

# Termoplastia bronquial en asma persistente grave no controlada

Paula Cantero Muñoz  
Lucinda Paz Valiñas

CT2022/02

CONSULTAS TÉCNICAS



XUNTA  
DE GALICIA

Consellería de Sanidad, Servicio Gallego de Salud

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en  
Salud

Paula Cantero Muñoz

*Técnica Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t*

Lucinda Paz Valiñas

*Técnica Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t*

DIRECCIÓN AVALIA-T

Maria José Faraldo Vallés

*Jefa de Servicio Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t*

DOCUMENTALISTA

Beatriz Casal Acción

*Documentalista. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t.*

Santiago de Compostela, 2022

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS

Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t

Depósito Legal: C 2010-2022

# Termoplastia bronquial en asma persistente grave no controlada

Paula Cantero Muñoz

Lucinda Paz Valiñas



XUNTA  
DE GALICIA



Para citar este documento:

Cantero Muñoz P, Paz Valiñas L. **Termoplastia bronquial en asma persistente grave no controlada**. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2022. Informe nº.: CT2022/01.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, agradece al **Dr. Francisco Javier Álvarez Gutiérrez**, neumólogo responsable de la Unidad de Asma de Alta Complejidad del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, en representación de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la [Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, avalia-t](#), sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Declaración de intereses: los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflictos de interés en la elaboración de este documento.

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



# INDICE

---

LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
LISTA DE TABLAS .....	11
LISTA DE FIGURAS .....	11
RESUMEN.....	13
SUMMARY.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	25
<b>1 INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>1.1 La patología.....</b>	<b>27</b>
1.1.1 <i>Carga de la enfermedad.....</i>	<i>27</i>
1.1.2 <i>Características de la enfermedad.....</i>	<i>29</i>
1.1.3 <i>Diagnóstico.....</i>	<i>30</i>
1.1.4 <i>Evolución y clasificación de la enfermedad.....</i>	<i>32</i>
1.1.5 <i>Asma grave.....</i>	<i>34</i>
1.1.6 <i>Tratamiento.....</i>	<i>36</i>
<b>1.2 Descripción de la tecnología .....</b>	<b>38</b>
1.2.1 <i>Procedimiento.....</i>	<i>38</i>
1.2.2 <i>Componentes.....</i>	<i>39</i>
1.2.3 <i>Licencias y autorizaciones.....</i>	<i>40</i>
1.2.4 <i>Indicaciones de uso.....</i>	<i>41</i>
1.2.5 <i>Contraindicaciones.....</i>	<i>41</i>
1.2.6 <i>Infraestructura y personal.....</i>	<i>42</i>
<b>2 ALCANCE Y OBJETIVO .....</b>	<b>45</b>
<b>2.1 Alcance .....</b>	<b>45</b>
<b>2.2 Objetivo .....</b>	<b>46</b>
<b>3 MÉTODOS.....</b>	<b>47</b>
<b>3.1 Búsqueda bibliográfica.....</b>	<b>47</b>
<b>3.2 Criterios de la selección de los estudios.....</b>	<b>47</b>
<b>3.3 Evaluación de la calidad y aplicabilidad de la evidencia.....</b>	<b>49</b>
<b>3.4 Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....</b>	<b>50</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>
<b>4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica.....</b>	<b>51</b>
4.1.1 <i>Características de la revisión sistemática.....</i>	<i>52</i>
4.1.2 <i>Características de los estudios primarios incluidos.....</i>	<i>54</i>
4.1.3 <i>Características y recomendaciones de las guías de práctica clínica.....</i>	<i>57</i>
4.1.4 <i>Resultados de los proyectos en marcha.....</i>	<i>58</i>

<b>4.2 Resultados de efectividad .....</b>	<b>61</b>
4.2.1 <i>Control del asma.....</i>	61
4.2.2 <i>Calidad de vida relacionada con la salud.....</i>	66
<b>4.3 Resultados de seguridad .....</b>	<b>67</b>
<b>5 DISCUSIÓN .....</b>	<b>71</b>
<b>5.1 Discusión del método.....</b>	<b>71</b>
5.1.1 <i>Discusión de la búsqueda y de los criterios de selección .....</i>	71
5.1.2 <i>Discusión de la validez de los estudios y limitaciones metodológicas.....</i>	73
<b>5.2 Discusión de los resultados .....</b>	<b>74</b>
5.2.1 <i>Efectividad.....</i>	74
5.2.2 <i>Seguridad .....</i>	78
<b>6 CONCLUSIONES.....</b>	<b>81</b>
<b>7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>83</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>93</b>
<b>ANEXO A. ESCALONES TERAPÉUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA.....</b>	<b>93</b>
<b>ANEXO B. RECOMENDACIONES DE LAS GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA, SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y CONSENSOS DE EXPERTOS. ....</b>	<b>95</b>
<b>ANEXO C. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....</b>	<b>100</b>
1. <b>Bases de datos de Revisiones sistemáticas y ETS: .....</b>	<b>100</b>
2. <b>Guías de práctica clínica:.....</b>	<b>101</b>
Bases de datos de estudios en marcha.....	104
<b>ANEXO D. VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS .....</b>	<b>105</b>
<b>ANEXO E. TABLAS DE EVIDENCIA.....</b>	<b>111</b>
<b>ANEXO F. ARTÍCULOS EXCLUIDOS .....</b>	<b>129</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

