Válvulas endobronquiales: efectividad, seguridad y coste-efectividad

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
Gobierno de Canarias

Válvulas endobronquiales: efectividad, seguridad y coste-efectividad

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
Gobierno de Canarias

RIVERO-SANTANA, A.

Válvulas endobronquiales: efectividad, seguridad y coste-efectividad / A. Rivero-Santana... [et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 37 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

NIPO: 680-14-114-0

1. Válvulas endobronquiales 2. Efectividad 3. Seguridad 4. Coste-efectividad
I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

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 de respuesta rápida. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:
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.

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

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

Gobierno de Canarias

Agradecimientos

Los autores del presente informe queremos expresar nuestro agradecimiento a Thaylí León Plasencia y a Carlos González Rodríguez por su colaboración en la búsqueda bibliográfica.

Índice

Resumen **9**

Summary **11**

I. Introducción y objetivo **13**

II. Método **15**

III. Resultados **17**

III.1. Calidad de los estudios incluidos 20

III.2. Efectividad y seguridad 21

III.2.1. EPOC 21

III.2.2. Fuga aérea 24

III.3. Coste-efectividad 25

IV. Conclusiones **27**

V. Recomendaciones **29**

Contribución de los autores **31**

Revisores externos **32**

Declaración de intereses **33**

Referencias **35**

Anexos **37**

Resumen

Aunque existen estudios publicados que indican que las válvulas endobronquiales (VEB) suponen un procedimiento bastante seguro y que ofrece una mejoría moderada en la función pulmonar y en la tolerancia al ejercicio físico de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), existe un número importante de pacientes que no responden al tratamiento, y sólo aquellos en los que se consigue colapso del área tratada presentan una clara mejoría clínica y funcional.

Este informe tiene por objeto realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia, seguridad y coste-efectividad de las VEB. Para ello, se realizó en noviembre de 2013 una búsqueda sistemática de publicaciones en Medline y PreMedline, Embase, Cinahl, PsycInfo, CRD y Cochrane Library Plus. Se seleccionaron revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados (ECA) y no aleatorizados, estudios observacionales y series de casos. A partir de la búsqueda se seleccionaron 73 referencias, y fueron finalmente incluidos 3 estudios secundarios, 3 ECA y un estudio prospectivo no controlado.

La evidencia procedente de ECA sobre el tratamiento del enfisema avanzado mediante VEB muestra que se trata de una técnica con un perfil de seguridad aceptable, salvo una mayor probabilidad a corto plazo de hemoptisis y exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, su eficacia es muy modesta cuando se compara con el tratamiento habitual. Aunque se han obtenido diferencias significativas o bordeando el límite de significación estadística en algunas variables, el tamaño de los efectos obtenidos no se considera clínicamente relevante en ningún caso. En el tratamiento de las fugas aéreas persistentes, la evidencia obtenida se limita a algunas series de casos y estudios de caso único, por lo que no es posible extraer conclusiones válidas sobre la efectividad de las VEB.

En base a la evidencia científica disponible, no es posible recomendar en la actualidad el uso de VEB para el tratamiento del enfisema avanzado o las fugas aéreas persistentes. Dado que algunas observaciones, en subgrupos de pacientes, sugieren que aquellos con una mayor heterogeneidad del enfisema, una mayor integridad de la fisura interlobular o ausencia de ventilación colateral podrían obtener un mayor beneficio de la técnica, se recomienda la posibilidad de desarrollar un registro evaluativo al objeto de proporcionar información adicional y monitorizar su uso y consecuencias.

Summary

Although there are published studies indicating that endobronchial valves (EBV) represent a fairly safe procedure that offers a moderate improvement in the lung function and exercise tolerance in patients with chronic obstructibe pulmonary disease (COPD), a significant number of patients do not respond to treatment, and only those in which collapse of the treated area is achieved exhibit a clear clinical and functional improvement.

The aim of this report is to conduct a systematic review of the literature on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of EBV. In November 2013 a systematic literature search in Medline and PreMedline, Embase, CINAHL, PsycINFO, Cochrane Library, and CRD Plus was carried out. Systematic reviews, randomized and non randomized controlled trials (RCTs, NRCTs), observational studies, and case series were selected. From findings, 73 references were selected, and finally 3 secondary studies, 3 RCTs, and 1 prospective uncontrolled study were included.

Evidence from RCTs on the treatment of advanced emphysema by EBV shows that it is a technique with an acceptable safety profile, except by a higher probability of short-term hemoptysis and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. However, its efficacy is modest when compared with standard therapy. Although there have been significant differences or bordering the limit of statistical significance in some variables, the effect size obtained is not considered clinically relevant in any case. In the treatment of persistent air leaks, evidence obtained is limited to some case series and single case studies, so it is not possible to draw valid conclusions about the effectiveness of EBV.

