

Sistemas de estimulación del nervio hipogloso para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño

Hypoglossal nerve stimulation systems for treatment of obstructive sleep apnoea

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2018
MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL



MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL



ISCIII
Instituto de Salud Carlos III
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

Sistemas de estimulación del nervio hipogloso para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño

Hypoglossal nerve stimulation systems for treatment of obstructive sleep apnoea

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

Sistemas de estimulación del nervio hipogloso para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño. J.P. Chalco Orrego; M.M. Polo de Santos; A.I. Hijas Gómez; S. Luengo Matos. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (antes Ministerio de Economía, Industria y Competitividad). 2017 [actualización 2019]

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

Palabras clave: Apnea Obstructiva del Sueño; Tratamiento; Estimulación Eléctrica; Nervio Hipogloso; Tecnología Biomédica.

Autores:

Juan Pablo Chalco Orrego
M. Mar Polo de Santos
Ana Isabel Hijas Gómez
Setefilla Luengo Matos

Financiación:

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 8 de noviembre de 2017, conforme al Acuerdo de Consejo de Ministros de 1 de diciembre de 2017.

Para citar este informe:

CHALCO ORREGO J.P., POLO DE SANTOS M.M., HIJAS GÓMEZ A.I., LUENGO MATOS S.
«Sistemas de estimulación del nervio hipogloso para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño». Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (antes Ministerio de Economía, Industria y Competitividad). Madrid. 2017 [actualización 2019]. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

Declaración de conflicto de interés:

Los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Edita: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS)
Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MCIU)

MSCBS
NIPO PDF: 731190847
EPUB: 731190831

MCIU
NIPO PDF: 695190294
EPUB: 695190289

Contacto: mpolo@isciii.es
Maquetación: DiScript Preimpresión, S. L.

Sistemas de estimulación del nervio hipogloso para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño

Hypoglossal nerve stimulation systems for treatment of obstructive sleep apnoea

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)



MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL



ISCIII
Instituto de Salud Carlos III
AETS
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE FIGURAS	7
FECHA DE ELABORACIÓN DE LA FICHA TÉCNICA	9
DATOS GENERALES	9
Nombre de la Tecnología	9
Compañía comercial o elaboradora del producto	9
Breve descripción de la Tecnología	10
Población diana	11
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	12
Área de especialización/abordaje	12
Dirección web de los documentos publicados	12
DESARROLLO Y USO DE LA TECNOLOGÍA	13
Grado de desarrollo de la tecnología	13
Tipo y uso de Tecnología	13
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	13
Relación con tecnologías previas	13
Tecnología alternativa en uso actual	13
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual	14
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	14
IMPORTANCIA SANITARIA DE LA CONDICIÓN CLÍNICA O LA POBLACIÓN A LA QUE APLICA	15
Prevalencia	15
Carga de la Enfermedad	15
REQUERIMIENTOS PARA USAR LA TECNOLOGÍA	16
Requerimientos de infraestructura y formación	16
Coste y precio unitario	16
RIESGOS Y SEGURIDAD	17
EFICACIA/EFFECTIVIDAD	20
EVALUACIÓN ECONÓMICA	23
IMPACTOS	24
Impacto en salud	24
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	24
Impacto económico de la tecnología	24
DIFUSIÓN E INTRODUCCIÓN ESPERADAS DE LA TECNOLOGÍA	25

RECOMENDACIONES E INVESTIGACIÓN EN CURSO	26
Guías y directrices	26
Investigación en curso	26
PUNTOS CLAVE	28
ANEXO	29
Nuevos estudios	30
BIBLIOGRAFÍA	32

Lista de abreviaturas

AOS	Apnea obstructiva del sueño
AVAC	Año de vida ajustado por calidad
CGI-I	Clinical global impresion- improvement
CPAP	Continuous positive airway pressure
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ESS	Epworth sleepiness scale
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	Food and drug administration
FOSQ	Functional outcomes of sleep questionnaire
IAH	Índice apnea-hipopnea
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
ICTRP	International clinical trial registry platform
IDO	Índice de desaturación de oxígeno
MAUDE	Manufacturer and user facility device experience
NH	Nervio hipogloso
NICE	National institute for health and care excellence
NS	No significativo
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
VAS	Vía aérea superior
WOS	Web of science

Lista de figuras

Figura 1: Dispositivos de estimulación intermitente del NH (sincronizada con la respiración)	11
Figura 2: Dispositivos de estimulación continua del NH	11

Fecha de elaboración de la ficha técnica

Diciembre 2017 (actualización Febrero 2019).