- AINE:** *Antiinflamatorio* no esteroideo.
- ACT:** *Asthma Control Test*.
- ACQ:** *Asthma Control Questionnaire*.
- AGNC:** Asma grave no controlada.
- ARLT:** Antagonistas de leucotrienos.
- AQLQ:** *Asthma Quality of Life Questionnaire*.
- AVAC:** Año de vida ajustado por calidad de vida.
- BTS:** *British Thoracic Society*.
- DLCOc:** Capacidad de difusión de monóxido de carbono corregida por hemoglobina.
- ECA:** Ensayo clínico aleatorizado.
- EPR:** *National Asthma Education and Prevention Program*.
- ERS/ATS:** *European Respiratory Society / American Thoracic Society*.
- FEM:** Flujo espiratorio máximo.
- FEV<sub>1</sub>:** Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
- FVC:** Capacidad vital forzada.
- GC:** Glucocorticoide.
- GEMA:** Guía Española para el Manejo del Asma.
- GINA:** *Global Initiative for Asthma*.
- HRB:** Hiperrespuesta bronquial.
- IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- IMC:** Índice de masa corporal.
- INR:** *International Normalized Ratio*.
- MAUDE:** *Manufacturer and User Device Facility Experience*.
- LABA:** Agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción prolongada.
- LAMA:** Anticolinérgicos de acción larga.
- LIN:** Límite inferior de la normalidad.
- OCS:** Corticosteroides orales.
- RF:** Radiofrecuencia.
- SABA:** Agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta.
- SEPAR:** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.
- TB:** Termoplastia bronquial.
- TCL:** Capacidad pulmonar total.



## LISTA DE TABLAS

---

Tabla 1: Fenotipos de asma.....	29
Tabla 2: Clasificación de la gravedad y control del asma en adultos.....	34
Tabla 3: Fenotipos de asma grave.....	36
Tabla 4: Tratamiento del asma grave.....	37
Tabla 5: Pregunta de investigación (PICOD).....	45
Tabla 6: Criterios de inclusión y exclusión.....	48
Tabla 7: Evidencia incluida en la revisión NICE.....	53
Tabla 8: Características generales de los pacientes (I).....	54
Tabla 9: Características basales de los pacientes (II).....	55
Tabla 10: Características generales de los estudios incluidos.....	56
Tabla 11: Principales características de los estudios de investigación en marcha.....	59
Tabla 12: Respuesta al tratamiento: control de los síntomas.....	63
Tabla 13: Respuesta al tratamiento: exacerbaciones graves.....	64
Tabla 14: Respuesta al tratamiento: función pulmonar.....	65
Tabla 15: Resultados de calidad de vida.....	66
Tabla 16: Efectos adversos asociados a la termoplastia bronquial.....	68
Tabla 17: Notificaciones de seguridad en la base de datos MAUDE.....	70

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1: Procedimiento de termoplastia bronquial.....	39
Figura 2: Componentes del sistema Alair™.....	40
Figura 3: Diagrama de flujo de los estudios seleccionados.....	52



## RESUMEN

---

**Introducción:** el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que representa un grave problema de salud pública a nivel mundial debido a su elevada prevalencia y utilización de recursos sanitarios. Supone para pacientes, familiares y sistemas sanitarios una carga sustancial de morbilidad, pérdida de calidad de vida y un alto coste socioeconómico y de consumo de recursos.

El abordaje terapéutico es principalmente farmacológico, con el que la mayoría de los pacientes consiguen un buen control de la enfermedad. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes que no responden al tratamiento en los que persiste un mal control que provoca constantes visitas a urgencias, ingresos hospitalarios e importantes limitaciones en la calidad de vida, siendo muy limitadas las alternativas terapéuticas adicionales existentes. La termoplastia bronquial (TB) es un procedimiento de ablación por radiofrecuencia (RF) de las vías respiratorias mínimamente invasivo que trata de reducir el exceso y contractilidad del músculo liso bronquial. Su objetivo es mejorar el control de la enfermedad y la calidad de vida (reducción de la sintomatología, frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y de la necesidad de tratamiento farmacológico adicional). El tratamiento completo se realiza en tres sesiones programadas, de forma ambulatoria, bajo sedación profunda o anestesia general, y se propone como tratamiento adyuvante del último escalón terapéutico en el tratamiento del asma persistente grave no controlada.

**Objetivo:** evaluar la seguridad y efectividad de la técnica de termoplastia bronquial a corto y largo plazo en pacientes adultos con asma grave persistente que no responden al tratamiento farmacológico habitual (triple terapia inhalada y tratamiento adicional dirigido según fenotipo).

**Método:** se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica sin restricción temporal hasta junio de 2022, en bases de datos especializadas en informes de ETS, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica (*Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases: Health Technology Assessment, HTA; International HTA database, Cochrane Library, POP database (EUnetHTA), NICE, CATDH, KCE, SIGN y Tripdatabase*), bases de datos generales [*Medline, EMBASE, Cochrane Library (CENTRAL)*] y proyectos de investigación en marcha (*ClinicalTrials.gov y EU Clinical Trials Registry*). Se diseñó una estrategia de búsqueda específica utilizando términos Mesh y diferentes combinaciones de términos libres y se realizaron actualizaciones mensuales de dichas búsquedas. Para completar el proceso y localizar otra

información relevante, se realizaron búsquedas específicas en metabuscadores y páginas *webs* de sociedades y organizaciones científicas nacionales e internacionales, así como una búsqueda manual a partir de la revisión de la bibliografía citada en los estudios incluidos. La selección de los estudios fue realizada por pares de manera independiente y ciega, conforme a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos en el protocolo del estudio. La extracción de los datos de los estudios que cumplieron los criterios de inclusión se realizó siguiendo una metodología sistemática, volcando dichos datos en tablas de evidencia predefinidas y diseñadas específicamente para cubrir los aspectos relevantes de los estudios. La síntesis de la evidencia se realizó de forma narrativa con tabulación de resultados.

