

Estudio de Monitorización: “Válvulas endobronquiales para fuga aérea persistente”

Monitoring Study: “Endobronchial
valves for persistent air leak”

Informe Técnico Final SESCS



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prácticas de Salud Nacional (REAES)



Gobierno
de Canarias

Estudio de
Monitorización:
“Válvulas
endobronquiales para
fuga aérea persistente”

Monitoring Study: “Endobronchial
valves for persistent air leak”

Informe Técnico Final
SESCS



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Estudio de Monitorización: “Válvulas endobronquiales para fuga aérea persistente”. Autores: Amado Rivero Santana, Lidia García Pérez, Lilisbeth Perestelo Pérez, Pedro Serrano Aguilar – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. Informe Técnico Final – 49 p.; 24 cm.

NIPO: 133-22-065-2

Dirección: Pedro Serrano Aguilar

Autoría: Amado Rivero Santana, Lidia García Pérez, Lilisbeth Perestelo Pérez, Pedro Serrano Aguilar

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad 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 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Para citar este informe: Rivero-Santana A, García-Pérez L, Perestelo-Perez L, Serrano-Aguilar P. Estudio de Monitorización: “Válvulas endobronquiales para fuga aérea persistente”. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2020. Informe Técnico Final.

Información dirigida a gestores y profesionales sanitarios.

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: 2020

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Contacto: amado.riverosantana@sescs.es

ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO	7
1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. Descripción de la tecnología	12
1.2. Normativa de aplicación de las VEB en España	13
1.3. Seguridad y efectividad de las VEB	13
2. MÉTODO	15
2.1. Diseño	15
2.2. Criterios de elegibilidad	15
2.2.1. Hospitales:	15
2.2.2. Pacientes:	15
2.3. Medidas de resultado	16
2.4. Procedimiento	16
2.5. Análisis estadístico	17
2.6. Estimación de costes	18
3. RESULTADOS	23
3.1. Válvulas suministradas e implantadas	23
3.2. Características basales de los pacientes	24
3.3. Datos de la intervención	26
3.4. Resultados post-intervención	27
3.4.1. Seguridad	27
3.4.2. Efectividad	28
3.4.3. Seguimiento	30
3.5. Costes	33
4. CONCLUSIONES	35

5. REFERENCIAS **39**

ANEXO: **41**

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Recursos incluidos y supuestos en la estimación del coste de las VEB.....	19
Tabla 2. Recursos no incluidos (y motivos) en la estimación del coste de las VEB	20
Tabla 3. Costes unitarios de válvulas endobronquiales y catéteres necesarios para la intervención según acuerdo entre Ministerio de Sanidad y empresas proveedoras (€ de 2020).....	21
Tabla 4. Centros participantes en el estudio de monitorización	23
Tabla 5. Porcentaje de válvulas registradas en SIEM frente al total de suministradas (hasta 31 de marzo de 2020).....	24
Tabla 6. Características basales de los pacientes incluidos (n=30)	25
Tabla 7. Resultados post-intervención (durante el ingreso en el que se realizó el implante).....	29
Tabla 8. Efectos adversos, complicaciones y reingresos durante el seguimiento (n=28).	32
Tabla 9. Coste de las VEB, € 2020	33

ABREVIATURAS

CCAA	Comunidades Autónomas
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades (10ª edición)
dt	Desviación típica
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EM	Estudio de Monitorización
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EUnetHTA	European Union Network of Health Technology Assessment (Red Europea de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)
FAP	Fuga aérea persistente
FDA	Food and Drug Administration
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
MS	Ministerio de Sanidad
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RIC	Rango intercuartílico
SESCS	Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud
SIEM	Sistema de recogida de Información para los Estudios de Monitorización
SNS	Sistema Nacional de Salud
TC	Tomografía computarizada
VEB	Válvula endobronquial

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

La fuga aérea persistente (FAP) es una condición pulmonar producida por la existencia de una comunicación anómala entre el espacio alveolar y el espacio pleural, que dura más de 5-7 días. Se produce principalmente por neumotórax espontáneo secundario a una enfermedad pulmonar, o como efecto indeseado de procedimientos terapéuticos invasivos. La FAP aumenta la morbimortalidad posquirúrgica y el riesgo de complicaciones como empiema, fiebre o neumonía o infecciones nosocomiales, incrementando el tiempo y los costes de la hospitalización. El tratamiento conservador consiste en el mantenimiento del drenaje torácico hasta la desaparición de la fuga, y cuando este fracasa existen varias alternativas de carácter más o menos invasivo (e.g. cirugía, pleurodesis).

Una de estas alternativas son las válvulas endobronquiales (VEB), también denominadas válvulas intrabronquiales. Se trata de un dispositivo de entre 4-9 milímetros de diámetro, construido con nitinol (aleación de níquel y titanio) y un polímero sintético. Al implantarse en los bronquios, la válvula se auto-expande y queda anclada a la mucosa bronquial, estableciendo un flujo unidireccional del aire, impidiendo que este se dirija hacia las zonas pulmonares distales a la válvula (i.e., región afectada), al mismo tiempo que facilita el drenaje del moco y del aire en dirección opuesta. Esto reduce el flujo de aire a través de la fuga (que es lo que la mantiene abierta), por lo que se favorece el cierre del parénquima y la desaparición de la fuga. Actualmente existen dos modelos de VEB comercializados: la válvula en paraguas Spiration® (Olympus, Tokio, Japón), y la válvula “pico de pato” Zephyr® (Pulmonx Corp., Redwood City, CA, EEUU).

El Real decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (SNS) y el procedimiento para su actualización, recoge dentro de los implantes quirúrgicos la VEB, indicada para la reducción de volumen pulmonar vía endoscópica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave, que muestren cisura interlobulillar completa o ausencia de ventilación colateral. En el caso de pacientes con FAP, se especifica que la tecnología ha de evaluarse mediante un estudio de monitorización (EM). Los EM están regulados por la Orden SSI/1356/2015, de 2 de julio, por la que se modifican los anexos II, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, y se regulan los

estudios de monitorización de técnicas, tecnologías y procedimientos. En dicha Orden se establece que sólo los centros ratificados por la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia del Ministerio de Sanidad, en función de unos requisitos prestablecidos en el protocolo del EM, podrán aplicar la técnica objeto de evaluación durante el tiempo que dure el estudio.

Finalmente, con fecha 22/09/2015, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, actualmente Ministerio de Sanidad (MS), publicó la Resolución de 3 de septiembre de 2015, de la Dirección General de Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (BOE-A-2015-10190), por la que se establecían los requisitos específicos de los EM incluidos en el anexo II de la Orden SSI/1356/2015, entre los cuales se encuentra el estudio “Válvulas endobronquiales para fuga aérea persistente”.

MÉTODO

Se realizó una serie de casos prospectiva en 9 hospitales del SNS, en 6 Comunidades Autónomas (CCAA), desde el 21/06/2017 hasta el 21/06/2020, incluyendo una fase de recogida de datos previa (anteriores a la intervención), una fase de intervención (referida al implante de válvulas y estancia hospitalaria), y, posteriormente, cuatro episodios de seguimiento (aproximadamente a los 20, 36, 66 y 156 días tras la intervención). Se incluyeron pacientes con FAP de tipo alveolo-pleural y duración mayor a 7 días (refractaria al tratamiento convencional con drenaje pleural), que no podía ser tratada quirúrgicamente por comorbilidades o falta de consentimiento del paciente, o en el caso de neumotórax secundario, se consideró el implante de válvulas como primera indicación antes de la cirugía (“terapia puente”). Los profesionales clínicos responsables de cada hospital participante evaluaron la elegibilidad de cada paciente y en caso afirmativo informaron del estudio al paciente y solicitaron el consentimiento informado. Los datos de los pacientes que consintieron participar fueron introducidos en el Sistema de recogida de Información para los Estudios de Monitorización (SIEM). Las variables de seguridad evaluadas fueron la mortalidad por cualquier causa (intra-hospitalaria y en el seguimiento), otros efectos adversos / complicaciones, y reingresos. Las variables de efectividad fueron la resolución completa de la fuga, los días desde el implante hasta: la resolución de la fuga, la retirada del drenaje y el alta hospitalaria, respectivamente, y la recurrencia de la fuga (seguimientos 1-3) o nueva fuga (seguimiento 4).

Se realizó una estimación del coste de la intervención, implantación de VEB, desde la perspectiva del hospital, esto es, incluyendo únicamente costes directos sanitarios asumidos por el centro hospitalario, excluyendo costes en el medio plazo, una vez el paciente recibe el alta hospitalaria y costes incurridos en otros niveles asistenciales como atención primaria de salud. El uso de recursos proviene de los datos recogidos en el registro y de una serie de supuestos. Los costes unitarios provienen de los importes máximos (sin IVA) establecidos en los compromisos firmados entre el Ministerio de Sanidad y los dos proveedores de la tecnología, recogidos en el protocolo y vigentes durante el desarrollo del estudio; así como de la base de datos de costes unitarios eSalud (Oblikue), y varios supuestos. Para estimar el coste total se multiplicó el uso de recursos por sus respectivos costes unitarios y se agregaron. También se estimó el coste por tipo de dispositivo, Spiration® y Zephyr®.

RESULTADOS

Se incluyeron en SIEM 32 pacientes, aunque 2 fueron excluidos por no cumplir alguno de los criterios de inclusión. Entre los 30 pacientes analizados, 25 (80%) fueron hombres, y la edad media de la muestra fue de 64.9 años (dt = 17.5), excluyendo un niño de un año de edad. Los diagnósticos más comunes fueron el neumotórax espontáneo secundario (n = 16, 53.3%) y post-procedimiento (n = 8, 26.7%). Se implantaron 53 válvulas (media = 1.77) en primera intervención, y 9 más en una segunda intervención en 4 pacientes, durante el mismo ingreso.

