciones a causa de insuficiencia cardíaca, por lo que no se contabilizaron valores de cero ni más

bajos en los datos de FIX-HF-5C2. Se presentan resultados de estudios previos con fines comparativos, incluidas las diferencias entre los resultados actuales con el OPTIMIZER y los resultados del estudio FIX-HF-5C. El VO2 máximo aumentó de manera considerable en las semanas 12 y 24 en el grupo que recibió el OPTIMIZER en FIX-HF-5C2 y el cambio a partir de la visita inicial fue significativamente diferente respecto del grupo de control en el estudio FIX-HF-5C. Esto se confirmó en los resultados de frecuencia del modelo combinado en comparación con el control del estudio FIX-HF-5C.

En total, se observó una mejoría en el VO_2 máximo en los sujetos que recibieron el dispositivo en el estudio FIX-HF-5C2, lo que no dependió de una disminución del VO2 para el grupo de control.

Tabla 9: Resumen sobre la eficacia: Población de ITT

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variable		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Diferencia[1]**	**Control**	**Diferencia[1]**
VO_2 máximo (ml/kg/mín)						
Visita inicial	Media ± SD (n)	15.0 ± 2.9 (60)	15.5 ± 2.6 (73)	-0.48 ± 2.76	15.4 ± 2.8 (86)	-0.36 ± 2.87
	(mín, máx)	(9.8, 19.9)	(9.8, 19.7)		(9.1, 19.9)	
	[IC del 95 %]	[14.2, 15.8]	[14.9, 16.1]	[-1.44, 0.47]	[14.8, 16.0]	[-1.31, 0.60]
	Valor p[2]			0.317		0.462
12 semanas	Media ± SD (n)	16.0 ± 3.3 (52)	15.6 ± 3.2 (67)	0.43 ± 3.25	15.2 ± 3.1 (70)	0.80 ± 3.20
	(mín, máx)	(10.2, 22.2)	(9.0, 23.3)		(8.5, 21.9)	
	[IC del 95 %]	[15.1, 16.9]	[14.8, 16.4]	[-0.76, 1.62]	[14.5, 15.9]	[-0.36, 1.96]
	Valor p[2]			0.478		0.174
Cambio desde la visita inicial hasta las 12 semanas	Media ± SD (n)	0.77 ± 1.64 (52)	0.10 ± 2.34 (67)	0.67 ± 2.06	-0.35 ± 2.11 (70)	1.13 ± 1.92
	(mín, máx)	(-5.30, 4.60)	(-7.35, 5.95)		(-6.10, 4.80)	
	[IC del 95 %]	[0.32, 1.23]	[-0.47, 0.67]	[-0.09, 1.42]	[-0.86, 0.15]	[0.43, 1.82]
	Valor p[2]	0.001	0.716	0.082	0.164	0.002
24 semanas	Media ± SD (n)	16.2 ± 3.1 (52)	15.5 ± 3.5 (66)	0.73 ± 3.33	15.2 ± 3.3 (70)	1.06 ± 3.20

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variable		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Diferencia[1]**	**Control**	**Diferencia[1]**
	(mín, máx)	(10.2, 23.9)	(8.9, 23.2)		(8.8, 22.7)	
	[IC del 95 %]	[15.4, 17.1]	[14.6, 16.3]	[-0.49, 1.95]	[14.4, 15.9]	[-0.10, 2.21]
	Valor p[2]			0.239		0.074
Cambio desde la visita inicial hasta las 24 semanas	Media ± SD (n)	1.13 ± 1.50 (52)	-0.027 ± 2.745 (66)	1.15 ± 2.28	-0.50 ± 2.36 (70)	1.63 ± 2.04
	(mín, máx)	(-2.60, 4.20)	(-7.30, 5.90)		(-6.85, 4.90)	
	[IC del 95 %]	[0.71, 1.54]	[-0.701, 0.648]	[0.32, 1.99]	[-1.07, 0.06]	[0.89, 2.37]
	Valor p[2]	<.001	0.938	0.007	0.078	<.001

[1]En comparación con el grupo que recibió el OPTIMIZER en FIX-HF-5C2.
[2]Los valores se comparan con la visita inicial mediante una prueba t pareada y las diferencias se comparan usando una prueba t de dos muestras sin tomar en cuenta otros momentos.