**Resultados:** la búsqueda bibliográfica recuperó 14 informes de evaluación (ETS) y 77 revisiones sistemáticas, de las cuales se seleccionó un documento de evaluación realizado por NICE en 2018 y se procedió a su actualización. La actualización de NICE aportó 98 estudios originales, de los cuales 9 cumplieron los criterios de selección y fueron incluidos en esta revisión. Además, se localizaron 67 guías de práctica clínica (GPC) y otros documentos de consenso de expertos, incluyendo 5 GPC y 4 *Position Statement* como evidencia adicional.

El documento elaborado por NICE incluyó a 779 pacientes adultos con asma moderada-grave procedentes de 13 estudios: 2 revisiones sistemáticas con metanálisis [una con resultados a 12 meses y metanálisis de 3 ECA (AIR, RISA y AIR2) y otra con seguimiento a 5 años y metanálisis de 6 estudios (los 3 ECA anteriores y 3 extensiones a 5 años del brazo intervención (TB) de los mismos ECA]; 1 ECA con resultados a 5 años de AIR; 3 series de casos extensiones a 5 años de AIR2; 1 estudio comparativo; 1 registro; 1 serie de casos y 5 estudios de un solo caso para valorar seguridad.

Los 9 estudios primarios procedentes de la actualización de NICE consistieron en 2 estudios comparativos no aleatorios, 2 registros y 5 estudios observacionales. La mayoría se realizaron en Europa y Australia y la calidad metodológica fue moderada-alta (bajo riesgo de sesgo según la escala Robins-I y puntuaciones 15-16 sobre 20 en la escala IHE). En total incluyeron a 872 pacientes adultos, 769 tratados con TB y 103 controles; un estudio realizó un seguimiento a largo plazo (>10 años), otro a 5 años y en el resto osciló entre 1 y 2 años. Se registraron 131 pérdidas en total y en todos los casos se utilizó el sistema de TB Alair®.

Se incluyeron 5 guías de práctica clínica realizadas entre 2019 y 2022, todas consistentes entre sí, de buena calidad metodológica y que emitieron recomendaciones basadas en un nivel de calidad de evidencia bajo (nivel B) debido a la escasa evidencia disponible y a las incertidumbres existentes sobre la estimación del efecto. De forma general, consideran la TB como una alternativa para el tratamiento de pacientes adultos con asma grave que persiste mal controlada a pesar de la triple terapia farmacológica optimizada (AGNC). Es decir, incluye pacientes con asma grave que no responden a la terapia adicional con macrólidos (asma asociada a fenotipo noT2), o no han obtenido una buena respuesta con la terapia biológica (anticuerpos monoclonales anti-IgE, anti-IL5, anti-IL4 para el fenotipo T2). Se aconseja que el procedimiento se realice en centros con alta experiencia y se sugiere limitar su uso en el contexto de un registro o estudio de investigación. Además, se remarca la complejidad e incertidumbres en la selección de los pacientes y la importancia de mejorar los criterios de selección, la capacitación específica del personal, la curva de aprendizaje, el enfoque multidisciplinar y la necesidad de investigación adicional del balance riesgo-beneficio en el largo plazo, entre otros.

En términos de efectividad, las variables analizadas fueron el control del asma que incluye el control de síntomas, la frecuencia de exacerbaciones graves y los cambios en la función pulmonar, y la calidad de vida. Estos datos procedieron del seguimiento a corto plazo de 329 pacientes incluidos en 6 estudios observacionales y del seguimiento a medio y largo plazo (5-10 años) de los pacientes intervenidos en el estudio post-autorización PAS2 (n=279) y de un subgrupo de pacientes reclutados en los ensayos AIR, RISA y AIR-2 (n=192). En términos generales, los datos analizados indicaron que tanto los pacientes tratados con TB como los controles mejoraron el control de síntomas, siendo esta mejora mínimamente relevante desde el punto de vista clínico, pero no estadísticamente significativa. Comparado con el tratamiento convencional, la TB redujo en mayor medida la proporción de exacerbaciones graves cuyo efecto parece mantenerse a largo plazo, mostró una efectividad similar en términos de reducción del número de exacerbaciones graves y no produjo cambios significativos en la función pulmonar (FEV<sub>1</sub> pre o post-broncodilatador). En términos de calidad de vida, la TB se asocia con mejoras estadísticamente significativas, pero no clínicamente relevantes y con una mayor reducción del número de días de absentismo laboral y/o escolar.