La tasa de mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa fue de 2/30 (6.7%, IC95%: 1.5, 24.7), no significativamente diferente de la obtenida en dos estudios previos con muestras amplias de pacientes tratados con VEB en EEUU (8.8-10%). En 4 pacientes (13.3%, IC95%: 4.8, 32.0) se produjeron otras complicaciones, resueltas favorablemente. La fuga se resolvió en una única intervención en 20 pacientes (66.7%, IC95%: 47.2, 81.7), y en tres más tras una segunda intervención (n = 23, 76.7%, IC95%: 57.2, 88.9), con una mediana de 0 días hasta la resolución. Este último porcentaje es significativamente superior a una distribución al azar (z = 2.92, p = 0.003) y no se diferencia significativamente de la proporción obtenida en la revisión de Ding et al. (104/156, 66.7%, z = 0.123, p = 0.247). La duración del drenaje tras la intervención fue un 43% menor que el periodo con drenaje previo al implante, pero la diferencia de medianas no fue significativa (13.5 vs. 23.5 días, p = 0.264).

Solo hubo un fallecimiento durante el seguimiento (n = 26: 3.8%, IC95%: 0.0, 25.4). Los efectos adversos/complicaciones afectaron al 3.7-7.4%, aunque estas cifras podrán estar infra-estimadas debido a las

pérdidas producidas. La tasa de recurrencia de la fuga (13.0%, IC95%: 3.9, 35.8) fue muy similar a la observada en la literatura. Entre los 2-5 meses, sólo hubo un caso de nueva fuga (n = 25; 4.0%, IC95%: 0.5, 26.3).

La estimación del coste a corto plazo de la intervención desde la perspectiva del hospital, teniendo en cuenta los costes unitarios y el uso de recursos, muestra que el coste de las válvulas y catéteres es una parte importante del coste total, con un coste medio por paciente de 7415 € (dt: 5475). El coste por paciente de las válvulas Zephyr® es superior al coste de las válvulas Spiration®, 9488 € (dt: 6635) frente a 5046 € (dt: 2179), tal y como era de esperar, dados los costes unitarios de válvulas y catéteres.

CONCLUSIONES

La incidencia de pacientes con FAP candidatos a implante de VEB es muy baja en los hospitales participantes. El diseño no controlado del estudio, unido a su pequeño tamaño muestral, no permite extraer conclusiones sólidas, pero los resultados son muy similares a los publicados en la literatura sobre pacientes con FAP tratados con VEB. Esta evidencia se compone hasta la fecha exclusivamente de series de casos. En los últimos años se han publicado resultados de seguridad con muestras amplias, que no estaban disponibles cuando se planificó este estudio de monitorización.

Con los datos disponibles, el implante de VEB se muestra como una técnica segura, en el contexto de una población de pacientes que en su mayoría presenta enfermedades graves, con frecuentes complicaciones y reingresos. La efectividad de las VEB es satisfactoria, con aproximadamente un 75% de fugas resueltas tras la intervención, y 2 de cada 3 que no recurren durante los 5 meses de seguimiento. En cualquier caso, como se ha dicho, se trata de evidencia de baja calidad, y solo los ensayos controlados aleatorizados podrán proporcionar información de alta confiabilidad sobre la efectividad y seguridad de esta técnica. Lo mismo puede decirse de la estimación de costes realizada.

1. INTRODUCCIÓN

La fuga aérea persistente (FAP) es una condición pulmonar producida por la existencia de una comunicación anómala entre el espacio alveolar y el espacio pleural, que dura más de 5-7 días. Aunque muestra una etiología diversa, se produce principalmente por neumotórax espontáneo secundario a una enfermedad pulmonar (e.g., enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, cáncer de pulmón), o como efecto indeseado de procedimientos terapéuticos invasivos (e.g., lobectomía) [1]. La FAP prolonga la hospitalización y aumenta la morbimortalidad posquirúrgica debido al incremento del riesgo de empiema, fiebre o neumonía. También puede contribuir a fallo respiratorio, limita la actividad, incrementa el tiempo y los costes de la hospitalización, además del riesgo de adquisición de infecciones nosocomiales. El tratamiento conservador consiste en el mantenimiento del drenaje torácico hasta la desaparición de la fuga, y cuando este fracasa existen varias alternativas de carácter invasivo (e.g. cirugía, pleurodesis) [2].

Una de estas alternativas son las válvulas endobronquiales (VEB), también denominadas válvulas intrabronquiales. Estos dispositivos están indicados principalmente para el tratamiento del enfisema, produciendo reducción de volumen pulmonar y mejoría sintomática con menos riesgos que la cirugía [3,4]. También han mostrado efectividad en el caso de la FAP. En el año 2013, la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS), publicó un informe efectuado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), sobre la seguridad y efectividad de las VEB en ambas condiciones clínicas [5], concluyendo que la evidencia disponible en el caso de la FAP, representada por unas pocas series de casos y estudios de caso único [6], era de muy baja calidad. El objetivo de este estudio de monitorización es el de evaluar la efectividad y seguridad de las VEB, en condiciones habituales de intervención en el tratamiento de la FAP, con el fin de informar la toma de decisiones que afecta a la Cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS). Este tipo de estudios también han comenzado a ser desarrollados, posteriormente, por parte de la Red Europea de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (EUnetHTA), para producir pruebas científicas sobre efectividad y seguridad después del lanzamiento y comercialización de las nuevas tecnologías (Post-Launch Evidence Generation Studies).

1.1. Descripción de la tecnología

La tecnología de estudio es la VEB, también denominada intrabronquial. Se trata de un dispositivo de entre 4-9 milímetros de diámetro, construido con nitinol (aleación de níquel y titanio) y un polímero sintético. Al implantarse en los bronquios, la válvula se auto-expande y queda anclada a la mucosa bronquial, estableciendo un flujo unidireccional del aire, impidiendo que este se dirija hacia las zonas pulmonares distales a la válvula (i.e., región afectada), al mismo tiempo que facilita el drenaje del moco y del aire en dirección opuesta. Esto reduce el flujo de aire a través de la fuga (que es lo que la mantiene abierta), por lo que se favorece el cierre del parénquima y la desaparición de la fuga [3].

El implante se realiza mediante broncoscopia flexible, con una duración de 30-60 minutos. Se recomienda realizar antes una Tomografía Computerizada (TC) para evaluar el árbol bronquial. Puede usarse anestesia general o simplemente sedación y anestesia local. En primer lugar se ha de localizar el origen anatómico de la fuga, generalmente en la misma broncoscopia, mediante la técnica de oclusión por balón, ocluyendo selectivamente los bronquios para comprobar su efecto sobre el flujo de aire. Una vez localizada la fuga, la válvula se inserta con un catéter a través del canal del broncoscopio. Generalmente se implantan entre 1-4 válvulas. Entre 4-6 semanas después de resolverse la fuga, las válvulas pueden retirarse con el mismo procedimiento broncoscópico, aunque dependiendo de la valoración del profesional clínico sobre el estado de salud del paciente y su enfermedad subyacente, pueden mantenerse el tiempo que se considere conveniente.

Actualmente existen dos modelos de VEB comercializados: 1) La válvula en paraguas Spiration® (Olympus, Tokio, Japón), constituida en su porción proximal por seis varillas de nitinol unidas entre sí por una membrana de poliuretano. En su porción distal dispone de cinco anclajes que ayudan a estabilizarla en la vía aérea. Existen cuatro tamaños: 5, 6, 7 y 9 mm. 2) La válvula “pico de pato” Zephyr® (Pulmonx Corp., Redwood City, CA, EEUU), comercializada en dos diámetros, en cada caso con dos longitudes distintas (4.0, 4.0-LP, 5.5 y 5.5-LP mm), compuesta de nitinol y silicona, y diseñada para abrirse a bajas presiones y cerrarse rápidamente cuando se invierte el flujo aéreo. Las especificaciones técnicas de ambos tipos de VEB y el resto de componentes para su aplicación se incluyen en el anexo. En Europa disponen del marcado CE (Conformidad Europea) para su utilización en FAP y reducción pulmonar por broncoscopia desde 2003 (Zephyr®) y 2008 (Spiration®), respectivamente. En 2018, ambas fueron aprobadas por la *Food and Drug*

Administration (FDA) de EEUU para el tratamiento del enfisema [7,8]. En el caso de la FAP, la FDA aprobó su uso compasivo en 2008 [9].

1.2. Normativa de aplicación de las VEB en España

El Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, estableció la cartera de servicios comunes del SNS y el procedimiento para su actualización. Entre los implantes del aparato respiratorio se incluye la VEB (RE 020) para la reducción de volumen pulmonar vía endoscópica en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) grave que muestren cisura interlobulillar completa o ausencia de ventilación colateral. En el caso de pacientes con FAP, se especifica que la tecnología ha de evaluarse mediante un estudio de monitorización (EM). Los EM están regulados por la Orden SSI/1356/2015, de 2 de julio, por la que se modifican los anexos II, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, y se regulan los estudios de monitorización de técnicas, tecnologías y procedimientos. En dicha Orden se establece que sólo los centros ratificados por la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia del Ministerio de Sanidad, en función de unos requisitos prestablecidos en el protocolo del EM, podrán aplicar la técnica objeto de evaluación durante el tiempo que dure el estudio..

Finalmente, con fecha 22/09/2015, el MS publicó la Resolución de 3 de septiembre de 2015, de la Dirección General de Cartera de Servicios del SNS y Farmacia (BOE-A-2015-10190), por la que se establecían los requisitos específicos de los EM incluidos en el anexo II de la Orden SSI/1356/2015, entre los cuales se encuentra el estudio “Válvulas endobronquiales para fuga aérea persistente”, coordinado por el SESCS.