3.6 Análisis secundario de la eficacia

Dado que se cumplió el criterio de valoración principal, se podría evaluar formalmente el criterio de valoración secundario del suministro total de la CCM. El suministro total de la CCM se presenta en la ***0*** para las poblaciones de IP. Los resultados se presentan para todos los datos disponibles y para el enfoque de imputaciones múltiples, según se describió previamente. Si bien todos los sujetos en FIX-HF-5C2 recibieron el implante, un sujeto del grupo que recibió el OPTIMIZER en FIX-HF-5C murió antes de que iniciara el estudio y 5 sujetos adicionales no recibieron el implante, por lo que la población de IP difiere para el estudio FIX-HF-5C que se empleó en la comparación. Tal como se puede observar en la **,** para todos los datos disponibles e imputados, el suministro total de la CCM en la semana 24 es similar entre los grupos que recibieron el OPTIMIZER de los estudios FIX-HF-5C2 y FIX-HF-5C debido a que el intervalo de confianza del 95 % de la diferencia entre los 2 grupos cae totalmente dentro del intervalo definido por (Θ_L,Θ_U).

Tabla 10: Eficacia secundaria - Interrogación del OPTIMIZER: Población de IP

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C		AFIB permanente inicial en FIX-HF-5C2
Variable		**OPTIMIZER (N=60)**	**OPTIMIZER (N=60)**	**Diferencia[1]**	**OPTIMIZER (N=9)**
Suministro total de la CCM					
24 semanas	Media ± SD (n)	19892 ± 3472 (59)	19583 ± 4998 (67)	310 ± 4352	19734 ± 4187 (9)
	(mín, máx)	(11618, 28284)	(3645, 31009)		(12787, 24578)
	[IC del 95 %]	[18988,20797]	[18364,20802]	[-1228, 1847]	[16515,22952]
	Valor p[2]			0.691	
	(ThetaL, ThetaU)			(-2448, 2448)	
Suministro total de la CCM (IMPUTADO)					
24 semanas	Media ± SE	19897 ± 463	19618 ± 610	279 ± 783	
	(mín, máx)	(19811, 20037)	(19553, 19722)		
	[IC del 95 %]	[18988,20805]	[18421,20814]	[-1256,1813]	
	Valor p[2]			0.722	
	(ThetaL, Thet U)			(-2452, 2452)	

[1]La bioequivalencia se confirma si el intervalo de confianza bilateral del 95 %, para la diferencia, está contenido en su totalidad dentro del intervalo (ThetaL, ThetaU).
[2]Valor p para la media de la prueba t de dos muestras para la diferencia entre los grupos.

3.7 Criterio de valoración principal de la seguridad

El criterio de valoración principal de la seguridad fue el criterio de valoración compuesto del porcentaje de sujetos en el grupo que recibió el OPTIMIZER y que experimentó una complicación relacionada con el dispositivo o con un procedimiento durante el período de seguimiento de 24 semanas, según lo determinó un Comité de Adjudicación de Eventos (EAC) independiente. El EAC revisó todos los informes de eventos adversos graves (SAE, por su sigla en inglés), confirmó la clasificación de "grave" y atribuyó el evento al dispositivo o al procedimiento con el sistema OPTIMIZER. Los SAE que el EAC determinó que se relacionaban definitivamente con el sistema OPTIMIZER o con el procedimiento con el OPTIMIZER se consideraron complicaciones.