En términos de seguridad, los efectos adversos más frecuentes fueron la irritación de las vías respiratorias, el empeoramiento del asma y la infección del tracto respiratorio inferior, la mayoría de carácter moderado, producidos al día siguiente de la sesión de TB y que se resolvían en una semana. En el corto plazo, la TB se asoció con una mayor frecuencia de eventos respiratorios graves que necesitaron hospitalización o visita a urgencias, pero estas diferencias desaparecieron con el tiempo (12 meses). Durante la fase de tratamiento (3 primeros meses), la TB se asoció con mayor frecuencia de efectos respiratorios graves, mayor riesgo de hospitalización y prolongación de la estancia hospitalaria comparado con el tratamiento convencional. Al final del primer año estas diferencias desaparecen y en ambos grupos se observaron reducciones en el riesgo de hospitalización y visitas a urgencias. A medio (1-5 años) y largo (5-10 año) plazo, se mantienen constantes la frecuencia de eventos respiratorios, las visitas a urgencias y la hospitalización por eventos respiratorios.

**Discusión:** la TB es una opción de tratamiento no farmacológico para el asma grave que persiste mal controlada a pesar de existir una adecuada adherencia al máximo tratamiento farmacológico y de controlar los factores y comorbilidades que contribuyen al mal control de la enfermedad, que ha sido aprobada en base a los resultados de un pequeño número de ensayos clínicos aleatorios, en los que se han identificado ciertas limitaciones metodológicas. En términos generales y teniendo en cuenta la necesidad terapéutica descubierta de estos pacientes, la literatura sugiere que la TB puede ser moderadamente beneficiosa en algunos pacientes con asma persistente grave no controlada y que podría reducir la utilización de recursos sanitarios asociados especialmente a los ingresos hospitalarios o visitas a urgencias. Sin embargo, persisten incertidumbres sobre la estimación del efecto, se destaca la importancia de mejorar los criterios de selección de los pacientes y no se recomienda su uso clínico generalizado. Debido al carácter observacional de la mayoría de los estudios incluidos en esta actualización, que por las limitaciones inherentes a su diseño no son adecuados para confirmar hipótesis, al escaso tamaño de muestra y seguimiento, a la ausencia de grupo de comparación y al riesgo de sesgo, la fuerza de las recomendaciones se ve reducida y no dispone de la potencia suficiente para solventar las incertidumbres señaladas en investigaciones previas.

## Conclusiones:

- El procedimiento de TB muestra un perfil de seguridad y efectividad aceptables, aunque persisten incertidumbres sobre la estimación del efecto y la necesidad de mejorar los criterios de selección de los pacientes, aspecto clave para su utilización.
- En términos generales, el riesgo de eventos adversos asociados a la TB es mayor durante las primeras semanas post-intervención y el beneficio se observa meses después y se mantiene constante en el tiempo (entre 5 y 10 años).
- En el corto plazo, la TB se asocia con mayor frecuencia de eventos respiratorios que requieren hospitalización o visitas a urgencias, aunque estas diferencias desaparecen con el tiempo. La mayoría de las complicaciones son de carácter moderado, se producen durante la fase de tratamiento y desaparecen en pocos días. Al final del primer año se observa una reducción de los ingresos hospitalarios y de las visitas a urgencias, que se mantienen constantes a medio y largo plazo. En términos de eficacia, la TB muestra una efectividad similar al tratamiento convencional en términos de control de síntomas (mejora clínica mínimamente importante), de reducción del número de crisis asmáticas (exacerbaciones) por paciente y de calidad de vida (sin diferencias significativas o relevancia clínica), y no produce ningún cambio significativo en la función pulmonar.
- La evidencia recomienda que este procedimiento se realice en centros con unidades de asma grave, especializados en el manejo de pacientes con asma grave, y por profesionales con alta experiencia en procedimientos de broncoscopia específicamente capacitados, únicamente en pacientes con fenotipo de asma grave no controlada, no subsidiarios de tratamiento con fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales) o en los que estos han fracasado.
- Es imprescindible formación y entrenamiento previos, ya que la técnica requiere una elevada curva de aprendizaje.



## SUMMARY

---

**Introduction:** Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways that represents a serious public health problem worldwide due to its high prevalence and use of health care resources, which represents for patients, families and health care systems a substantial burden of morbidity, loss of quality of life and a high socio-economic cost and consumption of resources. The therapeutic approach is mainly pharmacological, with most patients achieving good control of the disease. However, there is a percentage who do not respond to treatment, with persistent poor control leading to constant emergency room visits, hospital admissions and significant limitations in quality of life, with very limited additional therapeutic alternatives available. Bronchial thermoplasty (BT) is a minimally invasive radiofrequency (RF) airway ablation procedure aimed at reducing bronchial smooth muscle excess and contractility. It aims to improve disease control and quality of life (reduction of symptomatology, frequency and severity of exacerbations and the need for additional pharmacological treatment). The treatment is performed in three scheduled sessions, on an outpatient basis, under deep sedation or general anaesthesia, and is proposed as an adjuvant treatment of the severe uncontrolled persistent asthma.

**Aim:** to evaluate the safety and effectiveness of the bronchial thermoplasty technique in the short and long term in adult patients with severe persistent asthma who do not respond to the usual treatment (triple inhaled therapy and additional phenotype-targeted treatment).