1.3. Seguridad y efectividad de las VEB

En el informe de 2013 de RedETS, realizado por el SESCS, se incluyó una revisión publicada en 2012 [6], con tan solo 4 series de casos y 4 estudios de caso único, con un total de 58 pacientes, 40 pertenecientes al mismo estudio. En 2017, Ding et al. [10] publicaron una revisión sistemática que incluyó 10 series de casos y 34 estudios de caso único, con un total de 208 pacientes. En las series de casos, la tasa de resolución de la fuga estuvo entre el 47-100%, con muy pocos efectos adversos y una tasa de recurrencia del 9% (calculada sobre el total de sujetos). Posteriormente a esta revisión se han publicado nuevas series de casos [11-13]. Además,

dos estudios retrospectivos con muestras amplias en EEUU han observado tasas de mortalidad intra-hospitalaria del 10% y 8.8% respectivamente [14,15], un 27% de neumonía, 3.2% de hemoptisis [15], y una estancia hospitalaria de 21 días [14,15]. No existen ensayos controlados aleatorizados (ECA) ni estudios comparativos publicados sobre la efectividad y seguridad de las VEB. El ECA en marcha en EEUU (NCT02382614) descrito en los informes anuales previos, que se encontraba suspendido desde finales de 2018, ha actualizado su estado en junio de 2020, estableciendo su fecha estimada de terminación en diciembre de 2021.

2. MÉTODO

2.1. Diseño

El estudio consistió en una serie de casos prospectiva (estudio no controlado), incluyendo una fase de recogida de datos previos (anteriores a la intervención), una fase de intervención (relativa al implante de válvulas y estancia hospitalaria), y, posteriormente, cuatro episodios de seguimiento (aproximadamente a los 20, 36, 66 y 156 días tras la intervención), como se estableció en el protocolo [16]. El ámbito de estudio fue todo el territorio español. La duración del estudio se estableció en 2 años (21/06/2017/ a 21/06/2019), pero debido a la baja tasa de reclutamiento se decidió prorrogarlo un año más (hasta junio de 2020).

2.2. Criterios de elegibilidad

2.2.1. Hospitales:

Los hospitales debían cumplir los siguientes criterios:

- Contar con las siguientes unidades: 1) Neumología intervencionista / Endoscopia respiratoria; 2) Cirugía torácica; 3) Medicina intensiva; 4) Anestesia / reanimación.
- Requisitos materiales específicos: 1) Broncoscopio terapéutico flexible; 2) Monitorización con pulsioximetría; 3) Monitorización de electrocardiograma; 4) Equipo de resucitación cardiopulmonar.
- Realizar en la unidad un mínimo de 50 procedimientos broncoscópicos intervencionistas al año.
- Haber realizado el procedimiento de implante de válvulas al menos una vez en los últimos 5 años, ya sea para FAP o para reducción de volumen pulmonar.

2.2.2. Pacientes:

La población de estudio incluyó pacientes con FAP de tipo alveolo-pleural y duración mayor a 7 días (refractaria al tratamiento convencional con drenaje pleural), que cumplieran alguno de los siguientes criterios:

- No puede ser tratada quirúrgicamente por comorbilidades o falta de consentimiento del paciente,
- No ha sido resuelta con tratamientos previos.
- En el caso de neumotórax secundario, se considera el implante de válvulas como primera indicación antes de la cirugía (como “terapia puente”).

Se excluyeron pacientes que no firmaron el consentimiento informado, pacientes con FAP causada por fístula bronco-pleural, por neumotórax primario con indicación de cirugía, mujeres embarazadas, o pacientes con alguna de las siguientes contraindicaciones para ser sometido a una broncoscopia con sedación:

- Cardiopatía isquémica reciente (4 semanas).
- Insuficiencia respiratoria refractaria.
- Alteraciones graves de la coagulación.
- Tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes (excluido AAS 100 mg) que no se pueden retirar.

2.3. Medidas de resultado

En la fase de post-intervención (ingreso para el implante) se evaluaron como medidas de seguridad la mortalidad por cualquier causa y otras complicaciones. Las medidas de efectividad fueron: 1) Resolución de la fuga: número de pacientes con eliminación completa de la fuga, sin que se haya aplicado otro tratamiento desde el implante de VEB; 2) Días desde el implante hasta la resolución; 3) Días desde el implante hasta la retirada del drenaje; 4) Días desde el implante hasta el alta.

En el seguimiento, aproximadamente a los 20, 36, 66 y 156 días tras la intervención, se evaluaron: 1) Recurrencia de la fuga (seguimientos 1-3); 2) Nueva fuga (seguimiento 4); 3) Efectos adversos / complicaciones (seguimientos 1-3); 4) Reingresos (no debidos a retirada programada de válvulas); 5) Mortalidad por cualquier causa.

2.4. Procedimiento

Las Comunidades Autónomas (CCAA) interesadas propusieron los centros hospitalarios que querían participar en el estudio, enviando la información pertinente al MS, que comprobó si se cumplían los criterios de inclusión y ratificó la participación en cada caso. También desde el MS se desarrolló una plataforma online para la inclusión de los datos del

estudio por parte de los profesionales clínicos participantes, el Sistema de recogida de Información para los Estudios de Monitorización (SIEM). Los pacientes elegibles en cada centro firmaron el consentimiento informado de participación en el estudio, antes de que sus datos fueran introducidos en SIEM.

Durante el estudio se contactó con los profesionales sanitarios responsables para requerirles que completaran y registraran la información o para aclarar algunos datos previamente introducidos. En el caso de pacientes cuyo hospital de referencia era distinto al que participó en el estudio, y que por tanto eran trasladados tras la intervención, se hizo un esfuerzo por recabar información de seguimiento al menos sobre recurrencia de la fuga y mortalidad, mediante contacto telefónico entre el profesional participante en el estudio y los del hospital de referencia. Ante el registro de una complicación o evento adverso, se contactó primeramente con el profesional responsable para evaluar su relación con la intervención, y después se discutió con uno o dos profesionales participantes más, en base a su experiencia y los resultados de la literatura provistos por el SESCO. En ningún caso se consideró que la frecuencia o gravedad de los eventos observados justificara una alarma y la suspensión o modificación del estudio. Una vez terminado este, se descargaron los datos definitivos de SIEM, y tras solicitar el permiso del MS, se volvió a contactar a los profesionales para recabar retrospectivamente y de forma anonimizada los datos faltantes; lográndose en la mayoría de los casos.

Los datos de las válvulas suministradas por la industria a los hospitales participantes fueron comunicados al SESCO trimestralmente, y comparados con el número de válvulas implantadas registrado en SIEM, con el fin de controlar el registro de datos.

2.5. Análisis estadístico

El tamaño muestral necesario se estableció en 40 pacientes, para detectar una reducción de 2 días en la retirada del drenaje (media 6), con errores tipo I y II de 0.05 y 0.20, respectivamente. Sin embargo, tras comprobar que muchos pacientes eran dados de alta con drenaje incluso tras resolverse la fuga, por necesidades de su tratamiento (lo cual incrementaba considerablemente el promedio de tiempo), se consideró que esta variable no era un buen indicador de la efectividad de las VEB en la población incluida. En cualquier caso, dadas las dificultades encontradas para la identificación de pacientes elegibles, esta cuestión

ha pasado a segundo plano, asumiéndose la baja potencia de todos los análisis realizados para este informe.

Se calcularon los estadísticos descriptivos para todas las variables de línea base y de resultados, con los intervalos de confianza al 95% (IC95%), exclusivamente para las medidas de resultado. La tasa de mortalidad intrahospitalaria se comparó con la observada en los estudios de registro de Mukhtar et al. [14] (10%, n = 1885) y Low et al. [15] (8.8%, n = 2047), en pacientes tratados con VEB, mediante z-test. En el caso de la resolución completa de la fuga, el valor observado se comparó con un resultado al azar (50%), y con la proporción obtenida en la revisión de Ding et al. [10]: 104/156 (66.7%), mediante z-test. Además, se hicieron comparaciones post-hoc mediante chi-cuadrado entre marcas comerciales de VEB, neumotórax espontáneo secundario vs. otro tipo, pulmón derecho vs. izquierdo, lóbulo superior vs. otro, método de localización de la fuga (oclusión por balón vs. broncografía con contraste), y uso de ventilación mecánica durante el procedimiento. La relación de la edad y el índice de masa corporal (IMC) con la tasa de resolución se analizó mediante regresión logística.

Mediante el test de Wilcoxon de medidas relacionadas, se calculó la diferencia de medianas entre los días desde la colocación del drenaje hasta el implante de VEB y desde este hasta la retirada del drenaje, para toda la muestra (excluidos los pacientes fallecidos), y separadamente en los pacientes con resolución completa de la fuga, y entre estos, solo en aquellos con retirada del drenaje antes del alta. En este último grupo se contrastó la hipótesis establecida en el cálculo del tamaño muestral (un valor significativamente menor a 6 días), mediante el test de Wilcoxon de una muestra. A los pacientes que mantuvieron el drenaje durante todo el estudio se les imputó toda la duración de este (156 días).

La tasa de recurrencia de la fuga (seguimientos 1-3), calculada sobre los pacientes con resolución, se comparó mediante z-test con el valor obtenido en la revisión de Ding et al. [10]: 14/104 (13.5%). Los análisis se realizaron con los programas Stata 12.0 y SPSS 18.0.

2.6. Estimación de costes

Se realizó una estimación del coste de la intervención, implantación de VEB, desde la perspectiva del hospital, esto es, incluyendo únicamente costes directos sanitarios asumidos por el centro hospitalario. Además el horizonte temporal es de muy corto plazo, se limita a la intervención y el postoperatorio. Por tanto, se excluyeron costes en el medio plazo, una vez el paciente recibe el alta hospitalaria y costes incurridos en otros

niveles asistenciales como atención primaria de salud. Debido al escaso número de pacientes y por tanto la poca variabilidad identificada algunos otros costes no fueron tenidos en cuenta. El uso de recursos proviene de los datos recogidos en el registro y de una serie de supuestos. En las tablas 1 y 2 se enumeran aquellos recursos sanitarios incluidos y no incluidos en la estimación del coste, además de los mencionados supuestos.