Se observó únicamente 1 complicación en los sujetos de FIX-HF-5C2. Se trató de un sujeto con un hematoma menor en el lugar de la implantación del IPG OPTIMIZER y se mantuvo hospitalizado toda la noche para observarlo después de la implantación del dispositivo. El hematoma desapareció sin tratamiento y no surgieron complicaciones posteriores en este caso. El EAC consideró que el evento era una complicación relacionada con el procedimiento para justificar el índice de hospitalizaciones que se prologaron un día adicional para llevar a cabo la observación. En 2 sujetos que recibieron el dispositivo con 2 derivaciones, no se comunicaron SAE relacionados con el dispositivo OPTIMIZER.

Por lo tanto, el índice de complicaciones en el grupo de ITT del estudio FIX-HF-5C2 fue de 1.7 % (1/60) con un IC exacto del 95 % (0.0 %, 8.9 %). Tal como se puede observar en la ***11***, el índice de complicaciones en el estudio FIX-HF-5C2 fue nominalmente menor que el observado en el estudio previo, aunque no fue significativo desde el punto de vista estadístico. Debido al tamaño reducido de la muestra del estudio FIX-HF-5C2, resulta difícil demostrar una diferencia estadística en los puntos porcentuales. No obstante, la diferencia absoluta entre el índice de complicaciones del estudio FIX-HF-5C2 (1.7 %) y del estudio FIX-HF-5C (10.3 %) es pertinente desde el punto de vista clínico.

Por lo tanto, se puede concluir que se cumplió el criterio de valoración principal de la seguridad del estudio FIX-HF-5C2 y que el suministro de la CCM a través del dispositivo de 2 derivaciones es tan seguro como el suministro de la terapia de CCM a través del dispositivo de 3 derivaciones. Estos resultados se deben en parte a una disminución de la cantidad de derivaciones implantadas con el dispositivo de 2 derivaciones, así como a la reducción del volumen total de derivaciones introducidas en la vasculatura venosa.

Tabla 11: Seguridad: Población de ITT

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C	
Variable		**OPTIMIZER de 2 derivaciones**	**OPTIMIZER de 3 derivaciones**	**Valor p[1]**
Criterio de valoración principal de la seguridad				
Complicación relacionada con el dispositivo OPTIMIZER o con el procedimiento del OPTIMIZER durante las 24 semanas	n (%)	1 (1.7 %)	7 (10.3 %)	0.0660
	[IC del 95 %]	(0.0 %, 8.9 %)	(4.2 %, 20.1 %)	
Criterio de valoración secundario de la seguridad				
SAE de PVC o VT	n (%)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
PVC	n (%)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
VT	n (%)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	

[1]En comparación con el grupo del OPTIMIZER de FIX-HF-5C2 mediante la prueba exacta de Fisher.
*Los valores son la cantidad y el porcentaje de sujetos. Los sujetos se contabilizan sólo una vez en cada categoría.

3.8 Eventos adversos

Todos los eventos adversos no graves que comunicaron las instituciones y los eventos adversos graves adjudicados a partir de la fecha de inicio del estudio hasta las 24 semanas se tabulan en la y en la ***Tabla 13*** para la población de ITT. Se incluye la cantidad total de eventos y la cantidad y el porcentaje de sujetos que presentan por lo menos un evento del tipo que se menciona. Los índices de eventos fueron similares a los observados tanto en el grupo que recibió el OPTIMIZER como en el grupo de control de FIX-HF-5C. En un nivel nominal de significancia de 0.05, hubo un porcentaje menor de sujetos en quienes se presentó un funcionamiento inadecuado grave del sistema OPTIMIZER en el estudio FIX-HF-5C2 respecto del estudio previo (p=0.03).