**Methods:** a systematic review of the scientific literature was carried out without time restriction until June 2022, in databases specialised in HTA reports, systematic reviews and clinical practice guidelines (*Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases: Health Technology Assessment, HTA; International HTA database, Cochrane Library, POP database (EUnetHTA), NICE, CATDH, KCE, SIGN y Tripdatabase*), general databases [*Medline, EMBASE, Cochrane Library (CENTRAL)*] and research projects underway (*ClinicalTrials.gov* and *EU Clinical Trials Registry*). A specific search strategy was designed using Mesh terms and different combinations of free terms and monthly updates of these searches. To complete the process and locate other relevant information, specific searches were conducted in meta-search engines and websites of national and international scientific societies and organisations, as well as a manual search based on a review of the literature cited in the included studies. The selection of studies was performed by independent, blinded peer review,

according to the inclusion and exclusion criteria previously established in the study protocol. Data extraction from the studies that met the inclusion criteria was performed following a systematic methodology, with the data being entered into predefined evidence tables specifically designed to cover the relevant aspects of the studies. The synthesis of the evidence was done in a narrative form with tabulation of results.

**Results:** The literature search retrieved 14 HTA reports and 77 systematic reviews. One HTA document conducted by NICE in 2018 was selected and updated. The update provided 98 original studies, of which 9 met the selection criteria and were included in this review. In addition, 67 clinical practice guidelines (CPGs) and other expert consensus documents were located, including 5 CPGs and 4 position statements as additional evidence.

The NICE document included 779 adult patients with moderate-severe asthma from 13 studies: 2 systematic reviews with meta-analyses [one with 12-month outcomes and meta-analyses of 3 RCTs (AIR, RISA and AIR2) and one with 5-year follow-up and meta-analyses of 6 studies (the above 3 RCTs and three 5-year extensions of the intervention arm (BT) series of the same RCTs)]; 1 RCT with 5-year outcomes of AIR; 3 case series 5-year extensions of AIR2; 1 comparative study; 1 registry; 1 case series and 5 single-case studies to assess safety.

The 9 primary studies from the NICE update consisted of 2 non-randomised comparative studies, 2 registries and 5 observational studies. Most were conducted in Europe and Australia and the methodological quality was moderate-high (low risk of bias according to the Robins-I scale and 15-16 scores on the IHE scale). They included 872 adult patients, 769 treated with BT and 103 controls; only one had long-term follow-up (>10 years) and the rest ranged from 1 to 2 years. One hundred and thirty one missed cases were recorded and the Alair BT system was used in all cases.

Five clinical practice guidelines were included published between 2019 and 2020. All of them were consistent, of good methodological quality and issued recommendations based on a low quality of evidence level (level B) due to the limited evidence available and the uncertainties on the estimation of the effect. They consider that BT could be an alternative for the treatment of adult patients with severe asthma that persists poorly controlled despite optimized triple drug therapy (AGNC). That is, it includes patients with severe asthma who do not respond to additional therapy with macrolides (asthma associated with non-T2 phenotype), or

who have not obtained a good response to biological therapy (anti-IgE, anti-IL5, anti-IL4 monoclonal antibodies) for the T2 phenotype). They recommend that the procedure be performed in highly experienced centres and suggest limiting its use in the context of a registry or research study, highlight the complexity and uncertainties in patient selection and the importance of improving selection criteria, specific staff training, the learning curve, the multidisciplinary approach and the need for further research on the long-term risk-benefit balance, among others.

In terms of efficacy, the variables analysed were asthma control including symptom control, frequency of severe exacerbations and changes in lung function, and quality of life. Effectiveness data were derived from short-term follow-up of 329 patients included in 6 observational studies without a comparison group and from medium- and long-term follow-up (5-10 years) of patients included in PAS2 study (n=279) and of a subgroup of patients enrolled in the AIR, RISA and AIR-2 trials (n=192). Overall, the data analysed indicate that both BT-treated patients and controls improve symptom control, with the improvement being minimally relevant from the clinical point of view, although the difference between the two was not significant. Compared to conventional treatment, BT reduces to a greater extent the proportion of severe exacerbations whose effect seems to be sustained in the long term, shows similar efficacy in terms of reduction in the number of severe exacerbations and does not produce significant changes in lung function (FEV<sub>1</sub> pre- or post-bronchodilator). In terms of quality of life, BT is associated with statistically significant, but not clinically relevant improvements and with a greater reduction in the number of days of absenteeism from work and/or school.

In terms of safety, the most frequent adverse effects were airway irritation, worsening of asthma and lower respiratory tract infection, most of them mild, occurring the day after the BT session and resolving within one week. In the short term evolution, BT was associated with higher frequency of serious respiratory events that required hospitalization or emergency visits, but these differences disappeared over the time (12 months). During the treatment phase (first 3 months), BT was associated with a higher frequency of severe respiratory effects, higher risk of hospitalisation and longer hospital stay compared to conventional treatment. At the end of the first year these differences disappeared and reductions in the risk of hospitalisation and emergency room visits were observed in both groups. In the medium term (1-5 years) and long term (5-10 years), the frequency of respiratory

events, emergency room visits and hospitalisation for respiratory events remain constant.

**Discussion:** BT is a non-pharmacological treatment option for severe asthma that remains uncontrolled despite optimal adherence to pharmacological treatment and control of factors and comorbidities contributing to poor disease control, which has been approved based on the results of a small number of randomised clinical trials, in which certain methodological limitations have been identified. In general terms and taking into account the identified therapeutic need of these patients, the literature suggests that BT may be moderately beneficial in some patients with severe uncontrolled persistent asthma and that it could reduce the use of health care resources associated especially with hospital admissions or emergency room visits, although uncertainties remain about the estimated effect, highlighting the importance of improving patient selection criteria and not recommending its widespread clinical use. Due to the observational nature of most of the studies included in this update, which due to inherent design limitations are not suitable for confirming hypotheses, the small sample size and follow-up, the absence of a comparison group and the risk of bias, the strength of the recommendations is reduced and is not sufficiently powerful to overcome the uncertainties identified in previous research.