Based on the scientific evidence available, it is not currently possible to recommend the use of EBV for the treatment of advanced emphysema or persistent air leak. Since some observations in subgroups of patients suggest that those with greater heterogeneity of emphysema, greater integrity of the interlobular fissure or absence of collateral ventilation, may have a greater benefit from the medical technology, the possibility of developing an evaluative registration is recommended in order to provide further information, and to monitor the use and consequences.

I. Introducción y objetivo

Las válvulas endobronquiales (VEB) son dispositivos unidireccionales que permiten el paso de aire espirado y secreciones hacia el exterior y que, una vez colocadas en bronquios lobares o segmentarios, evitan que el aire siga entrando. Se trata de un procedimiento de moderada complejidad técnica.

Las VEB de flujo unidireccional constituyen una alternativa terapéutica para la fuga aérea persistente por fístula alveolopleural, complicación nada infrecuente del neumotórax, especialmente de los secundarios [1]. Otra de las indicaciones de las VEB está en el enfisema pulmonar grave (mediante la reducción del volumen pulmonar por broncoscopia). Las VEB no han recibido la aprobación de la FDA para la reducción pulmonar por broncoscopia (RPB), aunque sí la han recibido para el tratamiento de la fuga aérea persistente. En cambio, en Europa han conseguido la marca CE y la aprobación para su utilización en RPB [2].

El objetivo inicial de estas válvulas es lograr la desinsuflación segmentaria o lobular. Para los casos de fístula alveolopleural, se pretende que la disminución o incluso desaparición del débito aéreo a pleura, pueda conducir al cierre y cicatrización de la fístula. Para los casos de enfisema grave, se pretende conseguir una reducción de volumen pulmonar similar a la obtenida mediante cirugía. El principio de este tratamiento consiste en generar una obstrucción reversible de ciertos bronquios con lo que se logra una reducción del volumen de enfisema, lo que redunda en una mejor ventilación de zonas pulmonares con estructura más preservada y mejor capacidad de intercambio gaseoso [3]. Las VEB también mejorarían, por medio de la reducción de volumen, la capacidad de desarrollar esfuerzo de los músculos inspiratorios.

Los primeros estudios publicados consistieron en series de casos cuyos resultados sugieren que las VEB suponen un procedimiento bastante seguro y que en pacientes tratados por enfisema grave proporciona una mejoría moderada en las cifras de función pulmonar y en la tolerancia al ejercicio físico, aunque existe un número importante de pacientes que no responden al tratamiento, y sólo aquellos en los que se consigue colapso del área tratada presentan una clara mejoría clínica y funcional [4–9]. En los pocos casos publicados de fístula aérea persistente, se ha observado una resolución en casi la mitad de los

pacientes [10]. Sin embargo, se trata en todos los casos de estudios no controlados que podrían estar sobreestimando el tamaño del efecto.

Este informe tiene por objeto llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura que permita revisar la evidencia disponible sobre la eficacia, seguridad y coste-efectividad de las VEB, así como acotar sus indicaciones.

II. Método

Informe rápido basado en una revisión sistemática de la evidencia científica hasta noviembre de 2013. La búsqueda consistió en la consulta de las siguientes bases de datos: Medline y PreMedline, Embase, Cinahl, PsycInfo, CRD y Cochrane Library Plus, sin aplicar restricciones temporales ni de idiomas. Los términos empleados en la búsqueda y los resultados encontrados en cada una de las bases de datos pueden consultarse en el Anexo 1. Se seleccionaron revisiones sistemáticas (RS), ensayos controlados aleatorizados (ECA), ensayos controlados no aleatorizados (ECNA), estudios observacionales (EO) y series de casos (SC). Fueron excluidas revisiones narrativas, estudios de caso único y cartas al editor.

La calidad metodológica de las RS se valoraron mediante la Escala de Oxman [11], cuyas puntuaciones oscilan entre 0 y 10 puntos. Esta escala evalúa cinco categorías: i) definición precisa del tema de estudio de la revisión (2 puntos), ii) selección adecuada de los artículos de la revisión (2 puntos), iii) importancia y relevancia de los artículos incluidos en la revisión (2 puntos), iv) valoración de la calidad de los estudios incluidos (2 puntos), y v) síntesis cuantitativa de los resultados (2 puntos).

Para evaluar la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados, se utilizó la escala de Jadad [12]. La escala utiliza tres criterios: i) aleatorización (2 puntos), ii) enmascaramiento o cegamiento (2 puntos) y iii) el control de las pérdidas en el seguimiento (1 punto), con una puntuación total entre 0-5 puntos.