Tabla 12: Eventos adversos graves adjudicados, días 0 a 168: Población de ITT

	OPTIMIZER usado en FIX-HF-5C2		OPTIMIZER usado en FIX-HF-5C			Grupo de control en FIX-HF-5C		
Variable	**Cant. de eventos**	**Sujetos[2]**	**Cant. de eventos**	**Sujetos**	**Valor p[1]**	**Cant. de eventos**	**Sujetos**	**Valor p[1]**
Todos	26	19 (31.7 %)	29	20 (27.0 %)	0.572	27	19 (22.1 %)	0.250
		(20.3 %, 45.0 %)		(17.4 %, 38.6 %)			(13.9 %, 32.3 %)	
Eventos médicos generales	8	7 (11.7 %)	7	7 (9.5 %)	0.779	8	7 (8.1 %)	0.571
		(4.8 %, 22.6 %)		(3.9 %, 18.5 %)			(3.3 %, 16.1 %)	
Arritmia	3	2 (3.3 %)	3	3 (4.1 %)	1.000	2	2 (2.3 %)	1.000
		(0.4 %, 11.5 %)		(0.8 %, 11.4 %)			(0.3 %, 8.1 %)	
Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca	7	5 (8.3 %)	4	3 (4.1 %)	0.466	8	7 (8.1 %)	1.000
		(2.8 %, 18.4 %)		(0.8 %, 11.4 %)			(3.3 %, 16.1 %)	
Eventos cardiopulmonares generales	2	2 (3.3 %)	4	3 (4.1 %)	1.000	2	2 (2.3 %)	1.000
		(0.4 %, 11.5 %)		(0.8 %, 11.4 %)			(0.3 %, 8.1 %)	
Sangrado	1	1 (1.7 %)	0	0 (0.0 %)	0.448	1	1 (1.2 %)	1.000
		(0.0 %, 8.9 %)		(0.0 %, 4.9 %)			(0.0 %, 6.3 %)	
Eventos neurológicos	1	1 (1.7 %)	0	0 (0.0 %)	0.448	0	0 (0.0 %)	0.411
		(0.0 %, 8.9 %)		(0.0 %, 4.9 %)			(0.0 %, 4.2 %)	
Tromboembolia	1	1 (1.7 %)	1	1 (1.4 %)	1.000	1	1 (1.2 %)	1.000
		(0.0 %, 8.9 %)		(0.0 %, 7.3 %)			(0.0 %, 6.3 %)	
Infección local	1	1 (1.7 %)	1	1 (1.4 %)	1.000	4	4 (4.7 %)	0.649
		(0.0 %, 8.9 %)		(0.0 %, 7.3 %)			(1.3 %, 11.5 %)	
Septicemia	1	1 (1.7 %)	1	1 (1.4 %)	1.000	1	1 (1.2 %)	1.000
		(0.0 %, 8.9 %)		(0.0 %, 7.3 %)			(0.0 %, 6.3 %)	

	OPTIMIZER usado en FIX-HF-5C2		OPTIMIZER usado en FIX-HF-5C			Grupo de control en FIX-HF-5C		
Variable	**Cant. de eventos**	**Sujetos[2]**	**Cant. de eventos**	**Sujetos**	**Valor p[1]**	**Cant. de eventos**	**Sujetos**	**Valor p[1]**
Funcionamiento inadecuado del sistema de ICD o de marcapasos	1	1 (1.7 %)	2	2 (2.7 %)	1.000	0	0 (0.0 %)	0.411
		(0.0 %, 8.9 %)		(0.3 %, 9.4 %)			(0.0 %, 4.2 %)	
Funcionamiento inadecuado del sistema OPTIMIZER	0	0 (0.0 %)	6	6 (8.1 %)	0.033		-	
		(0.0 %, 6.0 %)		(3.0 %, 16.8 %)				

Nombre del programa: AE.sas

[1]En comparación con el grupo del OPTIMIZER de FIX-HF-5C2 mediante la prueba exacta de Fisher.

[2]Cantidad y porcentaje de sujetos. Los sujetos se contabilizan sólo una vez en cada categoría.