Tabla 1. Recursos incluidos y supuestos en la estimación del coste de las VEB	
Recurso	Supuesto
Spiration®	
Válvula	4 posibles tamaños
Kit de calibrado	Un catéter por válvula
Catéter de balón de medición	Un catéter por procedimiento
Catéter introductor y cargador	Un catéter por procedimiento
Zephyr®	
Válvula (incluye cargador)	3 posibles tamaños
Catéter portador para cualquier tipo de válvula	Un catéter por cada tamaño de válvula colocado durante un mismo procedimiento.
Recursos comunes a ambos tipos de válvulas	
Imagen torácica mediante radiografía o TC	Suponemos que se hizo radiografía en aquellos pacientes en los que no se hizo TC.
Broncoscopia flexible	Todas las intervenciones son realizadas con broncoscopio flexible. Existe la posibilidad de que se incurra en alguna doble contabilización al incluir este coste parte del coste de personal sanitario.
Especialista (broncoscopista)	La colocación de una única válvula requiere media hora de intervención en la que participan un médico especialista realizando la broncoscopia, un anestesista (tanto para la anestesia general como para la sedación) y dos enfermeros. Si la intervención requiere la colocación de 2 o más válvulas, se asume que la intervención dura una hora en la que participan igualmente los profesionales mencionados.
Anestesista	
Enfermero	

Tabla 1. Recursos incluidos y supuestos en la estimación del coste de las VEB

Retirada del drenaje	Se considera este coste ya que, derivado o no de la intervención, algunos pacientes posteriormente se les retira el drenaje o no.
Retirada de válvulas	El coste de la intervención para la retirada de válvulas se estima en la mitad del coste de la intervención de colocación de las válvulas.
Reintervenciones	Se incluye el coste de reintervenir para colocar válvulas adicionales. Cuando falta información se presupone mismo tipo de uso de recursos que en la primera intervención.

TC: Tomografía computarizada

Tabla 2. Recursos no incluidos (y motivos) en la estimación del coste de las VEB

Recurso	Motivo de exclusión
Medición de la fuga, bien por método digital, bien por método de Cerfolio	Se considera que este coste es pequeño y anterior a la intervención por lo que no se contabiliza como parte de ella.
Tiempo de quirófano	Coste no disponible. El coste disponible para la broncoscopia podría estar incluyendo estos costes por lo que se opta por no incluirlo para evitar doble contabilización.
Ventilación y monitorización durante la intervención	
Anestesia / sedación	Coste variable dependiendo del paciente. Se incluye en el coste de la intervención únicamente el coste del tiempo del anestesista.
Otros materiales	En el registro se incluyeron otros costes que fueron utilizados en un número limitado de pacientes. Al considerarse que estos recursos no son rutinarios en la implementación de la intervención o debido a que su coste es mínimo, deciden no contabilizarse. Algunos de estos recursos son: azul de metileno, inyección de O ₂ , broncografía.
Tratamiento farmacológico	Coste no directamente relacionado con la intervención y sobre el que no se recogió información en el registro por tanto.
Complicaciones perioperatorias o postoperatorias	El número de complicaciones es pequeño. El registro no permite una descripción exhaustiva de las complicaciones en términos de costes, por lo que su inclusión podría llevar a una infraestimación engañosa.
Duración del ingreso hospitalario	La inclusión de este coste supondría una potencial doble contabilización ya que los costes de estancia hospitalaria disponibles incluyen procedimientos.

Los costes unitarios provienen de los importes máximos (sin IVA) recogidos en los compromisos firmados vigentes durante el desarrollo del estudio entre el Ministerio de Sanidad y los dos proveedores de la tecnología, la base de datos de costes unitario eSalud (Oblikue) [17], y varios supuestos. Aunque los precios de válvulas y catéteres fueron negociados en 2017 y 2018, están vigentes en la actualidad (2020) y por tanto no se ha procedido a su actualización por la inflación. El resto de costes sí fue corregido por la inflación cuando fue necesario, de modo que todos los costes se expresan en euros de 2020. El listado de costes unitarios completo se recoge en la tabla 3.

Tabla 3. Costes unitarios de válvulas endobronquiales y catéteres necesarios para la intervención según acuerdo entre Ministerio de Sanidad y empresas proveedoras (€ de 2020)

Recurso	Coste unitario (€)	Fuente
Spiration®		
Válvula de cualquier tamaño	1850	Compromisos firmados entre el Ministerio de Sanidad y la empresa distribuidora en el marco del estudio
Kit de calibrado	244	
Catéter introductor y cargador	731	
Balón de medición de vías aéreas	208,87	
Catéter de balón de localización	0	
Zephyr®		
Válvula de 4 mm (incluye cargador)	3300	Compromisos firmados entre el Ministerio de Sanidad y la empresa distribuidora en el marco del estudio
Válvula de 4 mm tipo LP y válvula de 5,5 mm (incluyen ambas su correspondiente cargador)	5500	
Catéter portador para cualquier tipo de válvula	0	
Recursos comunes a ambos tipos de válvulas		
TC	139	Promedio de varias tarifas identificadas en eSalud [17]

Tabla 3. Costes unitarios de válvulas endobronquiales y catéteres necesarios para la intervención según acuerdo entre Ministerio de Sanidad y empresas proveedoras (€ de 2020)

Recurso	Coste unitario (€)	Fuente
Radiografía	25	Promedio de varias tarifas identificadas en eSalud [17]
Broncoscopia flexible	176	Promedio de varias tarifas identificadas en eSalud [17]
Especialista (1 hora)	30	Supuesto basado en varias fuentes de costes brutos salariales en España
Anestesista (1 hora)	30	Supuesto basado en varias fuentes de costes brutos salariales en España
Enfermero (1 hora)	20	Supuesto basado en varias fuentes de costes brutos salariales en España
Retirada del drenaje	35	Supuesto: coste de media hora de enfermería y una radiografía

Para estimar el coste total se multiplicó el uso de recursos por sus respectivos costes unitarios y se agregaron. También se estimó el coste por tipo de dispositivo, Spiration® y Zephyr®.

Se realizó análisis de sensibilidad determinístico para alguna de las variables sobre los que existía incertidumbre. Este es el caso de la broncoscopia para la cual se probaron varios costes unitarios identificados. De forma complementaria se estimó el intervalo de confianza al 95% mediante técnicas de bootstrapping y utilizando el software STATA.

3. RESULTADOS

Participaron en el estudio 9 hospitales españoles de 6 CCAA (tabla 4). Todos participaron desde el inicio (21/06/2017), excepto el Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza), que se incorporó el 6 de Marzo de 2020. Estos centros incluyeron en SIEM 32 pacientes, el primero de ellos el 18 de julio de 2017 y el último el 2 de junio de 2020. Dos de ellos fueron excluidos, uno por no tratarse de fuga alveolo-pleural y otro por no haber firmado el consentimiento informado de participación en el estudio. Por tanto, se incluyeron finalmente 30 pacientes, aportados de forma desigual por 7 hospitales (rango 1-11, entre tres hospitales aportaron un total de 22 pacientes, 73.3%).

Tabla 4. Centros participantes en el estudio de monitorización

CENTROS	CCAA	Fecha de alta en SIEM
Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena	Andalucía	21/06/2017
Complejo Hospitalario Regional Reina Sofía	Andalucía	21/06/2017
Complejo Hospitalario Universitario de Granada	Andalucía	21/06/2017
Hospital Clínico Universitario de Salamanca	Castilla y León	21/06/2017
Hospital Clínico Universitario de Valladolid	Castilla y León	21/06/2017
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	Cataluña	21/06/2017
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	Comunidad Valenciana	21/06/2017
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	Madrid	21/06/2017
Hospital Universitario Miguel Servet	Aragón	06/03/2020

3.1. Válvulas suministradas e implantadas

La tabla 5 muestra el porcentaje de válvulas registradas en SIEM frente al total de las suministradas por la industria (comunicadas al SESCO)

trimestralmente por parte del MS), desde el inicio del estudio hasta el 31 de marzo de 2020. El Hospital Clínico Universitario de Valladolid muestra una discrepancia en sentido contrario al resto, implantando casi el doble de válvulas de las informadas por la industria. Este hecho fue comentado en dos ocasiones al profesional responsable sin que este conociera la causa. En los demás casos las discrepancias supusieron un número bajo de válvulas no registradas frente a las suministradas.

Tabla 5. Porcentaje de válvulas registradas en SIEM frente al total de suministradas (hasta 31 de marzo de 2020)

CENTROS	%
Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena	100
Complejo Hospitalario Regional Reina Sofía	100
Complejo Hospitalario Universitario de Granada	83,3 ^b
Hospital Clínico Universitario de Salamanca	100
Hospital Clínico Universitario de Valladolid	185,7 ^b
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona	75 ^b
Hospital Universitario y Politécnico la Fe	75 ^c
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	77,8 ^b
Hospital Universitario Miguel Servet	0 ^d

^a Paciente excluido por no firmar consentimiento informado para el estudio.
^b Discrepancia no justificada.
^c 4 válvulas usadas para reducción de volumen pulmonar.
^d Paciente tratado antes de que el hospital se incluyera en el estudio.

3.2. Características basales de los pacientes

En la tabla 6 se muestran las características de los 30 pacientes incluidos (80% hombres). Se incluyó un niño de un año, un joven de 22 y el resto estuvo entre 45-86 años. Ocho pacientes (27.6%) nunca habían fumado,

5 (17.2%) eran fumadores y 17 (55.2%) exfumadores. Los diagnósticos más comunes fueron el neumotórax espontáneo secundario (n = 16, 53.3%) y post-procedimiento (n = 8, 26.7%). En 22 pacientes (74.2%) se usó un método de medición digital de la fuga, con una mediana de volumen de 750 mL/min (rango: 300-5800, n = 21). Se obtuvieron datos de calidad de vida (EQ-5D-5L) y salud general auto-percibida en 16 y 15 participantes, respectivamente, con medias de 0.67 (dt = 0.26) y 43.2 (10.8).