III. Resultados

La búsqueda bibliográfica dio como resultado 306 referencias, una vez eliminado los duplicados. Se seleccionaron a partir de título y abstract 73 referencias, y fueron finalmente incluidos 3 estudios secundarios [13–15], 3 ECA [8,16,17] y un estudio prospectivo no controlado [18]. Riise et al. (2013) [13] realizaron una RS sobre efectividad y seguridad de las VEB, incluyendo los 3 ECA comentados así como 7 series de casos. El informe rápido de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) de van Brabandt (2009) [14] es una RS que tenía el mismo objetivo que la RS de Riise et al, (2013) [13], pero solo incluyó 9 series de casos debido a que su publicación fue previa al desarrollo de los ECA. No obstante, se incluye en este informe porque incorpora información sobre costes. Finalmente, aunque en los criterios de inclusión establecidos se excluían las revisiones narrativas, se decidió incluir la revisión narrativa de Miller et al. (2012) [15] debido a la ausencia de RS sobre la efectividad de las VEB en el tratamiento de las fugas aéreas. En la tabla 1 pueden verse las características de las revisiones incluidas.

Tabla 1.Principales características de las revisiones incluidas

Cita	Objetivos	Métodos	Principales conclusiones
Riise et al, 2013 (Informe ETS) [13]	Revisión sistemática para valorar si la reducción de volumen pulmonar con VEB en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) o Enfisema Pulmonar Grave, mejora la supervivencia, la calidad de vida y la función pulmonar.	Búsqueda: - PubMed, EMBASE, Cochrane, bases de datos de ETS (2000-noviembre 2012). Criterios de inclusión: - Pacientes con EPOC o Enfisema Pulmonar Grave (estadío 3 ó 4). - Intervención: reducción del volumen pulmonar con válvulas endobronquiales. - Estudios: ensayos controlados aleatorizados, estudios observacionales / cohortes, series de casos ≥ 20 y revisiones sistemáticas. - Medidas de resultado. Resultados en salud: mortalidad, hospitalización, escala de disnea, calidad de vida, test de la marcha a los 6 minutos, función pulmonar (VEMS, CVF, VR) y complicaciones. - Comparador: medicación, oxigenoterapia u otro tipo de tratamiento de rehabilitación. - Idiomas: inglés, sueco, noruego, danés, español, alemán.	La reducción de volumen pulmonar en pacientes con EPOC avanzada con la colocación de las VEB de un solo sentido en segmentos pulmonares afectados, ha sido evaluada en tres ECA. Estos estudios no han demostrado ningún efecto beneficioso sobre las variables de resultado esenciales e importantes, como la mortalidad o la disnea, y los efectos sobre otras variables de resultado han sido pequeños y sin relevancia clínica.
Miller et al. 2012 [15]	Revisión narrativa para documentar el uso de VEB en fugas aéreas persistentes.	No se describen.	La colocación broncoscópica de VEB de 1 vía puede proporcionar una aproximación menos invasiva para el tratamiento de la fuga aérea persistente y es una alternativa viable a las intervenciones quirúrgicas, especialmente en pacientes con riesgo quirúrgico inaceptable.

Tabla 1.Principales características de las revisiones incluidas

Cita	Objetivos	Métodos	Principales conclusiones
Van Brabandt H, Neyt M. (Informe ETS rápido, 2009) [14]	Proporcionar una revisión sistemática de la literatura científica sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad de las válvulas endobronquiales (VEB).	Búsqueda: - Centre for Reviews and Dissemination, tanto en bases de datos de evaluación económica como de ETS (abril 2009); Medline (a través de PubMed y OVID, desde 1996 hasta la semana 4 del mes de marzo de 2009, y "en proceso" y otras citaciones no indexadas hasta el 2 de abril de 2009); Embase y Cochrane Database of Systematic Reviews, tanto en bases de datos de evaluación económica como de ETS. - Se consultó las páginas web de las Agencias de ETS. La búsqueda en las bases de datos de la INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) ayudó a identificar informes de evaluación emitidos por las agencias de evaluación nacionales o regionales en VEB. Esta consulta se completó con una búsqueda manual de los sitios web de los institutos mencionados en la web de INAHTA. El texto "válvula endobronquial" fue utilizado para buscar en estas páginas web.	Los costes de la colocación de las VEB son sustanciales (más de 8.000€ de promedio). Estos costes no incluyen otros costes del procedimiento (como hospitalización, medicación y honorarios médicos) o de los posibles eventos adversos. Además, la evidencia científica de mejora de los resultados clínicamente relevantes no es convincente o se carece de la misma.