Tabla 13: Eventos adversos no graves, días 0 a 168: Población de ITT

	OPTIMIZER usado en FIX-HF-5C2		OPTIMIZER usado en FIX-HF-5C			Grupo de control en FIX-HF-5C		
Variable	**Cant. de eventos**	**Sujetos[2]**	**Cant. de eventos**	**Sujetos**	**Valor p[1]**	**Cant. de eventos**	**Sujetos**	**Valor p[1]**
Todos	39	26 (43.3 %)	41	21 (28.4 %)	0.101	35	23 (26.7 %)	0.050
		(30.6 %, 56.8 %)		(18.5 %, 40.1 %)			(17.8 %, 37.4 %)	
Aspectos médicos generales	23	19 (31.7 %)	22	14 (18.9 %)	0.108	23	13 (15.1 %)	0.025
		(20.3 %, 45.0 %)		(10.7 %, 29.7 %)			(8.3 %, 24.5 %)	
Arritmia	1	1 (1.7 %)	1	1 (1.4 %)	1.000	4	4 (4.7 %)	0.649
		(0.0 %, 8.9 %)		(0.0 %, 7.3 %)			(1.3 %, 11.5 %)	
Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca	3	3 (5.0 %)	6	5 (6.8 %)	0.731	4	4 (4.7 %)	1.000
		(1.0 %, 13.9 %)		(2.2 %, 15.1 %)			(1.3 %, 11.5 %)	
Eventos cardiopulmonares generales	4	4 (6.7 %)	3	3 (4.1 %)	0.700	3	3 (3.5 %)	0.446
		(1.8 %, 16.2 %)		(0.8 %, 11.4 %)			(0.7 %, 9.9 %)	
Sangrado	2	2 (3.3 %)	2	2 (2.7 %)	1.000	0	0 (0.0 %)	0.167
		(0.4 %, 11.5 %)		(0.3 %, 9.4 %)			(0.0 %, 4.2 %)	
Eventos neurológicos	0	0 (0.0 %)	1	1 (1.4 %)	1.000	0	0 (0.0 %)	
		(0.0 %, 6.0 %)		(0.0 %, 7.3 %)			(0.0 %, 4.2 %)	
Tromboembolia	1	1 (1.7 %)	0	0 (0.0 %)	0.448	0	0 (0.0 %)	0.411
		(0.0 %, 8.9 %)		(0.0 %, 4.9 %)			(0.0 %, 4.2 %)	
Infección local	5	5 (8.3 %)	3	3 (4.1 %)	0.466	1	1 (1.2 %)	0.043

	OPTIMIZER usado en FIX-HF-5C2		OPTIMIZER usado en FIX-HF-5C			Grupo de control en FIX-HF-5C		
Variable	**Cant. de eventos**	**Sujetos[2]**	**Cant. de eventos**	**Sujetos**	**Valor p[1]**	**Cant. de eventos**	**Sujetos**	**Valor p[1]**
		(2.8 %, 18.4 %)		(0.8 %, 11.4 %)			(0.0 %, 6.3 %)	
Septicemia	0	0 (0.0 %)	0	0 (0.0 %)		0	0 (0.0 %)	
		(0.0 %, 6.0 %)		(0.0 %, 4.9 %)			(0.0 %, 4.2 %)	
Funcionamiento inadecuado del sistema de ICD o de marcapasos	0	0 (0.0 %)	0	0 (0.0 %)		0	0 (0.0 %)	
		(0.0 %, 6.0 %)		(0.0 %, 4.9 %)			(0.0 %, 4.2 %)	
Funcionamiento inadecuado del sistema OPTIMIZER	0	0 (0.0 %)	3	2 (2.7 %)	0.502		-	
		(0.0 %, 6.0 %)		(0.3 %, 9.4 %)				

Nombre del programa: AE.sas

[1]En comparación con el grupo del OPTIMIZER de FIX-HF-5C2 mediante la prueba exacta de Fisher.

[2]Cantidad y porcentaje de sujetos. Los sujetos se contabilizan sólo una vez en cada categoría.