Datos Generales

Nombre de la Tecnología

Existen los siguientes dispositivos para la estimulación del nervio hipogloso (NH) para el tratamiento de apnea obstructiva del sueño (AOS):

- Inspire™ Upper Airway Stimulation device (Inspire Medical Systems, Inc., Maple Grove, MN)
- HGNS® System (Apnex Medical, Inc., St. Paul, NM). Esta empresa cesó su actividad en 2013.
- Aura6000™ System (ImThera Medical, Inc., San Diego, CA)
- Nyxoah Genio™ System: Genio™ estimulador implantable y su activador con recarga. (Mont-Saint-Guibert, Bélgica.

Compañía comercial o elaboradora del producto

- Dispositivo Inspire™: Inspire Medical Systems, Inc., Maple Grove, MN. EEUU.
- Dispositivo HGNS® System: Apnex Medical, Inc., St. Paul, N. EEUU. La empresa cesó su actividad en 2013 tras resultados pocos satisfactorios de su Ensayo Clínico autorizado por la FDA (1).
- Dispositivo Aura6000™ System: ImThera Medical, Inc., San Diego, CA. EEUU.
- Dispositivo Nyxoah Genio™ System (Genio™ estimulador implantable y su activador con recarga). Mont-Saint-Guibert, Bélgica.

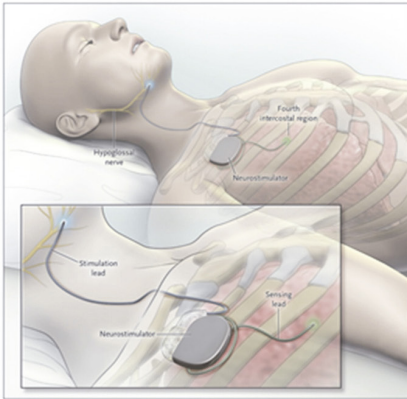
Breve descripción de la Tecnología

Existen distintos dispositivos de estimulación del NH que pueden producir la estimulación de dos formas distintas: estimulación intermitente (sincronizada con la respiración) (Figura 1), o estimulación continua (Figura 2).

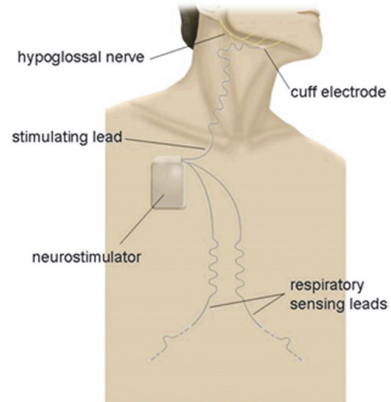
- Los estimuladores del NH de estimulación intermitente (Inspire™ y HGNS® System) constan de un generador de impulsos que se implanta de forma similar a un marcapasos, conectado con un sensor y con un electrodo estimulador, y de un mando externo para la carga de la batería y el encendido del dispositivo. El generador se implanta por debajo de la clavícula, el sensor al que está conectado se coloca a nivel intercostal, y el electrodo que estimula al nervio se coloca rodeando las ramas protrusoras del NH. Cuando el paciente va a dormir, acciona el mando externo, el sensor detecta cuando el paciente inhala, entonces se activa y envía una señal eléctrica que estimula el NH produciendo la contracción de los músculos protrusores de la lengua. De esta forma, con cada inspiración, se produce un estímulo que empujará la lengua hacia delante y abrirá la vía aérea superior (VAS) permitiendo la respiración de forma natural durante el sueño (2, 3).
- El estimulador del NH de estimulación continua (Aura 6000™) consiste en un generador de impulsos implantado y un multielectrodo (seis electrodos de estimulación) que está en contacto con el NH proximal. La estimulación a través del cable multielectrodo es continua, por lo que no se necesita el sensor de detección de respiración (4). La estimulación continua del NH contrae los músculos protrusores de la lengua y abre la VAS durante el sueño. En estos sistemas la recarga y la programación son inalámbricas. Sin embargo, al final de la vida útil de la batería implantada, estos dispositivos se tienen que extraer quirúrgicamente para un recambio.
- El sistema Nyxoah Genio™ también estimula de forma continua el NH para protruir los músculos de la lengua y abrir la VAS durante el sueño. Una parte del dispositivo se implanta directamente debajo de la lengua (Genio™ estimulador implantable o generador), en contacto directo con ambas ramas del NH. La activación se produce mediante un dispositivo inalámbrico (batería externa), que se coloca por las noches debajo de la mandíbula utilizando un parche. Así evita cables y recambios quirúrgicos cuando la batería se agote (5). Además el sistema Nyxoah Genio™ se implanta en 15 min, según datos del fabricante, a diferencia de otros dispositivos que tardan alrededor de 2 horas (6).