CVF: Capacidad vital forzada; **VEMS:** Volumen espirado máximo en el primer segundo; **VR:** volumen residual

III.1. Calidad de los estudios incluidos

En la tabla 2 pueden verse las puntuaciones obtenidas por las dos RS localizadas. Van Brabandt et al. (2009) [14] incluye sólo series de casos, y no evalúa la calidad de los estudios incluidos ni realiza una síntesis cuantitativa de los resultados. Riise et al. (2013) [13] no evalúa la calidad metodológica de los estudios primarios incluidos, pero lleva a cabo una valoración de la calidad global de la evidencia mediante el sistema GRADE [19]. En cuanto a la síntesis cuantitativa de resultados, se realizó un meta-análisis sobre la medida de calidad de vida utilizada en los tres ECA incluidos.

Tabla 2. Nivel de calidad de las RS (Escala de Oxman et al., 1994)

Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Van Brahandt et al. (2009)[14]	**6**	2	2	2	0	0
Riise et al. (2013)[13]	**9**	2	2	2	2	1

En la tabla 3 pueden verse las puntuaciones de calidad de los tres ECA incluidos. En ningún caso se describe el método de aleatorización y solo el estudio de Ninane et al. [17] realiza cegamiento de los pacientes (mediante una intervención simulada), siendo este último ECA el que obtiene la mayor puntuación (4 puntos).

Tabla 3. Nivel de calidad de los ECA (Escala de Jadad et al., 1996)

Estudio	Calidad Total (/5)	Aleatorización (/2)	Cegamiento (/2)	Seguimiento (/1)	Ocultamiento de la Asignación (OA)*
Sciurba et al. (2010)[16]	2	1	0	1	D

Tabla 3. Nivel de calidad de los ECA (Escala de Jadad et al., 1996)

Estudio	Calidad Total (/5)	Aleatorización (/2)	Cegamiento (/2)	Seguimiento (/1)	Ocultamiento de la Asignación (OA)*
Herth et al. (2012)[8]	2	1	0	1	D
Ninane et al. (2012)[17]	4	1	2	1	D

*OA: A = adecuado; B = inadecuado; D = desconocido

III.2. Efectividad y seguridad

III.2.1. EPOC

Riise et al. (2013) [13] publicaron un informe de ETS sobre la efectividad y seguridad de las VEB en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave y enfisema de grado 3/4, frente al tratamiento habitual (medicación, oxigenoterapia u otros tratamientos rehabilitadores). Fueron finalmente incluidos 2 informes de ETS, 3 ECA (no incluidos en los informes mencionados por ser publicados con posterioridad) y 7 series de casos con más de 20 participantes cada una. De estas últimas, sólo se muestran resultados sobre efectos adversos. La calidad de la evidencia obtenida se evaluó mediante el sistema GRADE, con cuatro categorías (muy baja, baja, moderada, alta). A continuación se comentarán las características y resultados de los ECA obtenidos.

El estudio VENT (Endobronchial valve for Emphysema Palliation Trial) consistió en 2 ECA multicéntricos sin cegamiento realizados en EE.UU. y Europa, en el que se aleatorizaron (en proporción 2:1, tratamiento:control) respectivamente a 321 y 171 pacientes con enfisema avanzado a terapia con válvulas Zephyr o tratamiento habitual, con un seguimiento de 12 meses [16].

Por su parte, Ninane et al. (2012) [17] realizaron un ECA multicéntrico sobre la eficacia y seguridad de las válvulas Spiration en 73 pacientes. El ensayo utilizó una intervención simulada como control,

y tuvo un seguimiento cegado de 3 meses más otros 3 meses de fase abierta.

Los resultados globales, para este conjunto de estudios, según las diferentes variables analizadas fueron los siguientes:

- Mortalidad:

En ninguno de los estudios se obtuvieron diferencias significativas. Sin embargo, en dos de los estudios hubo un número considerable de pérdidas (16%), en los que el estatus vital de los pacientes fue incierto. La evaluación GRADE fue de baja calidad.

- Disnea:

Dos estudios utilizaron el cuestionario *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*. Ninane et al. (2012) [17] no observaron diferencias significativas entre grupos, mientras que Sciurba et al. (2010) [16] obtuvieron una mejoría relativa favorable al grupo de intervención de 0,3 puntos (IC 95%: 0,01, 0,5; p=0,04), por debajo del nivel de cambio considerado clínicamente significativo (mayor de un punto). Se concluye mediante el sistema GRADE que la calidad de la evidencia es baja.

- Calidad de vida:

Los tres estudios utilizaron el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Riise et al. [13] realizaron un meta-análisis de efectos fijos sobre esta medida, obteniendo un efecto acumulado favorable al grupo de intervención de -3.96 puntos, sin heterogeneidad significativa (IC 95%: -6,40, -1,53; I^2 = 0%). Este valor se halla en el límite de lo que se considera un efecto clínico significativo (4 puntos). Se concluye que la calidad de la evidencia es baja.