Sexo (mujeres/hombres)	5 / 25
Edad (media, dt, n=29 ^a)	64.9 (17.5)
IMC (media, dt, n=25)	23.4 (5.04)
Estatus laboral	
Ama de casa	1 (3.3%)
Activo	9 (30.0%)
Incapacidad	5 (16.7%)
Jubilado	15 (50.0%)
Consumo de tabaco (n=29^a)	
Nunca	8 (27.6%)
Fumador	5 (17.2%)
Exfumador	16 (55.2%)
Condición clínica (código CIE-10)	
(J93.0) Neumotórax espontáneo a tensión	1 (3.3%)
(J93.12) Neumotórax espontáneo secundario	16 (53.3%)
(J95.811) Neumotórax post-procedimiento ^b	8 (26.7%)
(J95.812) Escape de aire post-procedimiento ^c	2 (6.7%)
(J93.81) Neumotórax crónico	1 (3.3%)
(J93.82) Otro escape de aire	1 (3.3%)
(J93.9) Neumotórax no especificado	1 (3.3%)
Enfermedad subyacente (n=29)	
Neoplasia maligna de bronquio y pulmón	9
Enfisema	9
Neoplasia maligna retroperitoneal	1

Tabla 6. Características basales de los pacientes incluidos (n=30)

Fibrosis pulmonar	1
Aspergiloma en cavidad torácica	1
Absceso de pulmón	1
Hidatidosis pulmonar; Empiema	1
Empiema	1
Neumonía; Tromboembolismo pulmonar	1
Mesotelioma pleural y carcinoma pulmonar neuroendocrino sincrónicos	1
Enfermedad intersticial difusa (posible fibroelastosis pleuropulmonar)	1
Neumonía necrotizante	1
Tuberculosis pulmonar	1
Días con el drenaje (mediana, RIC)	22 (12 - 51)
Volumen de la fuga (mL/min) (mediana, RIC; n=21^a)	750 (400 -1200)
Calidad de vida (EQ-5D-5L, 0-1) (media, dt; n = 16)	0.67 (0.26)
Salud general auto-percibida (EQ-5D-5L termómetro, 0-100) (media, dt; n = 15)	43.2 (10.8)

^a Excluyendo el paciente de un año de edad.

^b Biopsia pulmonar transbronquial; Lobectomía; Segmentectomía (3); Resección de arcos costales y diafragma; Toracostomía abierta; Pleurectomía/decorticación y resección pulmonar atípica.

^c Lobectomía; Tras colocación de vía central (vena subclavia).

^d En 22 pacientes se usó un sistema digital (un valor perdido).

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades (10ª edición); dt: desviación típica; EQ-5D-5L: Cuestionario EuroQol 5 niveles; RIC: Rango inter-cuartílico.

3.3. Datos de la intervención

La localización de la fuga se realizó mediante oclusión con balón en 20 pacientes (66.7%), y mediante broncografía con contraste en 10 (30%, todos del mismo hospital). En el niño de un año el aislamiento de la fuga no fue concluyente y se colocó primero una válvula en el bronquio lobular inferior y posteriormente en el lobular medio. Se implantaron un total de 53 válvulas (media = 1.77) en primera intervención, y 9 más en una segunda intervención en 4 pacientes, durante el mismo ingreso. El modelo Zephyr® se usó en 16 pacientes (53.3%) y el Spiration® en 14 (46.7%). En 15 pacientes fueron implantadas en el pulmón derecho (lóbulo inferior en 9, superior en 6 y medio en 3; en tres pacientes se trataron dos lóbulos) y en 15 en el izquierdo (superior en 7, inferior en 7 y 1 en la llingula).

En 27 pacientes (90.0%) se realizó tomografía computarizada de tórax. Se utilizó anestesia general en 21 casos (70.0%) y local con sedación en el resto. En 14 (46.7%) se empleó ventilación mecánica durante el procedimiento. Solo en el niño de un año se aplicó posteriormente (entre 24-96 horas después).

3.4. Resultados post-intervención

3.4.1. Seguridad

Dos pacientes ingresados por complicaciones de su enfermedad y tratados con VEB fallecieron durante dicho ingreso (6.7%, IC95%: 1.5, 24.7) (tabla 7). Este resultado no es significativamente diferente de los obtenidos por Low et al. [15] (8.8%, $z = -0.41$, $p = 0.683$) y Mukhtar et al. [14] (10%, $z = -0.62$, $p = 0.537$) en muestras amplias de pacientes tratados con VEB en EEUU.

El primero fue un varón de 74 años, inmigrante diagnosticado de fibrosis pulmonar en su país de origen, pero sin información clínica ni estudio previo en nuestro país, que ingresó por clínica aguda de neumotórax izquierdo. La fuga se resolvió inmediatamente tras el implante, pero se produjo un deterioro brusco a las 24 horas con disnea, hipoxemia, leucocitosis, insuficiencia renal y probable neumonía en el hemitórax contralateral, falleciendo un día después. No se realizó necropsia; el profesional clínico responsable comentó que no podía descartarse categóricamente la relación del fallecimiento con el implante de válvulas, pero los hallazgos clínicos no mostraron indicios de esta relación: el paciente había tolerado sin complicaciones las broncoscopias previas para la confirmación del cese de la fuga por bloqueo con balón, y en las radiografías de tórax tras el implante no se apreció atelectasia ni condensación clara en el lóbulo del implante. Las válvulas aparecían ubicadas correctamente.

El segundo paciente fallecido fue un varón de 71 años con enfisema severo y neumotórax espontáneo secundario. La fuga se resolvió tras el implante, pero se mantuvo el drenaje al tratarse de un paciente de alto riesgo. A los tres días empeoró clínicamente, tres días más tarde reapareció la fuga y falleció dos días después, sin aparente relación con el implante.

Hubo complicaciones en otros cuatro pacientes (13.3%, IC95%: 4.8, 32.0), resueltas favorablemente:

- Un varón de 61 años, tras un segundo implante con válvulas mostró insuficiencia respiratoria, tromboembolismo pulmonar, descompensación diabética y miopatía esteroidea.
- Un varón de 45 años padeció insuficiencia respiratoria durante el procedimiento, requiriendo ventilación mecánica no invasiva.
- Un varón de 62 años padeció neumonitis debido al contraste yodado usado en la broncografía para detectar la fuga, pero no hubo complicaciones debidas al implante.
- En una mujer de 51 años hubo que retirar una de las dos válvulas implantadas por mal posicionamiento.

3.4.2. Efectividad

Resolución de la fuga y días hasta la resolución

La fuga se resolvió completamente tras una única intervención en 20 pacientes (66.7%, IC95%: 47.2, 81.7) (tabla 7). Al añadir los 3 pacientes con resolución tras un segundo implante durante el mismo ingreso (n = 23), el porcentaje aumenta al 76.7% (IC95%: 57.2, 88.9). Este porcentaje es significativamente superior a una distribución al azar ($z = 2.92$, $p = 0.003$) y no se diferencia significativamente de la proporción obtenida en la revisión de Ding et al. [10] (104/156, 66.7%, $z = 0.123$, $p = 0.247$).

No hubo diferencias significativas entre ambas marcas comerciales ($\chi^2 = 0.053$, $p = 0.818$), neumotórax espontáneo secundario vs. otro tipo ($\chi^2 = 0.120$, $p = 0.273$), pulmón derecho vs. izquierdo ($\chi^2 = 0.186$, $p = 0.666$), lóbulo superior vs. otro ($\chi^2 = 0.945$, $p = 0.331$), método de localización de la fuga (oclusión por balón vs. broncografía con contraste: $\chi^2 = 0.258$, $p = 0.612$), o el uso o no de ventilación mecánica durante el procedimiento ($\chi^2 = 0.403$, $p = 0.526$). La edad ($B = -0.029$, $p = 0.395$) y el IMC ($B = 0.002$, $p = 0.982$) tampoco se relacionaron significativamente con la tasa de resolución.

La fuga cesó el mismo día del implante o el siguiente en 15 pacientes (77%, n = 21), con mediana de 0 y media 2.19 días (dt = 4.04) (tabla 7).

Entre los 5 pacientes sin resolución total de la fuga (excluidos los dos fallecidos), en uno de ellos hubo una reducción del 82%, y en otro pudo colocarse una válvula de Heimlich, lo cual no era posible antes del implante.

Los 3 pacientes restantes no mostraron mejoría con las válvulas. En uno de estos pacientes no se retiraron las válvulas y se aplicó pleurodesis química con éxito. En otro paciente, las válvulas se retiraron 6 días después del implante y la fuga cesó posteriormente, durante el mismo

ingreso. El último paciente fue dado de alta con válvula de Heimlich sin que se retiraran las válvulas, resolviéndose la fuga un mes después del implante.

Retirada del drenaje

En los 28 pacientes participantes (excluidos los dos pacientes fallecidos), la mediana de días desde el implante de VEB hasta la retirada del drenaje (13.5, RIC: 3, 52.5) (tabla 7) no fue significativamente diferente ($p = 0.264$) del periodo con drenaje previo al implante (23.5, RIC: 13, 55). En los 23 pacientes con resolución de la fuga la diferencia tampoco alcanzó la significación (11 vs. 25, $p = 0.117$).

En 15 (65.2%) de estos 23 pacientes con resolución de la fuga, el drenaje se retiró antes del alta. En este grupo, la diferencia con el periodo previo sí resultó significativa (3 vs. 25, $p = 0.001$), pero no fue significativamente diferente a 6 días ($p = 0.796$). En los 8 pacientes restantes el drenaje se mantuvo por necesidad del tratamiento (e.g., toracostomía abierta, válvula de Heimlich).

Días hasta el alta

La media de días hasta el alta en toda la muestra ($n = 28$) fue de 14.1 (IC95%: 7.3, 21.0) (tabla 7). En los pacientes con resolución de la fuga ($n = 23$) fue de 12.3 días (IC95%: 5.1, 19.5).

Tabla 7. Resultados post-intervención (durante el ingreso en el que se realizó el implante)	
Seguridad	
Fallecimiento	2 (6.7%; 1.5%, 24.7%)
Otras complicaciones	4 (12.9%; 3.2%, 25.8%)
Efectividad	
Resolución de la fuga	
Tras el primer implante	20 (66.7%; 47.2, 81.7)
Tras un segundo implante	23 (76.7%; 57.2, 88.9)
Días hasta resolución (media, dt; n=21)	2.19 (4.04)
0-1	15 (71.4%; 47.1, 87.5)
2-3	2 (9.5%; 2.1, 34.0)

Tabla 7. Resultados post-intervención (durante el ingreso en el que se realizó el implante)

4-13	4 (19.0%; 6.7, 43.5)
Días hasta retirada del drenaje (mediana, RIC)	13.5 (3, 52.5)
Días desde el implante hasta el alta (media, dt)	14.1 (7.3, 21.0).

dt: desviación típica; RIC: Rango inter-cuartílico.