En general, estos dispositivos se “activan o encienden” un mes después de su implantación quirúrgica.

Figura 1: Dispositivos de estimulación intermitente del NH (sincronizada con la respiración).



Inspire™ device (Fuente: Strollo 2014)



HGNS® System (Fuente: Kezirian 2014)

Figura 2: Dispositivos de estimulación continua del NH.



Aura6000™ System (Fuente: <http://imtheramedical.com/>)



Nyxoah Genio™ System (Fuente: NIHR 2017)

Población diana

Pacientes seleccionados con AOS moderada o grave y con adherencia inadecuada o rechazo al tratamiento habitual que consiste en la presión positiva en las vías aéreas (CPAP, por sus siglas en inglés *Continuous Positive Airway Pressure*).

El Inspire™ está indicado para pacientes mayores de 22 años con AOS moderada a grave, con Índice apnea-hipopnea (IAH) entre 20 a 65, con inadecuada adherencia a la CPAP u otro sistema de presión positiva en las vías aéreas y que no tengan colapso concéntrico del paladar blando (7).

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La AOS se caracteriza por la oclusión intermitente y repetitiva de la VAS que provoca una disminución del aire que llega a los pulmones durante el sueño. Este bloqueo origina la interrupción completa (apnea) o parcial (hipopnea) del flujo aéreo. La obstrucción repetida de la VAS durante el sueño conlleva una sintomatología característica, siendo los síntomas más comunes la excesiva somnolencia diurna, ronquidos intensos y sueño no reparador. Además, es frecuente la asfixia nocturna, irritabilidad, pérdida de memoria, nicturia y sequedad orofaríngea.

Área de especialización/abordaje

Áreas de atención especializada en otorrinolaringología y neumología

Dirección web de los documentos publicados

<https://www.inspiresleep.com/>

<http://imtheramedical.com/>

<http://www.nyxoah.com/>

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Los dispositivos para tratamiento de la AOS mediante estimulación del NH se encuentran en fase III de investigación, con un uso limitado a centros especializados en ensayos clínicos de eficacia fase III.

Tipo y uso de Tecnología

Se trata de una tecnología terapéutica.

Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

Atención especializada en otorrinolaringología y neumología, hospital terciario.

Relación con tecnologías previas

La tecnología podría ser sustitutiva (podría sustituir tratamientos más agresivos como la resección de tejidos blandos para intentar abrir la VAS) y aditiva (esta estrategia terapéutica podría combinarse con tecnologías en uso como la CPAP).

Tecnología alternativa en uso actual

El tratamiento primario de la AOS es la aplicación de dispositivos de presión positiva de la vía aérea durante el sueño (como la CPAP) que mejoran la calidad de vida y morbilidades asociadas como la enfermedad cardiovascular (8). El inconveniente de este tratamiento es su baja adherencia. Los dispositivos de avance mandibular se utilizan en pacientes con AOS leve a moderada, intolerantes o no candidatos a la CPAP (9, 10). En los casos que existen alteraciones anatómicas se utilizan diversas técnicas quirúrgicas, como la resección de tejidos blandos.

Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

Se trata de un nuevo concepto en el tratamiento quirúrgico de la AOS, ya que en vez de realizar una resección de tejidos blandos para intentar abrir la VAS, se estimula directamente el NH que es el encargado de la movilidad lingual, consiguiendo un movimiento de protrusión lingual que impide el colapso de las VAS (9).

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

La estimulación nerviosa del NH con el Dispositivo Inspire™ fue aprobada por la FDA de EEUU en 2014 para el tratamiento de OSA moderada y grave (7) y tiene marca CE desde el 2010.

El sistema HGNS® tiene marca CE desde el 2011. No obtuvo la aprobación de la FDA de EEUU.

El sistema Aura6000™ tiene marca CE desde 2012. No tiene aprobación de la FDA de EEUU.

El sistema Nyxoah Genio™ no está aprobado por la FDA de EEUU. No tiene marca CE, siendo previsible la aprobación para su uso en Europa en los próximos meses (5).