- Test de la marcha de los 6 minutos (TM6M):

Dos ensayos no encontraron diferencias significativas en la distancia recorrida. Sciurba et al. (2010) [16] observaron un mejor rendimiento en el grupo de intervención, con un incremento (mediano) relativo del 5,8% (IC 95%: 0,5, 11,2; p=0,04). Se concluye que la calidad de la evidencia es baja.

- Volumen espirado máximo en el primer segundo (VEMS):

Sciurba et al. (2010) [16] encontraron diferencias significativas favorables al grupo de intervención, con una mejora relativa del 6,8% (IC 95%: 2,1,

11,5; p=0,005), mientras que los otros dos ensayos la diferencia se quedó en el borde de la significación estadística. Se concluye que la calidad de la evidencia es baja.

- Complicaciones:

Sciurba et al. (2010) [16] encontraron a los 3 meses más pacientes que sufrieron algún efecto adverso grave en el grupo de VEB, aunque la diferencia se quedó en el margen de significación (4,2% vs. 0%; p=0,06). Asimismo este grupo mostró más exacerbaciones de la EPOC con hospitalización (7,9% vs. 1,1%; p=0,03) y hemoptisis (5,6% vs. 0%; p=0,02), mientras que no hubo diferencias en el resto de eventos evaluados. Entre los 3 y 12 meses no hubo diferencias significativas. Los dos ensayos restantes no observaron diferencias significativas.

En las 9 series de casos incluidas en Riise et al. (2013) [13], las tasas de efectos adversos graves fue variable: neumotórax (0-12%), neumonía (1–14%), exacerbación aguda de la EPOC (2–17%), y migración de la válvula (2–24%). Otras complicaciones como hemoptisis, disnea y bronquitis ocurrieron en el 2-23% de los casos.

En Sciurba et al. (2010) [16], se observó en un análisis a posteriori un efecto diferencial del tratamiento según el grado de heterogeneidad del enfisema (mayor o menor del 15%); esta se definió como la diferencia en la puntuación cuantitativa obtenida mediante tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) (proporción de píxeles de menos de -910 unidades Hounsfield) entre el lóbulo objetivo y el lóbulo ipsilateral adyacente. El grupo con alta heterogeneidad obtuvo a los 6 y 12 meses un incremento relativo estadísticamente significativo en el VEMS del 10,7% (IC 95%: 3,5, 17,9; p=0,004) y 13,3% (5,7, 20,9; p<0,001) respectivamente, y en el TM6M del 12,4% (IC 95%: 4,8, 20,1; p= 0,002) a los 6 meses. En el grupo de baja heterogeneidad el efecto no resultó significativo.

De la misma forma, la integridad de la fisura interlobular interactuó significativamente con el tratamiento en el caso del VEMS; el grupo con fisura completa mostró incrementos relativos del 16,2% (IC 95%: 8,8, 23,8; p<0,001) y 17,9% (IC 95%: 9,8, 25,9; p<0,001) a los 6 y 12 meses respectivamente, mientras que en el grupo con fisura incompleta el efecto del tratamiento no fue significativo. Herth et al. (2012) [8], en su muestra europea del estudio VENT, obtuvieron resultados muy similares respecto al VEMS, con incrementos relativos en el grupo de fisura completa del 14% (p=0,02) y 17% (p=0,04) a los 6 y 12 meses respectivamente. Este último estudio evaluó también el efecto de conseguir una oclusión lobular completa mediante la correcta

colocación de la válvula; se definió la oclusión lobular como la identificación visual de las válvulas en todos los segmentos aéreos tratados sin que hubiera evidencia de fuga. En el grupo de pacientes con fisura interlobular completa, aquellos en los que se logró una oclusión completa mediante la colocación de las válvulas obtuvieron en el VEMS unos incrementos relativos del 20% (p=0,004) y 26% (p=0,005) a los 6 y 12 meses respectivamente, y del 20% (p=0,03) y 22% (p=0,06) en el TM6M, frente a aquellos en los que no se logró una oclusión completa. En ninguno de los análisis mencionados se obtuvieron efectos significativos sobre la calidad de vida.

Dado que la presencia de fisuras interlobulares completas sugiere la ausencia de ventilación colateral (VC), es decir, el paso de aire desde el lóbulo adyacente al lóbulo objetivo de la intervención, posteriormente Herth et al. [18] realizaron un estudio prospectivo no controlado para evaluar el papel de la VC en la reducción de volumen obtenida mediante la colocación de válvulas, y consecuentemente, en las medidas de resultado finales. Mediante el Chartis Pulmonary Assessment System [20], un catéter broncoscópico que permite medir la ventilación colateral en compartimentos pulmonares aislados, se clasificaron 96 pacientes con enfisema heterogéneo (80 completaron el estudio) en aquellos con (VC+; n=29) o sin (VC-; n=51) ventilación colateral.