### **Conclusions:**

- The BT procedure has an acceptable safety and effectiveness profile, although uncertainties remain about the estimation of effect and the need to improve patient selection criteria, which is key to its use.
- Overall, the risk of adverse events associated with BT is greater during the first weeks after the intervention and the benefit is observed months later and remains constant over time (between 5 and 10 years).
- In the short term evolution, TB is associated with a higher frequency of respiratory events requiring hospitalization or emergency visits, although these differences disappear over time. Most of the complications are of a moderate nature, occur during the treatment phase and disappear within a few days. At the end of the first year, a reduction in hospital admissions and emergency visits was observed, which remained constant in the medium and long term follow up. BT shows similar effectiveness to conventional treatment in terms of symptom control (minimally important clinical improvement), REDUCTION in the number of

exacerbations per patient and quality of life (no significant differences or clinical relevance), and does not produce any significant change in lung function.

- It is recommended that this procedure be performed in centres with severe asthma units, specialised in the management of patients with severe asthma and by professionals with extensive experience in specifically trained bronchoscopy procedures, only in patients with uncontrolled severe asthma phenotype not requiring treatment with biologic drugs (monoclonal antibodies) or in which these have failed.
- Prior education and training is required, as well as a learning curve.



## JUSTIFICACIÓN

---

El asma es una enfermedad crónica que supone una carga sustancial para los pacientes, familiares y sistemas sanitarios, y representa un problema de salud a nivel mundial. Con el tratamiento farmacológico estándar la mayoría de los pacientes alcanzan un buen control de la enfermedad y consiguen llevar una vida normal. Sin embargo, existen pacientes (5%-10%) que, a pesar de haber identificado y controlado los factores que pueden contribuir al mal control de la enfermedad y de existir una buena adhesión y optimización terapéutica, siguen sin responder al tratamiento y su enfermedad persiste mal controlada (1, 2). Esto provoca constantes visitas a urgencias, ingresos hospitalarios, importantes limitaciones en la calidad de vida y consumo de recursos, siendo muy limitadas las alternativas terapéuticas adicionales existentes.

La termoplastia bronquial (TB) es un procedimiento de ablación de las vías respiratorias que trata de reducir el exceso y contractilidad del músculo liso bronquial y con ello la sintomatología, frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y la necesidad de tratamiento farmacológico adicional. El objetivo final es mejorar el control de la enfermedad y la calidad de vida. El procedimiento consiste en la aplicación de calor generado por radiofrecuencia (RF), a través de un catéter que se introduce en el árbol bronquial por medio de un broncoscopio estándar. El tratamiento completo se realiza en tres sesiones bajo sedación moderada-profunda o anestesia general, y se propone como adyuvante del tratamiento farmacológico del asma persistente grave no controlada (AGNC).

Este informe de evaluación se realiza a petición de la Subdirección de Planificación Sanitaria y Aseguramiento, como propuesta de incorporación de nuevas técnicas a la Cartera de Servicios del Sergas, a solicitud de la EOXI de Lugo, y se propone como tratamiento complementario del asma persistente grave en pacientes adultos cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con el tratamiento farmacológico convencional (triple terapia inhalada y tratamiento adicional dirigido según fenotipo).



# 1 INTRODUCCIÓN

---

## 1.1 La patología

El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible ya sea espontáneamente o por la acción medicamentosa (CIE-10: J45).

### 1.1.1 Carga de la enfermedad

El asma es un importante problema de salud pública a nivel mundial debido a su alta prevalencia y al elevado coste de la atención médica y del consumo de recursos sanitarios (3-5). Supone para los pacientes, familiares/cuidadores y sistemas sanitarios una carga sustancial de morbilidad (pérdida persistente de la función pulmonar, exacerbaciones, comorbilidades, efectos adversos del tratamiento farmacológico a corto y largo plazo), que reduce la calidad de vida y genera un alto coste socio-económico en términos de absentismo laboral y escolar y de consumo de recursos (medicación, atención de urgencia, hospitalización, consultas médicas, etc.) (3, 6). El asma representa la segunda enfermedad respiratoria crónica más prevalente del mundo (7). Se estima que en 2019 afectó a 262 millones de personas y causó 461 000 muertes, mostrando una amplia variación entre la edad, los grupos económicos, los continentes y las regiones (5, 7).

Aproximadamente, cerca de 339 millones de personas en el mundo tienen asma, y se estima que en Europa afecta a unos 30 millones (<45 años). En 2017, según datos de la Encuesta Nacional de Salud, el 4.7% de la población adulta española mayor de 15 años presentaba un diagnóstico de asma, destacando Galicia (8.98%), Cantabria (6.90%) y Melilla (6.85%) como las comunidades autónomas más afectadas. La prevalencia del asma grave varía entre países, aunque en términos globales se ha estimado que corresponde al 5-10% de la población total asmática (8, 9).

En términos de morbi-mortalidad, el asma representa la segunda causa de morbi-mortalidad específica por enfermedad respiratoria crónica. Según estimaciones de la OMS, en 2016 provocó la pérdida de 23.7 millones de años de vida ajustados por discapacidad y 420 000 fallecimientos (1, 7, 10).