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica

Prevalencia

La AOS es una patología prevalente que va en aumento. En EEUU se estima que el 6% de las mujeres y el 13% de los hombres entre los 30 a 70 años, padecen AOS de moderada a grave (11). Un estudio realizado en Vitoria (España) en 2011, encontró que la prevalencia de la AOS aumenta con la edad en ambos sexos, y estimó una prevalencia del 26,2% (IC95%: 20 a 32) en hombres y del 28% (IC95%: 20 a 35) en mujeres de edades comprendidas entre los 30-70 años (12).

Carga de la Enfermedad

La AOS se puede considerar un problema de salud pública pues la excesiva somnolencia dificulta las tareas que requieren vigilancia y se asocia al deterioro de la función cognitiva. La AOS es una enfermedad crónica que afecta a la calidad de vida. Está asociada a mayor riesgo de hipertensión, de enfermedad cardiovascular, de alteraciones metabólicas, de accidentes de tráfico y de mortalidad (13).

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimientos de infraestructura y formación

Se requiere experiencia en otorrinolaringología y formación del procedimiento. Un estudio demuestra que el tiempo de implante quirúrgico disminuye con la experiencia del cirujano, de $2,98 \pm 1,18$ horas para el primer implante a $2,08 \pm 0,55$ horas para el quinto implante ($p=0,025$). Sin embargo, las complicaciones específicas del procedimiento son poco frecuentes y no disminuyen apreciablemente con el aumento de la experiencia (14).

Para la implantación del dispositivo no se necesitaría una infraestructura especial.

Coste y precio unitario

No se ha encontrado información sobre el coste y precio unitario de la tecnología.

Riesgos y seguridad

Se ha realizado una evaluación temprana sobre la estimulación del NH o estimulación de la VAS con búsqueda en MEDLINE (Pubmed) y Web of Science (WOS) para literatura primaria; en Tripdatabase y en Dynamed para la literatura secundaria además de en la Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP), ClinicalTrials.gov y en el Registro central de la Colaboración Cochrane. Se consultó también la base de datos de registro voluntario de eventos adversos MAUDE (*Manufacturer and User Facility Device Experience*) de la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU.

Se han encontrado 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA). El primero (13), realizado con el dispositivo Inspire™ (proviene del estudio STAR trial) ha sido publicado; mientras que el segundo, realizado con el HGNS® System, es un abstract que recoge la experiencia de un centro australiano (parte de un ECA multicéntrico que no se llegó a publicar) (15).

Igualmente, se ha encontrado 1 revisión sistemática (RS), con metaanálisis de resultados de efectividad (incluye 5 series de casos prospectivas y 1 estudio “a propósito de un caso”) (16).

También se han encontrado otras 8 series de casos posteriores a la RS; 2 informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), y una Guía NICE (National Institute for health and Care Excellence) de procedimientos en fase de consulta abierta (incluye 1 RS, 1 ECA y 5 series de casos).

Finalmente, se ha encontrado un estudio coste-efectividad, derivado del estudio STAR Trial, incluido en uno de los informes de ETS y la guía NICE.

Los estudios encontrados recogen información de los distintos dispositivos de estimulación del NH excepto del Nyxoah Genio™ System del que no hemos encontrado estudios. Los resultados más relevantes encontrados en relación con la seguridad fueron:

- Los ECAs (13, 15) no informan sobre la presencia o ausencia de eventos adversos (EA).
- La RS (16) recoge información de 200 pacientes a los que se les realizó estimulación del NH con tres estimuladores diferentes (3 estudios utilizan el HGNS® System, 2 estudios utilizan el sistema Inspire™, y 1 estudio utiliza el Aura6000™). Uno de los estudios con el dispositivo Inspire™ es una publicación de los resultados del estudio STAR trial que es una cohorte prospectiva de 126 pacientes, sin grupo control a la que se instaló el Inspire™, con seguimiento a 12 meses. El periodo de seguimiento de los estudios incluidos en la RS fue de 6-12 meses. Se encontraron complicaciones que, en la mayoría

de los casos, fueron temporales y no interfirieron en los resultados del tratamiento. Los EA encontrados fueron: debilidad de la lengua, dolor de lengua, dolor/hinchazón en la incisión del cuello, molestias a la estimulación, infección, y parálisis transitoria de la lengua. En 9 de los 200 pacientes (4,5%) hubo que retirar el dispositivo de estimulación por EA grave.