Un mes después de serles colocadas las VEB, los pacientes VC- mostraron mejorías significativamente superiores a los VC+ en el VEMS y el TM6M, no así en el SGRQ. Sin embargo, dichas mejorías (16% en el VEMS, 24 metros en el TM6M) se situaron en el límite de la significación clínica para ambas variables (15% en el VEMS, 26 metros en el TM6M), tal como ocurrió en los pacientes con fisura interlobular completa en los ECA comentados. En cuanto a la calidad de vida, al contrario que lo observado en dichos ECA, se observó un aumentó por encima del nivel clínicamente significativo (4 puntos en el SGRQ) en ambos grupos (10 puntos en el VC- y 5 en el VC+). Esta discrepancia en los resultados de calidad de vida frente a los obtenidos en los ECA es difícil de explicar, dados los modestos resultados observados en las variables de rendimiento objetivo; teniendo en cuenta además las limitaciones metodológicas de este estudio (ausencia de grupo control, corto periodo de seguimiento) han de interpretarse con cautela.

III.2.2. Fuga aérea

No se ha encontrado ninguna RS sobre la aplicación de VEB para el tratamiento de las fugas aéreas, como alternativa menos invasiva que el

procedimiento quirúrgico habitual, o para aquellos pacientes en los que este resulte arriesgado. Miller et al. (2012) [15] publicaron una revisión narrativa sobre la efectividad de las VEB en el tratamiento de la fuga aérea persistente, Se revisaron 4 estudios de caso único y 4 series de casos con un total de 58 pacientes (40 de ellos pertenecientes al mismo estudio).

La mayoría de las fugas aéreas fueron de naturaleza postoperatoria, aunque también se observaron otras etiologías: iatrogénica, neumotórax espontáneo, trauma, neumonía, etc. En el 35% de los casos, se había probado otro tratamiento para la fístula broncopleural antes de la colocación de la válvula; en el 73% de los pacientes se utilizaron válvulas Zephyr. En el 92% de los casos se usó un broncoscopio flexible.

La desaparición completa e inmediata de la fuga aérea ocurrió en el 44% de los pacientes. La tasa de éxito en la respuesta al tratamiento incluyendo la resolución o decremento en la cantidad subjetiva de la fuga aérea fue del 85%. Se encontraron un total de 6 efectos adversos (10%).

III.3. Coste-efectividad

No se ha encontrado ninguna evaluación económica o estudio de coste-efectividad. Riise et al. (2013) [13] no identificaron ninguna evaluación económica en su RS. Los autores señalan que todos los costes de la intervención con VEB deben añadirse a los costes de los tratamientos convencionales (agentes farmacológicos, seguimientos a intervalos de 4-6 meses y, en casos seleccionados, oxigenoterapia). Dado que la intensidad de estos tratamientos varía considerablemente entre pacientes, resulta difícil estimar el coste medio para pacientes con EPOC de grado 3/4.

Cada válvula cuesta aproximadamente 1.500 € y cada tratamiento para el enfisema requiere normalmente entre 4 y 6 válvulas por paciente (6.000-9.000 €). En caso de fuga aérea alveolopleural persistente, se emplean entre 3 y 4 por paciente. Hay que añadir los costes adicionales de la atención pre y post-operatoria (rayos X, tomografía computerizada y pruebas de función pulmonar), así como los derivados del tratamiento de las complicaciones potenciales.

Van Brabandt et al. (2009) [14] realizaron una revisión de la literatura sobre el coste-efectividad de las VEB, complementando esta búsqueda con la consulta de páginas web de ETS. No se obtuvo ningún estudio, aunque se menciona el subestudio sobre coste-efectividad del

ensayo VENT, que se creó para recopilar información sobre la utilización de asistencia sanitaria y la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes incluidos, pero que fue paralizado por motivos de costes de ejecución.

En cuanto a datos de costes, se informaron los precios para las diferentes partes de los productos Spiration, que se distribuyen en Bélgica por Olympus Belgium NV:

- IBV-V5, 6 o 7(válvula de 5, 6 o 7 mm en el cartucho): 1.500 € excluidos impuestos.
- IBV-C26 (catéter y cargador para la colocación de las válvulas: 600 € excluidos impuestos.
- IBV-SK (kit de tamaño (micro jeringa, de calibre y hoja de cálculo) para la calibración del catéter balón): 200 € excluidos impuestos.
- B5-2C (catéter balón): 165 € excluidos impuestos.

Con un promedio de 6 válvulas en el estudio de Coxson [3], el coste ascendería a 9.965 € excluidos impuestos o 10.563 € incluidos impuestos.