La incidencia de eventos adversos no graves en general fue significativamente mayor en la cohorte de sujetos que recibieron el OPTIMIZER del estudio FIX-HF-5C2 que en el grupo de control del estudio FIX-HF-5C. Sin embargo, no fue considerablemente mayor que la incidencia de eventos adversos no graves en el grupo que recibió el OPTIMIZER para el estudio FIX-HF-5C. El índice mayor entre los sujetos que recibieron el OPTIMIZER en FIX-HF-5C2 y los sujetos del grupo de control de FIX-HF-5C se puede atribuir a las diferencias en los eventos médicos generales y las infecciones localizadas. Los eventos médicos generales incluyen un rango amplio de eventos adversos como dolor de garganta hasta eventos más graves como colelitiasis. En términos clínicos, es difícil interpretar el significado de cualquier diferencia en los eventos médicos generales. Sólo 1 de las 5 infecciones localizadas no graves se relacionó con el dispositivo (bolsa del IPG). Lo importante es que el índice de infecciones localizadas no fue tan alto en un inicio ni significativamente diferente entre los sujetos que recibieron el OPTIMIZER para el estudio FIX-HF-5C2 y los sujetos que recibieron el OPTIMIZER para el estudio FIX-HF-5C.

4.0 Análisis

El estudio cumplió con el criterio de valoración principal de la eficacia según el análisis bayesiano presentado y respaldado con análisis de frecuencia. En lo concerniente a la seguridad, no se observaron complicaciones relacionadas con el dispositivo y sólo se comunicó una complicación relacionada con el procedimiento (menos del 2 %). Esto fue significativamente menor que el índice observado en el estudio FIX-HF-5C con el dispositivo de 3 derivaciones. No surgió evidencia alguna sobre diferencias entre los grupos del estudio con respecto a los eventos adversos o a los eventos adversos graves adjudicados, pese a que el grupo que recibió el OPTIMIZER en FIX-HF-5C2 pareció mostrar un índice menor de eventos graves relacionados con el sistema OPTIMIZER que el que se observó anteriormente.

Por ende, se puede concluir que el estudio FIX-HF-5C2 cumplió con los criterios de valoración especificados previamente y que la configuración de 2 derivaciones del OPTIMIZER Smart es por lo menos tan segura y eficaz como la configuración de 3 derivaciones del OPTIMIZER Smart aprobada por la FDA en P180036.

El VO2 máximo mejoró más en los pacientes que recibieron el OPTIMIZER en el estudio FIX-HF-5C2 actual que en el grupo de control del estudio FIX-HF-5C previo, tanto en los análisis estadísticos bayesianos como en los de frecuencia.

5.0 Relación riesgo-beneficio

Los beneficios de la configuración de 2 derivaciones del OPTIMIZER Smart son una mejoría en el VO2 máximo, una mejoría en el estado funcional, conforme lo demuestran las mejorías en la clase funcional según la NYHA, y una disminución de la incidencia de las complicaciones relacionadas con el procedimiento en comparación con la configuración de 3 derivaciones del OPTIMIZER Smart (estudio FIX-HF-5C). Los riesgos asociados con el sistema OPTIMIZER Smart son similares a los asociados con los ICD y marcapasos, y están bien documentados en la bibliografía. En el estudio

FIX-HF-5C2, los desprendimientos de las derivaciones fueron la complicación principal comunicada. En el estudio FIX-HF-5C2 no se comunicaron desprendimientos de las derivaciones. Por ende, queda claro que los posibles beneficios de la configuración de 2 derivaciones del OPTIMIZER Smart superan los posibles riesgos.

6.0 Conclusiones

Con base en los resultados del estudio FIX-HF-5C2 descrito en este documento, se concluye lo siguiente:

1. La configuración de 2 derivaciones del sistema OPTIMIZER Smart es segura y eficaz para suministrar la terapia de CCM en los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca de clase III según la NYHA.
2. La tolerancia al ejercicio físico demostrada por una mejoría en el VO2 máximo mejoró con la terapia de CCM administrada con la configuración de 2 derivaciones del sistema OPTIMIZER Smart.
3. Desde el punto de vista clínico, el suministro de la terapia de CCM con el sistema de 2 derivaciones es eficaz e igual al suministro con el dispositivo de 3 derivaciones.
4. Los índices de complicaciones son menores con el dispositivo de 2 derivaciones, posiblemente debido a la reducción de la cantidad de derivaciones implantadas.
5. El perfil de eventos adversos graves para el dispositivo de 2 derivaciones no es considerablemente distinto a aquel del dispositivo de 3 derivaciones.