- Las 8 series de casos posteriores a la RS analizaron el dispositivo Inspire™ (en 7 estudios) y el Aura6000™ (en 1 estudio). De los 7 estudios con el Inspire™, 3 son resultados del seguimiento a 18, 36 y 48 meses (17-19) del estudio STAR trial, 1 serie de casos prospectiva en pacientes pediátricos con síndrome de Down con seguimiento a los 2, 6 y 12 meses (20), 2 series de casos retrospectivas (21, 22) y 1 estudio post-marketing (23). Los principales EA observados en el STAR trial (n=126) fueron: molestias por la estimulación eléctrica (81 casos en el primer año, 23 en el segundo, 25 en el tercer año y 7 en el cuarto año del seguimiento); abrasiones de la lengua causadas por el movimiento de la misma sobre la dentición mandibular (28 casos en el primer año, 12 en el segundo, 4 en el tercer año y 3 en el cuarto año; muerte por causas no relacionadas con el dispositivo (3 pacientes); infecciones leves (2 casos, 1 relacionado con el procedimiento y otro con el dispositivo). En cuanto a EA graves, se encontraron un total de 5 (4%) en los 126 pacientes. A los 48 meses de seguimiento (n=95) se encontraron 491 EA no graves (315 relacionados con el dispositivo y 176 relacionadas con el procedimiento) (19).

La serie de casos prospectiva describió 2 EA en el periodo perioperatorio relacionados con el procedimiento (1 celulitis moderada de la incisión torácica y 1 control inadecuado del dolor) y 1 EA independiente del dispositivo (aparición de apnea central severa) (20). Una de las series de casos retrospectivas (21) (n=20) con 2-6 meses de seguimiento encontró 3 EA no graves relacionados con el procedimiento (2 seromas y 1 molestia en la cicatriz) y 4 relacionados con el dispositivo (3 sequedad de boca y 1 abrasión de la lengua). La otra serie de casos (22) (n=97) con 18 meses de seguimiento encontró 8 EA relacionados con el procedimiento (3 paresias mandibulares, 2 seromas, 1 disartria, 1 paresia del NH y 1 retirada del dispositivo); y 20 EA relacionados con el dispositivo (6 cefalea, 4 sequedad de boca, 3 molestias en la lengua, 2 molestias en la cicatriz, 2 disartria, 2 insomnio y 1 abrasión de la lengua). Por último, el estudio post-marketing (23) (n=60) con seguimiento de 6 meses encontró 9 EA relacionados con el procedimiento (2 sangrado, 5 molestias en la cicatriz, 1 paresia de la lengua y 1 disartria); y 4 EA relacionados con el dispositivo (3 molestias con la estimulación y 1 disartria).

El estudio con el dispositivo Aura6000™ (24) (46 pacientes con AOS moderada a grave) y con seguimiento a 6 meses en 43 pacientes encontró los siguientes resultados: hematoma (3 casos), infección (4 casos), dolor (22 casos), paresia de la lengua (5 casos), parestesia de la lengua (6 casos). El 73% de los EA encontrados estaban relacionados con el dispositivo.

- Los informes de ETS encontrados incluyen estudios que evalúan los estimuladores Inspire™, HGNS® System y Aura6000™. Uno de estos informes (25) incluye 7 estudios (1 ECA y 6 series de casos), y el otro informe (26) incluye 2 ECA (en relación con la eficacia) y 7 series de casos (sobre seguridad). En relación con la seguridad, ambos informes encontraron que los EA graves son poco prevalentes pero los EA leves son frecuentes. En general los informes encuentran que los estudios sobre los estimuladores del NH para el tratamiento de la AOS son de baja o muy baja calidad.
- La Guía de procedimientos NICE (27) encontró que existen pocos estudios sobre estos dispositivos y de baja calidad. Concluyó que los resultados de eficacia y seguridad hallados no permiten la recomendación de estos dispositivos, salvo en casos excepcionales, bajo auditoría o con fines de investigación.
- Por último la base de datos MAUDE (28), sobre seguridad del dispositivo Inspire™, recogió los siguientes EA: 9 malfuncionamientos (incluidos 2 autoencendidos), 6 infecciones o tejido granular, 5 bradilalias o balbuceos, 2 neumotórax, 2 hematomas, 1 migración del sensor, 1 parálisis del NH derecho, 1 inadecuada programación y 2 “otros”.