En relación con los productos Emphasys, distribuidos por RMS en Bélgica, el precio de las diferentes partes son los siguientes:

- Válvula Zephyr: 1.900 € excluidos impuestos.
- Aplicador para colocar el dispositivo: 200 € excluidos impuestos.

El aplicador puede ser utilizado para colocar un máximo de cuatro válvulas. Para cuatro válvulas, el coste ascendería a 7.800 € excluidos impuestos u 8.268 € incluidos impuestos.

Los autores hacen las siguientes consideraciones respecto al análisis de coste-efectividad del tratamiento con VEB:

- Costes incrementales: a) los costes adicionales de la intervención inicial tienen que ser tomados en consideración; b) los costes relacionados con los eventos adversos, aquellos que fueron significativamente más altos, tienen que ser incluidos.
- Beneficios incrementales: a) actualmente, no hay evidencia de ganancia de años de vida; b) actualmente, no hay evidencia de mejora en la calidad de vida medida con un instrumento genérico. Al medir el impacto en la calidad de vida, los investigadores tienen que tener en cuenta el impacto de los eventos adversos y las hospitalizaciones.

IV. Conclusiones

La evidencia procedente de ECA sobre el tratamiento del enfisema avanzado mediante VEB muestra que se trata de una técnica con un perfil de seguridad aceptable, salvo una mayor probabilidad a corto plazo de hemoptisis y exacerbación de la EPOC. Sin embargo, su eficacia es muy modesta cuando se compara con el tratamiento habitual. Aunque se han obtenido diferencias significativas o bordeando el límite de significación estadística en algunas variables, el tamaño de los efectos obtenidos no se considera clínicamente relevante en ningún caso.

Los análisis de subgrupos comentados sugieren que los pacientes con una mayor heterogeneidad del enfisema, una mayor integridad de la fisura interlobular o ausencia de ventilación colateral podrían obtener un mayor beneficio de la técnica. Dado que la aleatorización de los pacientes no se estratificó según estas variables, esta evidencia ha de considerarse de naturaleza observacional. En cualquier caso, aun así las estimaciones obtenidas en las variables con resultados significativos (VEMS y TM6M) son de modesta significación clínica y con amplios intervalos de confianza, y no se ven reflejados en la calidad de vida medida por el SGRQ en los ECA mencionados.

En el caso del tratamiento de las fugas aéreas persistentes, la evidencia obtenida se limita a algunas series de casos y estudios de caso único, por lo que no es posible extraer conclusiones válidas sobre la efectividad de las VEB.

V. Recomendaciones

En base a la evidencia científica disponible, no es posible recomendar en la actualidad el uso generalizado de VEB para el tratamiento del enfisema avanzado o las fugas aéreas persistentes. Se necesitan nuevos estudios controlados que confirmen si determinadas características de los pacientes (grado de heterogeneidad del enfisema, integridad de la fisura interlobular, ausencia de ventilación colateral) se relacionan con una mayor eficacia del tratamiento. En este sentido, se recomienda la posibilidad de desarrollar un registro evaluativo al objeto de proporcionar información adicional y monitorizar su uso y consecuencias.

Contribución de los autores

- *Amado Rivero Santana*. Técnico investigador de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Tenerife, España – Revisión de la literatura y redacción del informe.

- *Jeanette Pérez Ramos.* Técnico investigador de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Tenerife, España – Revisión de la literatura y redacción del informe.

- *Laura García Hernández*. MIR Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Máster en Salud Pública. Tenerife, España – Revisión de la literatura y redacción del informe.

- *Lidia García Pérez*. Técnico investigador de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Tenerife, España – Revisión de la literatura y redacción del informe.

- *Lilisbeth Perestelo Pérez*. Técnico investigador del Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Tenerife, España – Revisión del informe.

- *María Mercedes Guerra Rodríguez*. Documentalista. Colaboradora del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Diseño de las estrategias de búsqueda y búsqueda de la literatura.

- *Pedro Serrano Aguilar*. Jefe del Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Tenerife, España – Revisión del informe.

Revisores externos

- *Antoni Rosell Gratacós. Jefe de Sección de Endoscopia Respiratoria.* Servicio de Neumología, Hospital Universitari de Bellvitge. L´Hospitalet de Llobregat, Cataluña, España.

- *Javier Flandes Aldeyturriaga*. Jefe Asociado del Servicio de Neumología y Jefe de la Unidad de Broncoscopias y Neumología Intervencionista, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Presidente de la Asociación Española de Broncoscopia y Neumología Intervencionista (AEER). Madrid, España.

Declaración de intereses

Los autores del presente informe declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este estudio, e influir en su juicio profesional al respecto. En cuanto a los revisores externos, el Dr. Rosell ha recibido financiación por participar en un ensayo clínico sobre válvulas IBV, llevado a cabo por Spiration-Olympus.