3.4.3. Seguimiento

Los 4 momentos de seguimiento, a los 20, 36, 66 y 156 días tras implante de VEB, se cumplieron para 27 de los 28 pacientes participantes (excluyendo los dos fallecidos en la fase de intervención). Para el paciente restante, el último en ser incluido, el estudio terminó justo después de su segundo seguimiento. No obstante, fue posible recabar información del tercer seguimiento, retrospectivamente. Se obtuvieron datos sobre recurrencia de la fuga (seguimientos 1-3) en los 23 pacientes con resolución de esta en la fase de intervención. Para las variables “nueva fuga” (seguimiento 4) y “mortalidad” durante todo el seguimiento, además del último paciente incluido mencionado arriba, se perdieron datos de dos (n=25), y un paciente (n = 26), respectivamente. En el caso de los efectos adversos/complicaciones y reingresos, 7 pacientes (6 cuyos hospitales de referencia eran distintos al de la intervención con VEB), se perdieron al menos un seguimiento: 3 pacientes perdieron uno, 2 pacientes perdieron dos, un paciente perdió tres y otro los perdió todos.

Recurrencia de la fuga / nueva fuga

La tasa de recurrencia de la fuga (seguimientos 1-3) fue de 3/23 pacientes (13.0%, IC95%: 3.9, 35.8). Este porcentaje no se diferencia significativamente del obtenido en la revisión de Ding et al. [10] (14/104, 13.5%, $z = -0.05$, $p = 0.957$). En un caso ocurrió solo tres días después del alta (7 tras el implante). Este paciente fue tratado con pleurodesis química sin éxito. El segundo caso ocurrió también en el primer seguimiento, aunque se trató de una fuga mínima (se hinchaba la bolsa una o dos veces al día), que no requirió intervención (se mantenía el drenaje) y que se mantuvo durante todo el seguimiento. El último caso ocurrió en el segundo seguimiento, un mes después del implante, y fue tratado con cirugía y pleurodesis química y con talco.

El paciente que había mostrado una reducción importante aunque no total de la fuga, mantuvo la mejoría durante todo el seguimiento, retirándosele la válvula implantada a los dos meses. El otro paciente con mejoría parcial, sufrió una salida accidental del tubo endotorácico con enfisema subcutáneo y recurrencia de la fuga un mes tras el implante. Fue tratado con cirugía de resección de bulla y dado de alta con válvula de Heimlich. Se mantuvieron las válvulas durante todo el seguimiento para producir reducción de volumen pulmonar y mejoría sintomática.

En cuanto al último seguimiento, aproximadamente 5 meses tras el implante (n = 25), hubo un caso de nueva fuga (4.0%, IC95%: 0.5, 26.3), tratado exitosamente con pleurodesis química.

Efectos adversos / complicaciones y reingresos

Como muestra la tabla 8, en 27 pacientes se aportó información sobre efectos adversos/complicaciones, en al menos uno de los tres seguimientos. En ese periodo (hasta 2 meses tras el implante), se observó un caso de neumonía, uno de infección por *Providencia Stuartii*, dos de atelectasia (que no obligó a la retirada de válvulas), uno de hemoptisis, dos de insuficiencia respiratoria que requirió ventilación mecánica no invasiva, y otro de migración de la válvula. En el último seguimiento se comunicó otro caso de neumonía, relacionada con inmunodeficiencia por quimioterapia y no con las VEB.

Durante los tres primeros seguimientos se produjeron 8 ingresos en 8 pacientes (25.9%, IC95%: 12.2, 46.7) (tabla 8), excluyendo los ingresos para la retirada programada de las válvulas, y un caso de 24 horas para control antes de trasladar al paciente a su provincia. En cuatro casos hubo relación directa (2 recurrencias, 1 migración) o posible (neumonía) con el implante de VEB. Entre el tercer y el último seguimiento hubo tres reingresos más: los casos de neumonía y nueva fuga comentados anteriormente, y otro por deterioro de la enfermedad subyacente (en este punto el número de pérdidas es mayor). Por tanto, para todo el seguimiento se produjeron 11 ingresos en 11 pacientes (37.0%, IC95%: 20.3, 57.5).

Mortalidad por cualquier causa

La tasa de mortalidad global durante todo el seguimiento fue de 1/26 (3.8%, IC95%: 0.0, 25.4). Este único paciente falleció 5 meses después del implante de VEB, sin relación con este, debido a la progresión del carcinoma microcítico de pulmón que padecía.

Tabla 8. Efectos adversos, complicaciones y reingresos durante el seguimiento (n=28).

	20 días (n=26) ^a	36 días (n=26) ^{a,b}	66 días (n=24) ^{a,b}	TOTAL 66 días (n=27 ^d)	5 meses (n=21) ^{a,b,c}
Neumonía	1			1 (3.7%, 0.4, 24.5)	1
Infección		1 ^e		1 (3.7%, 0.4, 24.5)	
Atelectasia		1 ^e	1 ^e	2 (7.4%, 1.7, 27.2)	
Hemoptisis		1 ^e		1 (3.7%, 0.4, 24.5)	
Insuficiencia respiratoria	1 ^f		1	2 (7.4%, 1.7, 27.2)	
Migración		1		1 (3.7%, 0.4, 24.5)	
Reingresos	3 (1 recurrencia; 1 neumonía; 1 salida accidental de tubo endotorácico)	2 (1 recurrencia; 1 retirada de válvula migrada)	3 (3 deterioro o complicación de enfermedad subyacente)	8 (25.9%, 12.2, 46.7)	3 (1 neumonía; 1 deterioro de enfermedad subyacente 1 nueva fuga)

NOTA: el número de personas y eventos es el mismo, excepto para los ingresos (11 personas/12 ingresos).

^a Datos perdidos de pacientes con hospital de referencia distinto al del implante de válvulas.

^b Datos perdidos de pacientes con recurrencia en seguimiento previo.

^c En un paciente, el estudio terminó antes de este seguimiento.

^d Pacientes con al menos uno de los tres primeros seguimientos.

^e No requirió ingreso ni retirada de válvulas.

^f Paciente aun hospitalizado (en su hospital de referencia) desde el implante de válvulas.

3.5. Costes

La estimación del coste a corto plazo de la intervención desde la perspectiva del hospital, teniendo en cuenta los costes unitarios y el uso de recursos, muestra que el coste de las válvulas y catéteres es una parte importante del coste total, con un coste medio por paciente de 7415 € (dt: 5475; IC 95%: 5781-9805). El coste de válvulas Zephyr® por paciente es superior al coste de válvulas Spiration® por paciente, 9488 € (dt: 6635) frente a 5046 € (dt: 2179), tal y como era de esperar, dados los costes unitarios de válvulas y catéteres. También contribuye a esta diferencia de costes el hecho de que el número medio de válvulas por paciente fue mayor en el grupo de pacientes que recibió la válvula Zephyr® en comparación con el grupo de pacientes que recibió la válvula Spiration® (2.13 frente a 1.93). La tabla 9 recoge los resultados de la estimación de costes a partir de toda la muestra.

Tabla 9. Coste de las VEB, € 2020

	Intervención (sin válvulas ni catéteres) (*)	Válvulas y catéteres	Intervención y dispositivos	Postoperatorio (retirada de válvulas y drenaje)	Total costes directos sanitarios
Media	384	7415	7798	98	7931
Dt	37	5475	5487	96	5563
Mínimo	301	3034	3399	0	3399
Máximo	415	29700	30115	380	30565
Mediana	390	5500	5865	35	5983
P25	365	3757	4134	35	4258
P75	415	8800	9215	191	9250
RIC	50	5043	5081	156	4992

dt: Desviación típica; P25: Percentil 25; P75: Percentil 75; RIC: Rango intercuartílico.

*Incluye pruebas de imagen, tiempo de profesionales y broncoscopia.

Si el coste de la broncoscopia fuera superior al usado para el cálculo anterior (176 €), entonces el coste de todo el procedimiento, intervención

y dispositivos, serían también superior: 7928 € si el coste fuera 306 € (broncoscopia con colocación de válvulas, tarifa de Extremadura) y 8165 € si el coste fuera 543 € (broncoscopia con sedación en hospital de día, tarifa de País Vasco).

4. CONCLUSIONES

La primera conclusión de este estudio es el pequeño tamaño muestral conseguido en un plazo de tres años (1.25 pacientes por año y hospital participante, excluyendo el centro incluido poco antes de finalizar el estudio). Teniendo en cuenta el paciente excluido por no firmar el consentimiento informado y los posibles pacientes tratados pero no incluidos en SIEM, la cifra total podría aumentar a lo sumo en 8-9 pacientes. Aunque se suponía una baja incidencia de pacientes elegibles, el ritmo de reclutamiento ha sido considerablemente más bajo del previsto en el protocolo (40 en 2 años). Este pequeño tamaño muestral, unido al diseño no controlado del estudio, hace que la evidencia obtenida sea muy limitada, pero al menos permite comparar los resultados de la práctica clínica real en nuestro país con la experiencia internacional publicada.

La literatura previa sugiere que las VEB son una técnica segura, y los resultados de este estudio apoyan esa conclusión, dentro de las limitaciones comentadas, y en el contexto de una población de pacientes que en su mayoría presenta enfermedades graves, con frecuentes complicaciones y reingresos. Los fallecimientos ocurridos no se han considerado relacionados con la intervención. La tasa de mortalidad por cualquier causa durante el ingreso del implante (2/30, 6.7%) no es significativamente diferente a la observada en una amplia muestra de pacientes tratados con VEB en EEUU (8-10%) [14,15], y también es similar a la observada en pacientes con neumotórax espontáneo secundario independientemente de su tratamiento [18,19]. Tendrían que fallecer 5 nuevos hipotéticos pacientes incluidos consecutivamente para que el resultado fuera significativamente superior al 10% en un contraste unilateral. En cualquier caso, dado el pequeño tamaño muestral los intervalos de confianza son amplios, e incluyen valores desde 0 a 25%. Asimismo, la tasa de complicaciones no fatales y efectos adversos es baja, aunque en este caso los datos de seguimiento podrían estar algo infra-estimados debido a las pérdidas en varios seguimientos de pacientes trasladados de hospital. Low et al. [14] encontraron una tasa intrahospitalaria de hemoptisis similar (3.2%), pero mucho mayor de neumonía (27%).