En resumen, en relación con la seguridad de los estimuladores del NH en el tratamiento de la AOS, encontramos que existen pocos estudios de calidad. Los EA son frecuentes aunque en su mayoría leves (se recogen EA graves en un 4 a 4,5% de los pacientes sometidos a estos dispositivos). Los EA más frecuentes son aquellos relacionados con el dispositivo (parálisis/paresia de lengua, disartria, molestias durante la estimulación o abrasión lingual); siendo menos frecuentes los EA relacionados con el procedimiento (infección, granulomas, dolor cicatricial, seroma, hematomas, neumotórax). La mayoría de los estudios encontrados analizan el dispositivo Inspire™ aunque también la evidencia es escasa.

Eficacia/Efectividad

En los estudios encontrados existen diversas variables resultado para evaluar la efectividad del tratamiento en la AOS. Entre las que se describen:

- Índice apnea-hipopnea (IAH), que es el número de apneas más hipopneas dividido por las horas de sueño. Un IAH > 5-10 se considera anormal.
- Índice de desaturación de oxígeno (IDO), que es el número de desaturaciones que presenta el sujeto por cada hora de registro del sueño.
- Escala de somnolencia de Epworth (ESS por sus siglas en inglés *Epworth Sleepiness Scale*), que varía de 0 a 24 puntos. A más de 10 puntos (12 para españoles) más síntomas de la AOS.
- Cuestionario del Impacto Funcional del Sueño (FOSQ, por sus siglas en inglés *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire*), que varía de 0 a 24. A mayor número, menor impacto en la calidad de vida

Los estudios encontrados recogen información de los distintos dispositivos de estimulación del NH excepto del Nyxoah Genio™ System. Los resultados más relevantes de los estudios encontrados en relación con la eficacia/efectividad fueron:

- El ECA (13) proveniente del STAR Trial (n=126) realizado con el dispositivo Inspire™ incluyó 46 pacientes con el dispositivo funcionando durante los primeros 12 meses, y considerados “respondedores” (con una reducción del 50% de IAH basal y un IAH menor de 20). Los pacientes se aleatorizaron en dos grupos: 1) grupo “OFF” o control, que pasó una semana sin uso del dispositivo; y 2) grupo “ON” o intervención, que pasó una semana con el dispositivo en uso. Se recogió información al finalizar dicha semana y a los 6 meses posteriores con el dispositivo funcionando en ambos grupos. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:
 - IAH basal: $7,6 \pm 4,0$ en el grupo control (OFF) vs $7,2 \pm 5,0$ en el grupo intervención (ON). Después de una semana, IAH: $25,8 \pm 16,2$ en el grupo control (OFF) vs $8,9 \pm 9,1$ en el grupo intervención (ON). Diferencia de medias: $-16,9$ (IC95%: $-24,7$ a -9), $p < 0.001$.
 - ESS basal: $6,9 \pm 4,6$ en el grupo control (OFF) vs $5,9 \pm 3,4$ en el grupo intervención (ON). Después de una semana, ESS: $10,0 \pm 6,0$ en el grupo control (OFF) vs $5,6 \pm 3,9$ en el grupo intervención (ON). Diferencia de medias: $-4,5$ (IC95%: $-7,5$ a $-1,4$), $p = 0.005$.
 - IDO basal: $6,0 \pm 3,7$ en el grupo control (OFF) vs $6,3 \pm 5,4$ en el grupo intervención (ON). Después de una semana, IDO: $23,0 \pm 15,6$ en el grupo control (OFF) vs $8,0 \pm 8,9$ en el grupo de inter-

vención (ON). Diferencia de medias: -15.1 (IC95%: -22.7 a -7.5), $p < 0.001$.