Referencias

1. Rosell A, López-Lisbona R, Cubero N, Obiols C, Rivas F, Dorca J. Endoscopic treatment of persistent alveolar-pleural air leaks with a unidirectional endobronchial valve. Archivos de bronconeumología. 2011 Jul;47(7):371–3.
2. Flandes Aldeyturriaga J. Bronchoscopic lung volume reduction: 7 lessons learned. Archivos de bronconeumología. 2012 Jul;48(7):221–2.
3. Coxson HO, Nasute Fauerbach P V, Storness-Bliss C, Müller NL, Cogswell S, Dillard DH, et al. Computed tomography assessment of lung volume changes after bronchial valve treatment. The European respiratory journal. 2008 Dec;32(6):1443–50.
4. Sterman DH, Mehta AC, Wood DE, Mathur PN, McKenna RJ, Ost DE, et al. A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. Respiration; international review of thoracic diseases. 2010 Jan;79(3):222–33.
5. Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, Gonzalez X, Wood DE. Treatment of heterogeneous emphysema using the spiration IBV valves. Thoracic surgery clinics. 2009 May;19(2):247–53, ix–x.
6. Venuta F, de Giacomo T, Rendina E a, Ciccone AM, Diso D, Perrone A, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. The Annals of thoracic surgery. 2005 Feb;79(2):411–6; discussion 416–7.
7. Wan IYP, Toma TP, Geddes DM, Snell G, Williams T, Venuta F, et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. Chest. 2006 Mar;129(3):518–26.
8. Herth FJF, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon J-M, Ficker JH, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. The European respiratory journal. 2012 Jun;39(6):1334–42.
9. Herranz, M, Atienza G. Válvulas endobronquiales en el tratamiento del enfisema pulmonar grave de distribución heterogénea. Santiago de Compostela: 2009.
10. Travaline JM, McKenna RJ, De Giacomo T, Venuta F, Hazelrigg SR, Boomer M, et al. Treatment of persistent pulmonary air leaks using endobronchial valves. Chest. 2009 Aug;136(2):355–60.

11. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1994 Nov 2;272(17):1367–71.

12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Controlled clinical trials. 1996 Feb;17(1):1–12.

13. Gc R, Bergh C, Dellborg C, Liljegren A, Svanberg T, Thylén A, et al. Region Västra Götaland , HTA-centrum Endobronchial lung volume reduction in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease Endobronchial lung volume reduction in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease [Endobronkiell lungvo. 2013.

14. Van Brabandt H, Neyt M. Endobronchial valves in the treatment of severe pulmonary emphysema . A rapid Health Technology Assessment . 2009.

15. 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.

16. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJF, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. The New England journal of medicine. 2010 Sep 23;363(13):1233–44.

17. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. The European respiratory journal. 2012 Jun;39(6):1319–25.

18. Herth FJF, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis™ to plan endobronchial valve treatment. The European respiratory journal. 2013 Feb;41(2):302–8.

19. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ (Clinical research ed.). 2004 Jun;328(7454):1490.

20. Pulmonx. CHARTIS™ Pulmonary Assessment System Catheter: instructions for use. Redwood: 2011.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda			
Base de datos y plataforma	**Resultados**	**Estrategia**	**Fecha de acceso**
Medline y Premedline	196	((endobronchial AND valv*) OR (intrabronchial AND valv*) OR emphasys[Title/Abstract] OR spiration[Title/Abstract] OR zephyr[Title/Abstract])	7/11/2013
Embase/Elsevier	153	(endobronchial AND valv*) OR (intrabronchial AND valv*) OR zephyr:ab,ti OR emphasys:ab,ti OR spiration:ab,ti	8/11/2013
Cinahl / EbscoHost	34	TI ((endobronchial AND valv*)) OR AB ((endobronchial AND valv*)) OR TI ((intrabronchial AND valv*)) OR AB ((intrabronchial AND valv*)) OR TI Zephyr OR AB Zephyr OR TI emphasys OR AB emphasys OR TI spiration OR AB spiration	9/11/2013
PsycInfo	2	ti(Zephyr) OR ti(emphasys) OR ti(spiration) OR (endobronchial AND valv*) OR (intrabronchial AND valv*) OR ab(Zephyr) OR ab(emphasys) OR ab(spiration)	9/11/2013
CRD, York	4	(zephyr OR emphasys OR spiration) OR (endobronchial AND valv*) OR (intrabronchial AND valv*) OR (EBV AND valv*) OR (IBV AND valv*)	8/11/2013
Cochrane Library Plus	8	(zephyr or emphasys or spiration or (endobronquial next valv*) or (intrabronquial next valv*) OR (endobronchial next valv*) or (intrabronchial next valv*))	8/11/2013