En cuanto a la efectividad, la tasa de resolución fue alta (77%), y se produjo en una única intervención y en un día como máximo en más del 70% de los casos. La tasa de resolución del 77% tampoco difiere significativamente del valor observado en la literatura, al igual que ocurre

con la tasa de recurrencia (13% de las fugas resueltas) [10]. Extrapolando los resultados obtenidos, aproximadamente dos tercios de los pacientes tratados con VEB verían eliminada la fuga sin mostrar recurrencia o nueva fuga durante al menos 5 meses.

La tasa de resolución no se relacionó significativamente con ninguno de los moderadores evaluados, aunque estos son contrastes univariados post-hoc y además tienen muy poca potencia. El interés de este análisis reside en la identificación de predictores de éxito terapéutico, como aspecto fundamental para orientar los criterios de indicación para maximizar la efectividad de la técnica y la eficiencia de la atención sanitaria a estos pacientes.

En cuanto a los costes, se estimó un coste medio de las válvulas y catéteres de 7415 € (dt: 5475), siendo más costosa la válvula Zephyr® que la válvula Spiration® por paciente. La estimación aquí presentada es tentativa y tiene varias limitaciones que solo pueden ser solventadas mediante un estudio de costes del procedimiento de base hospitalaria, es decir, realizado por los departamentos de contabilidad de costes de los hospitales mediante un análisis de microcostes. En este tipo de análisis se analizan todos los recursos utilizados durante la intervención, se valoran monetariamente y se agregan con el fin de llegar a una estimación precisa del procedimiento. La falta de información en el registro sobre el tiempo dedicado por cada profesional involucrado, el número de profesionales involucrados, un listado detallado de materiales empleados, una descripción precisa de las complicaciones acaecidas posteriormente, entre otras limitaciones, no permiten esta estimación fina. Sin embargo, esto no es un defecto del registro puesto que su objetivo no es posibilitar esta estimación de costes sino recoger resultados clínicos relevantes y uso de recursos mayores para ayudar a la toma de decisiones. Otra limitación radica en la ya mencionada ausencia de un comparador, lo cual hace imposible hacer un análisis coste-efectividad ni concluir sobre la eficiencia de incorporar esta tecnología a la cartera de servicios del SNS.

En resumen, las limitaciones metodológicas comentadas en la evaluación de seguridad, efectividad y costes, unidas a la amplia variabilidad en la etiología de la fuga y el estado de salud de estos pacientes, hacen que la evidencia científica representada tanto por este EM como por los estudios publicados hasta la actualidad, sea de muy baja calidad. Sólo un ECA podría proporcionar resultados altamente confiables sobre la efectividad y seguridad de las VEB frente al tratamiento conservador o frente a otras alternativas. Como se comentó en la introducción, la terminación de un ECA registrado en clinicaltrials.org (NCT02382614) está estimada para diciembre de 2021. Mientras tanto,

los datos disponibles sugieren que las VEB son una técnica segura para el tratamiento de la FAP, con una efectividad satisfactoria y sin un alto coste global para el SNS.

5. REFERENCIAS

- [1] Dugan KC, Laxmanan B, Murgu S, Hogarth DK. Management of Persistent Air Leaks. *Chest*. 2017 Aug;152(2):417-423.
- [2] Burt BM, Shrager JB. The Prevention and Management of Air Leaks Following Pulmonary Resection. *Thorac Surg Clin*. 2015 Nov;25(4):411-9.
- [3] Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, Sciruba FC, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Nov 1;198(9):1151-1164. doi: 10.1164/rccm.201803-0590OC.
- [4] Kemp SV, Slebos D-J, Kirk A, Kornaszewska M, Carron K, Ek L, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Dec 15;196(12):1535-1543. doi: 10.1164/rccm.201707-1327OC.
- [5] Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, García-Hernández L, García-Pérez L, Perestelo-Pérez L, Guerra-Rodríguez M, Serrano-Aguilar P. Válvulas endobronquiales: efectividad, seguridad y coste-efectividad. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- [6] Miller S, Cohen J, Bellinger C, Chin R, Conforti J. Endobronchial Valves for the Treatment of Persistent Air Leaks. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2012 May;19(3):143-6.
- [7] PMA P180007: FDA Summary of Safety and Effectiveness Data. Available at https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/P180007B.pdf (downloaded: 03 December 2019)
- [8] PMA P180002: FDA Summary of Safety and Effectiveness Data. Available at https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/P180002B.pdf (downloaded: 03 December 2019)
- [9] H060002: FDA Summary of Safety and Effectiveness Data. Available at https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/H060002B.pdf (downloaded: 03 December 2019)
- [10] Ding M, Gao Y-d, Zeng XT, Guo Y, Yang J. Endobronchial one-way valves for treatment of persistent air leaks: a systematic review. *Respir Res*. 2017; 18: 186. doi: 10.1186/s12931-017-0666-y

- [11] Yu WC, Yu E Lm, Kwok HC, She Chan HL, Kwong KK, Chan YH, et al. Endobronchial valve for treatment of persistent air leak complicating spontaneous pneumothorax. *Hong Kong Med J*. 2018 Apr;24(2):158-165. doi: 10.12809/hkmj176823. Epub 2018 Apr 4.
- [12] Abu-Hijleh M, Styrvoky K, Anand V, Woll F, Yarmus L, Machuzak MS et al. Intrabronchial Valves for Air Leaks After Lobectomy, Segmentectomy, and Lung Volume Reduction Surgery. *Lung*. 2019 Oct;197(5):627-633.
- [13] Fiorelli A, D'Andrilli A, Cascone R, Occhiati L, Anile M, Diso D, et al. Unidirectional endobronchial valves for management of persistent air-leaks: results of a multicenter study. *J Thorac Dis*. 2018 Nov; 10(11): 6158–6167. doi: 10.21037/jtd.2018.10.61
- [14] Mukhtar O, Khalid M, Shrestha B, Alhafdh O, Pata R, Bakhiet M, et al. Endobronchial valves for persistent air leak all-cause mortality and financial impact: US trend from 2012-2016. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019 Nov 1;9(5):397-402.
- [15] Low S-W, Cartin-Ceba R, Vaszar LT, Swanson KL, Sakata KK. Trends in Intrabronchial Valve Implantation in Patients with Persistent Air Leak: Analysis of a Nationwide Database Over a 10-Year Period. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Aug 12. doi: 10.1513/AnnalsATS.201909-695RL
- [16] Grupo de Trabajo del Protocolo del estudio de monitorización (parte I): válvulas endobronquiales para fuga aérea persistente. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- [17] Base de datos de costes sanitarios españoles: eSalud [Internet]. Barcelona: Oblikue Consulting, S.L. 2007. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
- [18] Onuki T, Ueda S, Yamaoka M, Sekiya Y, Yamada H, Kawakami N, et al. Primary and Secondary Spontaneous Pneumothorax: Prevalence, Clinical Features, and In-Hospital Mortality. *Can Respir J*. 2017;2017:6014967. doi: 10.1155/2017/6014967. Epub 2017 Mar 13.
- [19] Saiphoklang N, Kanitsap A. Prevalence, clinical manifestations and mortality rate in patients with spontaneous pneumothorax in Thammasat University Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2013 Oct;96(10):1290-7.

ANEXO:

Descripción de la válvula endobronquial Zephyr® (EBV®) (extraído del manual de uso, disponible en:

https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/P180002C.pdf)

The Zephyr® Endobronchial Valve (Zephyr Valve) is an endobronchial implant designed to occlude airflow in the target lobe and thereby reduce lung volume. The device consists of a one-way silicone duckbill valve attached to a nickel-titanium (Nitinol) self-expanding retainer that is covered with a silicone membrane. It is implanted in the target bronchus during a bronchoscopy procedure using the Zephyr Endobronchial Delivery Catheter (EDC) that is guided to the targeted bronchus by inserting it through the working channel of an adult bronchoscope.

Successful lobar occlusion may require placement of multiple Zephyr Valves in bronchi of the target lobe. The Zephyr Valves permit air to vent out of the treated lobe during exhalation but do not permit refilling of this region during inhalation to reduce hyperinflation due to emphysema. Trapped air in the diseased lobe escapes through the Zephyr Valves until the lung volume of the treated lobe is reduced.

The Zephyr Valve is designed to be a permanent implant, but can be removed, if necessary.

1.1. Required Equipment

Adult flexible bronchoscope (working channel \geq 2.8 mm)

1.2. System Components

- Zephyr 4.0 Endobronchial Valve (Zephyr 4.0 EBV)
- Zephyr 4.0-LP Endobronchial Valve (Zephyr 4.0-LP EBV)
- Zephyr 5.5 Endobronchial Valve (Zephyr 5.5 EBV)

- Zephyr 4.0 Endobronchial Delivery Catheter (Zephyr 4.0 EDC)
- Zephyr 4.0-J Endobronchial Delivery Catheter (Zephyr 4.0-J EDC)
- Zephyr 5.5 Endobronchial Delivery Catheter (Zephyr 5.5 EDC)

The Zephyr 4.0 EDC and Zephyr 4.0-J EDC, which have blue marker bands, are configured to deliver the Zephyr 4.0 EBV and Zephyr 4.0-LP EBV. The Zephyr 5.5 EDC, which has green marker bands, is configured to deliver the Zephyr 5.5 EBV.