- A los 6 meses, con el dispositivo activo en ambos grupos, no hubo diferencias del IAH.
- El ECA, realizado con el HGNS® System, (15) reclutó 21 pacientes a los que se implantó el dispositivo. Los pacientes se aleatorizaron, unos para la activación del dispositivo al mes de implantado (grupo intervención) y otros para la activación del dispositivo después de 7 meses de implantado (grupo control). El seguimiento fue de 6 meses. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:
 - IAH a los 6 meses: $29,7 \pm 6,2$ en el grupo control vs $22,1 \pm 5,2$ en el grupo intervención, con diferencias no significativas (NS) entre ambos grupos.
 - ESS a los 6 meses: $14,1 \pm 2,5$ en el grupo control vs $9,8 \pm 1,0$ en el grupo intervención con diferencias NS entre ambos grupos.
 - IDO a los 6 meses: $19,5 \pm 5,2$ en el grupo control vs $11,4 \pm 4,1$ en el grupo intervención con diferencias NS entre ambos grupos.
- La RS (16) incluyó 3 estudios con el HGNS® System, 2 estudios con el sistema Inspire™, y 1 estudio utiliza el Aura6000™. Realizó un metaanálisis mediante el modelo de efectos fijos y encontró una reducción significativa en la diferencia de medias (a los 12 meses respecto a las basales): IAH de -17,51 (IC95%: -20,69 a -14,34); IDO de -13,73 (IC95%: -16,87 a -10,58); EES de -4,42 (IC95%: -5,39 a -3,44). El IAH se redujo con respecto a los valores basales: 54% a los 3 meses, 57% a los 6 meses y 50% a los 12 meses. El IDO se redujo un 52% a los 3 meses, 52% a los 6 meses y 48% a los 12 meses. Esta RS no encontró heterogeneidad significativa a pesar de utilizar diferentes estimuladores del NH en cada análisis de subgrupos.
- Las 8 series de casos analizaron el dispositivo Inspire™ (7 estudios) y el Aura6000™ (1 estudio).
 - De los 7 estudios con Inspire™, 3 son resultados de seguimiento del STAR Trial (17-19) cuyos principales resultados fueron: reducción del IAH medio de $30,4 \pm 10,4$ basal a $13,5 \pm 14,3$ a los 12 meses y a $11,5 \pm 13,9$ a los 36 meses ($p < 0,001$); reducción de la ESS de $11,4 \pm 5,1$ basal a $7,3 \pm 4,9$ a los 48 meses ($p = 0,01$); y aumento del FOSQ de $14,6 \pm 3$ basal a $17,5 \pm 2,9$ a los 48 meses ($p = 0,01$).
 - Otra serie de casos prospectiva en pacientes pediátricos con síndrome de Down (20) describió una reducción del IAH de $28,9 \pm 12,0$ basal a $4,8 \pm 1,7$ ($p < 0,01$) a los 12 meses. Se describieron también mejoras, consideradas moderadas (cambio en la puntuación de 1 a 1,4 puntos) o importantes (cambio de 1,5 puntos o más), en las puntuaciones medias del cuestionario de calidad de vida OSA-18

para la evaluación del síndrome de apnea-hipopnea de sueño infantil a los 12 meses, en los dominios de trastornos del sueño: $1,9 \pm 1,4$; problemas diarios: $1,4 \pm 1,0$; preocupación de los padres o cuidadores: $2,2 \pm 0,9$; así como en la puntuación global: $1,5 \pm 0,6$.

- Una de las otras series de casos retrospectivas (21) encontró la reducción del IAH de $33,3 \pm 13,0$ basal a $5,1 \pm 4,3$ ($p < 0,001$) y de la ESS de $10,3 \pm 5,2$ basal a $6,0 \pm 4,4$ entre 2-6 meses ($p < 0,01$).
- La otra serie de casos (22) encontró una reducción del IAH de alrededor de 35 basal a alrededor de 6 tras el implante ($p < 0,001$), y de la ESS de alrededor de 11 basal a alrededor de 6 tras del implante ($p < 0,001$).
- Por último, el estudio post-marketing (23) encontró, a los 6 meses, una reducción del IAH de $31,2 \pm 13,2$ basal a $12,0 \pm 9,8$ ($p < 0,001$) y de la ESS de $12,8 \pm 5,4$ basal a $7,0 \pm 4,5$ ($p < 0,001$), mientras que el FOSQ aumentó de $13,2 \pm 3,5$ basal a $16,9 \pm 2,9$ ($p < 0,001$).
- El estudio con el dispositivo Aura6000™ (24) encontró una reducción del IAH medio de $34,9 \pm 22,5$ basal a $25,4 \pm 23,1$ a los 6 meses ($p = 0,004$), y de la ESS media de $12,0 \pm 4,8$ basal a $8,3 \pm 4,4$ a los 6 meses ($p < 0,001$).
- Uno de los informes de ETS (25) incluyó 1 ECA, 6 series de casos, y 1 estudio de coste-efectividad, y encontró que existía una disminución de aproximadamente el 50% en el IAH y el IDO. No obstante, los autores mantuvieron no estar seguros de la importancia real de algunas de estas mejoras de los síntomas. Se consideró que la estimulación del NH es un tratamiento muy costoso.
- El otro informe (26) que incluyó los 2 ECA encontró que los estudios fueron de pequeño tamaño muestral, con sesgos potenciales y sin seguimiento prolongado; por lo que concluyó que no se podía establecer un beneficio claro de estos dispositivos y no se debían recomendar. Ambos informes consideraron necesaria la realización de nuevos estudios.
- La Guía de procedimientos NICE (27) concluyó que los datos disponibles de eficacia no permitían recomendar estos dispositivos, salvo en casos excepcionales, o con fines de investigación.