Referencia:
Wiegn, P., Chan, R., Jost, C., Saville, B. R., Parise, H., Prutchi, D. y Burkhoff, D. (2020). Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System. *Circulation: Heart Failure*, *13*(4). doi: 10.1161/circheartfailure.119.006512

C. Estudios de registro de la CCM

Resumen

Título: La modulación de la contractilidad cardíaca mejora la supervivencia a largo plazo y el índice de hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca con disminución de la fracción de eyección.

OBJETIVOS:
La modulación de la contractilidad cardíaca (CCM, por su sigla en inglés) mejora los síntomas y la tolerancia al ejercicio físico y reduce las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (HF, por su sigla en inglés) durante el período de seguimiento de 6 meses en pacientes con síntomas de clase III o IV según New York Heart Association (NYHA), QRS de menos de 130 ms y del 25 % ≤ fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) ≤ 45 % (estudio FIX-HF-5C). El objetivo del estudio de registro prospectivo actual (CCM-REG) era evaluar el impacto a largo plazo de la CCM en las hospitalizaciones y la mortalidad en la experiencia en el mundo real en esta misma población.

MÉTODOS Y RESULTADOS:
En total se incluyeron 140 pacientes con 25 % ≤ LVEF ≤ 45 % que recibieron la terapia de CCM (CCM-REG25-45) para las indicaciones clínicas. En un período de 2 años, se evaluaron hospitalizaciones de origen cardiovascular y por HF, el cuestionario de vida con insuficiencia cardíaca de Minnesota (MLHFQ) y la clase según la NYHA. Se llevó un registro de la mortalidad a lo largo de 3 años y se comparó con las predicciones del Modelo de insuficiencia cardíaca de Seattle (SHFM, por su sigla en inglés). Se realizó un análisis separado en pacientes con 35 % ≤ LVEF ≤ 45 % (CCM-REG35-45) y 25 % ≤ LVEF < 35 % (CCM-REG25-34). Las hospitalizaciones disminuyeron en un 75 % (de 1.2/pacientes anuales el año anterior a 0.35/pacientes anuales durante los 2 años posteriores a la CCM, $P < 0.0001$) en CCM-REG25-45 y en una proporción similar en CCM-REG35-45 ($P < 0.0001$) y CCM-REG25-34. La puntuación del MLHFQ y la clasificación según la NYHA mejoraron en las tres cohortes, con mejorías progresivas con el paso del tiempo ($P < 0.002$). La supervivencia en tres años en CCM-REG25-45 (82.8 %) y en CCM-REG24-34 (79.4 %) fue similar a la que se predijo con el SHFM (76.7 %, $P = 0.16$; 78.0 %, $P = 0.81$, respectivamente) y mejor a la prevista en CCM-REG35-45 (88.0 % vs. 74.7 %, $P = 0.046$).

CONCLUSIÓN:
En la experiencia del mundo real, la CCM produce resultados similares a los de los estudios que se realizan con sujetos con 25 % ≤ LVEF ≤ 45 % y QRS de menos de 130 ms, en donde los eventos cardiovasculares y las hospitalizaciones por HF disminuyeron y las puntuaciones del MLHFQ y la clase según la NYHA mejoraron.

La mortalidad general fue similar a la que se predijo con el SHFM, pero fue menor a la prevista en pacientes con 35 % ≤ LVEF ≤ 45 %.

PALABRAS CLAVE:
hospitalizaciones; fracción de eyección ventricular izquierda; cuestionario de vida con insuficiencia cardíaca de Minnesota; supervivencia

Referencia:

Anker, S. D., Borggrefe, M., Neuser, H., Ohlow, M. A., Röger, S., Goette, A., Hasenfuss, G. (2019). Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, *21*(9), 1103–1113. doi: 10.1002/ejhf.1374

ESTA PÁGINA SE DEJÓ EN BLANCO INTENCIONALMENTE