2.0. Indications for Use

The Pulmonx Zephyr® Endobronchial Valves are implantable bronchial valves indicated for the bronchoscopic treatment of adult patients with hyperinflation associated with severe emphysema in regions of the lung that have little to no collateral ventilation.

3.0. Contraindications

The Zephyr Valve is contraindicated for:

- Patients for whom bronchoscopic procedures are contraindicated
- Patients with evidence of active pulmonary infection
- Patients with known allergies to Nitinol (nickel-titanium) or its constituent metals (nickel or titanium)
- Patients with known allergies to silicone
- Patients who have not quit smoking
- Patients with large bullae encompassing greater than 30% of either lung

4.0. Warnings

The Zephyr Valve should be used with caution and only after careful consideration in patients with:

- Prior lung transplant, LVRS, median sternotomy, or lobectomy
- Congestive heart failure or recent myocardial infarction
- FEV1 <15% of predicted value

The Zephyr EDC handle contains strong permanent magnets. To avoid interference and possible patient/clinician harm, keep it more than 2 inches away from medical devices that could be affected by the magnetic fields, including, but not limited to pacemakers, cochlear implants, and neurostimulators. Additionally, strong magnetic fields may cause damage to magnetic data storage media and electronic equipment if brought within two inches of the Zephyr EDC.

5.0. Precautions

5.1. General Precautions

Read all labels and instructions prior to use. Use is restricted to a physician trained in the use of this device.

- The Zephyr Valve and EDC are intended for single-patient use only. Do not re-sterilize. No assurance of sterility can be made if devices are re-used.
- Do not attempt to reload a Zephyr Valve.
- Do not use the device if the sterilization barrier has been damaged or if the device is dropped after removal from sterile packaging.
- Performance of the Zephyr Valve has not been assessed in physiological conditions unique to air leak patients with an open thoracic window (also known as a Claggett Window or Eloesser Flap). The Zephyr Valve device may be subject to fracture due to unusual physical forces in this setting.
- Safety in uncontrolled pulmonary hypertension has not been evaluated.
- The Zephyr Valve was evaluated in patients with heterogenous emphysema in the pivotal trial, LIBERATE Study (Section 6.1). Limited data on the use of this device in homogenous emphysema patients came from the OUS IMPACT trial (Section 6.2).

5.2. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Safety Information

Non-clinical testing has demonstrated the Zephyr Endobronchial Valve (i.e., 4.0 EBV, 4.0-LP EBV, and 5.5 EBV) is MR Conditional. A patient with

this valve can be safely scanned in an MR system meeting the following conditions:

- Static magnetic field of 3.0 T, or less
- Maximum spatial field gradient of 4,000 gauss/cm (40 T/m)
- Maximum MR system reported, whole body averaged specific absorption rate (SAR) of 4 W/kg (First Level Controlled Operating Mode)

Under the scan conditions defined above, the Zephyr Endobronchial Valve (i.e., 4.0 EBV, 4.0-LP EBV, and 5.5 EBV) is expected to produce a maximum temperature rise of less than 2.7°C after 15 minutes of continuous scanning.

In non-clinical testing, the image artifact caused by the Zephyr Endobronchial Valve (i.e., 4.0 EBV, 4.0-LP EBV, and 5.5 EBV) extends approximately 5 mm from the valve when imaged with a gradient echo pulse sequence and a 3.0 T MRI system.

The Endobronchial Loader System (ELS) and the flexible Zephyr Endobronchial Delivery Catheter (EDC) are not tested for their compatibility with MR environment and are MR unsafe.

Descripción de la válvula intrabronquial Spiration® (IBV®) (extraído del manual de uso, disponible en:

<http://spiration.com/spiration-ibv-valve-instructions-use>)

1. Intended Use

The Spiration® IBV Valve System is a device to control prolonged air leaks of the lung, or significant air leaks that are likely to become prolonged air leaks following lobectomy, segmentectomy, or lung volume reduction surgery (LVRS). An air leak present on post-operative day 7 is considered prolonged unless present only during forced exhalation or cough. An air leak present on day 5 should be considered for treatment if it is: 1) continuous, 2) present during normal inhalation phase of inspiration, or 3) present upon normal expiration and accompanied by subcutaneous emphysema or respiratory compromise. IBV Valve System use is limited to 6 weeks per prolonged air leak.

2. IBV Valve System Description

The IBV Valve System consists of an IBV Valve (or valve) and a Deployment Catheter (or catheter). The Airway Sizing Kit is used to determine and measure target areas before valve deployment. (See Instructions for Use, Airway Sizing Kit, PI-01554).

2.1. IBV Valve

The valve is designed to limit airflow to the portions of the lungs distal to the valve, while still allowing mucus and air movement in the proximal direction. The valve is comprised of a frame made from Nitinol and a polymer membrane (See Figure 1). The membrane is held against the airway mucosa by 6 elastic struts and will expand and contract with airway movement Key Components of the IBV Valve (Figure 1) during breathing. The 5 anchors have tips that penetrate the airway wall to a controlled depth, preventing the valve from migrating. The valve is available in 5, 6,

and 7mm diameters. The valve can be removed by grasping the removal rod with flexible bronchoscopy forceps.

2.2. Deployment Catheter

The valve is provided sterile in a disposable loading tool that allows the operator to insert the valve into the distal tip of the catheter (See Figure 2). The deployment catheter can be passed through a flexible bronchoscope working channel with a diameter > 2.6mm. After loading, the catheter is advanced through the bronchoscope working channel to the target implant site. The 5, 6, and 7 mm catheters include a feature, the Valve Deployment Guide (VDG), to aid the operator in identifying the location of the proximal end of the valve struts when compressed in the catheter. This feature is a mark on the distal outer surface of the catheter that is visible to the operator via the bronchoscope viewing system. The VDG is in addition to the standard visualization of the compressed valve's membrane struts inside the catheter. The valve is deployed when the operator actuates the deployment handle of the catheter, retracting the catheter sheath to release IBV Valve System Tray Label (Figure 2) the valve.

2.3. Resolution of Air Leaks

Treatment of an air leak with a valve may not require complete blockage of all air leakage. Even if not completely sealed, a substantial rate reduction in an air leak using valves may accelerate the resolution of an air leak, as the progression through the clinical stages of the air leak is improved. For example, if a continuous (C) air leak is not completely resolved, but changed to an expiratory (E) or forced exhalation (FE) pattern after valve treatment, such a change will allow the physician to consider discharging the patient with the chest tube connected to a Heimlich valve. See Section 9 for definitions of (C), (E), and (FE) above.

3. Contraindications

Patient is unable to tolerate a flexible bronchoscopy procedure.

4. Warnings

Atelectasis may occur after the air leak seals and patients should be monitored for this possible complication.

5. Precautions

5.1. General Precautions

Use of the catheter requires bronchoscopy technical skills. The operator must be a physician or medical personnel under the supervision of a physician and be trained in clinical bronchoscopy techniques. The following instructions will give technical guidelines but do not obviate formal training in bronchoscopic procedures.

The IBV Valve System should not be used for patients who have active asthma, bronchitis or clinically significant bronchiectasis.

Only use a bronchoscope with a working channel of 2.6mm or larger.

Valve placement should be done only after airway evaluation and sizing with the balloon catheter (See Instructions for Use, Airway Sizing Kit, PI-01554).

Do not remove the valve from the loading tool. The valve cannot be removed and placed in another catheter for deployment.

Valve placement and removal must be done under bronchoscopic observation with visualization of the target airway.

Once a valve has been deployed, do not attempt to reuse or re-deploy the valve again.

If the position of the deployed valve is not optimal or appropriate, the valve should be removed and discarded.

Do not use the IBV Valve System for other than its intended use.

5.2. MRI Information

The IBV Valve was determined to be MR-Conditional according to the terminology specified in the American Society for Testing and Materials (ASTM) International, Designation: F2503-05. Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania, 2005.

Non-clinical testing has demonstrated that the IBV Valve is MR Conditional. A patient with this implant can be scanned safely immediately after placement under the following conditions:

- Static magnetic field of 3-Tesla or less
- Spatial magnetic gradient field of 720-Gauss/cm or less
- Maximum MR system reported whole-body-averaged specific absorption rate (SAR) of 3-W/kg for 15 minutes of scanning.
- In non-clinical testing, the IBV Valve produced a temperature rise of less than or equal to 0.5° C at a maximum MR system reported whole-body-average specific absorption rate (SAR) of 3-W/kg for 15 minutes of MR scanning in a 3-Tesla MR system (Excite, Software G3.0-052B, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI).
- MR image quality may be compromised if the area of interest is in the same area or relatively close to the position of the IBV Valve. Optimization of MR imaging parameters is recommended.

6. Potential Adverse Effects

- Atelectasis
- Bleeding observed from an airway treated with a valve
- Bleeding due to valve removal and complications of such bleeding such as airway obstruction by blood clot
- Bronchitis
- Damage in the airway and/or tissue near a valve
- Death
- Infection in the tissue distal to a valve
- Local airway swelling or edema at site of valve implantation
- Migration of valve out of the lung or within the lung
- Persistent cough
- Pneumothorax
- Shortness of breath
- Tissue hyperplasia or other reaction at site of valve implantation

7. Items Required

7.1. Required for IBV Valve Deployment

IBV Valve System (Contains: Valve, Valve Loading Tool and Deployment Catheter all in Loading Tray)

Airway Sizing Kit (Contains: Calibration Gauge, 500µl Glass Syringe, and Syringe Plunger)

Additional ancillary equipment required:

Flexible Bronchoscope with a working channel of 2.6mm or greater

Balloon Catheter (See Instructions for Use, Airway Sizing Kit, PI-01554)

7.2. Recommended for IBV Valve Removal

Cupped biopsy forceps compatible with bronchoscope

Rat-tooth jaw grasping forceps compatible with bronchoscope

Pediatric size biopsy forceps compatible with bronchoscope

8. Handling

This device is supplied sterile. Do not reuse or attempt to resterilize the catheter.

Contact Spiration if the integrity of the packaging has been compromised.

Do not reuse a valve once it has been deployed.

Do not use the catheter if it has been exposed to temperatures above 50° C or below -15° C.