Como resumen, en relación con la efectividad, encontramos que existen 2 ECAs, con resultados dispares en las principales variables de resultado estudiadas (IAH, ESS, IDO). Un ECA fue realizado con el HGNS® System y no encontró diferencias significativas, mientras que el otro realizado con el dispositivo Inspire™ sí las encontró. El resto de estudios, sin grupo control, se centraron sobre todo en el dispositivo Inspire™ encontrando resultados favorables a favor del dispositivo, aunque el nivel de calidad de los estudios es bajo.

Evaluación económica

Se ha encontrado un estudio de coste-efectividad (29) realizado por investigadores del estudio STAR Trial que sugiere que el uso del dispositivo Inspire™ en pacientes con AOS moderada-grave es coste-efectivo para el sistema de salud norteamericano. Según los autores, estos estimuladores podrían reducir la probabilidad de eventos a los 10 años (Riesgo Relativo, RR: infarto miocárdico=0,63; accidente cerebro vascular=0,75; incidencia accidentes de tráfico=0,34) y estiman que añaden 1,09 AVACs (Año de Vida Ajustado por Calidad) sobre la vida de los pacientes. Obtienen una razón coste-efectividad incremental (ICER, del inglés *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) de 57.773 \$/AVAC a 10 años y un ICER de 39.471\$/AVAC a lo largo de la vida.

Difusión e introducción esperadas de la tecnología

Este tipo de tratamiento podría empezar a difundirse en los próximos años. No obstante, son necesarios nuevos estudios que aporten evidencia sobre efectividad, seguridad y coste, y las diferencias que puedan existir entre los distintos dispositivos.

Recomendaciones e investigación en curso

Guías y directrices

Debido al grado de desarrollo de la tecnología, actualmente no se contempla el uso de esta terapia en las Guías de Práctica Clínica y documentos de consenso de expertos disponibles en el marco del manejo de la AOS.

Investigación en curso

Se han encontrado varios ECAs sobre la estimulación del NH para el tratamiento de la AOS. A continuación se muestran los ensayos actualmente en marcha en fase de recogida de pacientes o generación de informes o artículos (el Anexo recoge los artículos publicados vinculados con los ECAs identificados):

Inspire™:

- Inspire™ Post-Approval Study / Protocol Number 2014-001. NCT02413970. Sponsor: Inspire Medical Systems, Inc. Reclutando
- Adherence and Outcome of Upper Airway Stimulation (UAS) for OSA International Registry. NCT02907398. Sponsor: Inspire Medical Systems, Inc. Reclutando.
- A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Hypoglossal Nerve Stimulator in Adolescents with Down Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. NCT02344108. Sponsor: Christopher Hartnick, M.D. Reclutando.
- Inspire® Upper Airway Stimulation System (RCT). NCT02675816. Sponsor: Inspire Medical Systems, Inc. Terminado, aún sin publicar.

HGNS® System:

- Apex Clinical Study of the Hypoglossal Nerve Stimulation (HGNS®) System to Treat Obstructive Sleep Apnea. NCT01446601. Sponsor: Apex Medical Inc. Terminado, aún sin publicar

Aura600™:

- Targeted Hypoglossal Neurostimulation Study #3 (THN3). NCT02263859. Sponsor: ImThera Medical, Inc. Reclutando.

- Targeted Hypoglossal Neurostimulation Study #2 (THN2). NCT01796925. Sponsor: ImThera Medical, Inc. Terminado, aún sin publicar.

Nyxoah Genio™:

- BiLateral Hypoglossal Nerve Stimulation for Treatment of Obstructive Sleep Apnoea (BLAST OSA). NCT03048604. Sponsor: Nyxoah S.A. Reclutando.
- Safety and Performance Study of the Nyxoah SAT System for Treating OSA. NCT02312479. Sponsor: Nyxoah S.A. Terminado, aún sin publicar.