En términos económicos, es una enfermedad que genera un gran impacto en el consumo de recursos siendo los costes relacionados muy elevados (4). Un estudio realizado en 2009 para conocer el consumo de recursos y costes en el paciente

asmático en España (AsmaCost), determinó que los costes del asma en nuestro medio representan el 2% del gasto sanitario total, donde el 70% derivan de las consecuencias del mal control de la enfermedad (11). Recientemente se ha estimado que el impacto económico del asma grave en España era de 8 554 € por paciente/año (euros de 2018). Esta estimación se ha realizado desde la perspectiva social española, teniendo en cuenta los costes sanitarios directos (utilización de recursos sanitarios en la fase estable y durante las exacerbaciones graves) e indirectos (pérdida de productividad laboral) y aplicando un horizonte temporal de 12 meses. Este estudio incluyó 303 pacientes con asma grave procedentes de 20 hospitales españoles de 19 CC.AA. El 67% eran mujeres, de 54 años de edad media, el 25% presentaba un buen control del asma y el 68% tenía un mal control. El coste medio directo se estimó en 7 472 € por paciente/año (6 578-8 612 €), el coste medio indirecto en 1 081 € por paciente/año (7 411-10 199 €) y el coste medio por exacerbación en 1 410 € por paciente/año (12). Sobre un subgrupo de estos pacientes realizaron una evaluación económica para determinar el impacto específico de las exacerbaciones graves y desde la perspectiva del SNS. Incluyeron 134 pacientes (249 exacerbaciones) y solo consideraron los costes directos asociados al manejo de las exacerbaciones. Obtuvieron un coste medio directo por exacerbación de 758.7 € (556.8-1011.1), representando las admisiones hospitalarias el 82% del coste. Sin embargo, si solo se consideran los episodios que requieren hospitalización, el coste medio aumenta a 4 997 € por exacerbación (13). El coste incremental de la enfermedad aumenta con la gravedad clínica alcanzando su máximo en el asma persistente grave, de forma que los pacientes con asma grave suponen más de la mitad del gasto total de la enfermedad. Para el asma persistente grave (población adulta) el coste incremental anual en España fue de 11 700€ (costes sanitarios directos) y de 3 400€ (costes no sanitarios indirectos) (euros de 2013) (14). Finalmente, un informe de ETS (evaluación de tecnologías sanitarias) realizado por AETSA en 2015 en el marco de actividades de la RedETS concluye que la TB es una alternativa eficiente, con ratios de coste-efectividad por debajo de los umbrales de decisión de coste por AVAC habituales (año de vida ajustado por calidad). Indican que la inclusión de la técnica requeriría importantes costes el primer año de tratamiento, que parece ofrecer ahorros a medio y largo plazo, siendo clave para su utilización la selección de los pacientes (15).

### 1.1.2 Características de la enfermedad

El asma es una enfermedad condicionada por factores genéticos, ambientales y ocupacionales, que cursa con respiración sibilante, falta de aire, opresión en el pecho y tos durante la noche o madrugada, que varían con el tiempo en su aparición, frecuencia e intensidad. Es una enfermedad heterogénea con diferentes procesos fisiopatológicos subyacentes que pueden compartir características clínicas similares. Se han identificado diversos fenotipos clínicos como el alérgico, el de inicio tardío (edad adulta), con limitación persistente de flujo de aire o el relacionado con la obesidad (tabla 1), que se encuentran entre los más comunes (3, 6, 16, 17).

**Tabla 1: Fenotipos de asma**

Clínico o fisiológico	Relacionado con desencadenantes	Inflamatorios
✓ Asma grave	✓ Asma alérgica	✓ Asma eosinofílica
✓ Asma con exacerbaciones grave	✓ Asma inducida por AINE	✓ Asma neutrofílica
✓ Asma refractaria al tratamiento	✓ Asma inducida por menstruación	✓ Asma paucigranulocítica
✓ Asma de inicio precoz	✓ Asma inducida por ejercicio	
✓ Asma de inicio tardío		
✓ Asma con limitación persistente al flujo aéreo		
✓ Asma y obesidad		

**Abreviaturas:** AINE: antiinflamatorio no esteroideo. **Fuente:** tomado de la guía española del manejo de asma (GEMA, 2017).

Los pacientes con asma pueden presentar remodelación de las vías respiratorias que incluye: engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco, que se asocia con una pérdida progresiva de la función pulmonar. Algunos de estos procesos se relacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden conducir a una obstrucción bronquial irreversible. El desenlace final es el estrechamiento de la vía aérea y origen de la mayoría de los síntomas. Esta limitación al flujo aéreo y los síntomas que desencadena pueden resolverse de forma espontánea o en respuesta a la medicación (reversibilidad) e incluso permanecer ausentes durante algún tiempo en un paciente determinado. Los mecanismos que contribuyen a la obstrucción de la vía aérea incluyen (6):

- **Contracción del músculo liso bronquial:** ocurre como respuesta a múltiples mediadores y neurotransmisores con efecto broncoconstrictor y constituye el principal mecanismo de estrechamiento de las vías respiratorias.

- **Edema de la vía respiratoria:** debido al exudado microvascular en respuesta a mediadores inflamatorios. Es especialmente importante durante las exacerbaciones agudas.
- **Hipersecreción de moco:** por aumento del número de células calciformes en el epitelio y aumento del tamaño de las glándulas submucosas. Puede producir tapón de moco, que se asocia con la gravedad del asma.
- **Cambios estructurales de la vía respiratoria:** fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y aumento de circulación en los vasos sanguíneos de la pared bronquial.

La hiperrespuesta bronquial (HRB) es un elemento característico del asma. Provoca un estrechamiento de las vías respiratorias en respuesta a estímulos que son inocuos para las personas sin asma. Está relacionada con la inflamación y la reparación de las vías respiratorias y es reversible parcialmente o totalmente con el tratamiento. Otra característica importante del asma es la variabilidad, definida como la variación o fluctuación de los síntomas y de la función pulmonar en el tiempo, incluso en un mismo día, más allá de los cambios fisiológicos circadianos (6).

### 1.1.3 Diagnóstico

El asma se define clínicamente como la combinación de una variación excesiva de la función pulmonar (“limitación variable del flujo de aire”) y la presencia de síntomas respiratorios que varían con el tiempo y que pueden estar presentes o ausentes en cualquier momento. El diagnóstico se basa en la historia clínica, examen físico del paciente (antecedentes y/o presencia de síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, tos y opresión torácica) y evaluación de la función pulmonar que demuestre de forma objetiva la presencia de una alteración funcional compatible (18).

La medida de la función pulmonar proporciona una evaluación de la gravedad de la limitación del flujo de aire, siendo la espirometría la prueba diagnóstica de primera elección (6). La espirometría es una prueba fisiológica no invasiva que mide el volumen máximo de aire inspirado y espirado con el máximo esfuerzo (19). Permite detectar la limitación del flujo de aire, el grado de limitación del flujo de aire en comparación con flujo de aire normal previsto y permite demostrar si la limitación del flujo de aire es total o parcialmente reversible (cuando se realiza antes y después de la administración de broncodilatadores) (18). Los principales parámetros para determinar son (6):

- la capacidad vital forzada (FVC): volumen total de aire exhalado durante una espiración forzada y completa (la capacidad vital es el volumen total de aire que se puede exhalar lo más rápido posible).
- el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>): volumen de aire exhalado en el primer segundo bajo fuerza después de una inhalación máxima.

Las principales alteraciones funcionales del asma son la obstrucción del flujo aéreo, la reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial (3, 6, 18):

- la obstrucción se define como un cociente FEV<sub>1</sub>/FVC, por debajo del límite inferior de los valores de referencia [límite inferior de la normalidad (LIN): - 1.64]. Un FEV<sub>1</sub> reducido confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones.
- la reversibilidad se puede identificar a través de la prueba de broncodilatación, que consiste en administrar 4 inhalaciones sucesivas de salbutamol y realizar una espirometría a los 10-15 minutos. La respuesta es positiva (broncodilatación significativa) si se produce un aumento del FEV<sub>1</sub> (o FVC)  $\geq 12\%$  y  $\geq 200$  ml respecto del valor basal. Un criterio de broncodilatación alternativo es un aumento del flujo espiratorio máximo (PEF)  $> 20\%$ . La reversibilidad también se puede identificar por una mejoría del FEV<sub>1</sub> o del PEF tras 2 semanas de tratamiento con glucocorticoides sistémicos.
- la variabilidad o fluctuación excesiva de la función pulmonar a lo largo del tiempo. El índice de variabilidad diaria más recomendado es la amplitud del PEF, registrado previamente a la medicación con respecto al promedio diario durante un mínimo de 1-2 semanas. Una variabilidad del PEF  $\geq 20\%$  es diagnóstica de asma.
- la hiperrespuesta bronquial (HRB) que define el estrechamiento excesivo de la luz bronquial ante estímulos físicos o químicos. Para su evaluación se realiza la prueba de provocación bronquial inespecífica. En el análisis de la HRB se determina la dosis o concentración que produce una reducción del 20% en el FEV<sub>1</sub> con respecto al valor pos diluyente.

La evaluación de la capacidad de respuesta de las vías respiratorias a los factores que pueden causar síntomas de asma, la evaluación de la inflamación de las vías respiratorias y la medición del estado alérgico pueden facilitar el diagnóstico y el tratamiento de las personas con asma (3).

### 1.1.4 Evolución y clasificación de la enfermedad

Para describir el curso de la enfermedad se tienen en cuenta tres características: la gravedad del asma, el grado de control y las exacerbaciones (1, 3, 6, 16, 20):

1. La gravedad describe la dificultad de controlar el asma y se determina en función de las necesidades mínimas de tratamiento de mantenimiento que se requiere para controlar los síntomas y exacerbaciones. Implica tanto la intensidad del proceso, como la respuesta al tratamiento. Generalmente se evalúa cuando el paciente está siendo tratado y se clasifica en función del nivel de tratamiento requerido para controlar los síntomas y exacerbaciones: asma intermitente (buen control con el primer escalón terapéutico), persistente leve - moderada (buen control con escalones intermedios) o persistente grave (último escalón) (tabla 2).
2. El control del asma es el grado en el que las manifestaciones de la enfermedad se han reducido o eliminado con el tratamiento aplicado y se cumplen los objetivos del tratamiento. Refleja una buena medida de la idoneidad del tratamiento. Se evalúa teniendo en cuenta diferentes criterios como la presencia de síntomas y exacerbaciones, limitaciones de las actividades diarias y calidad de vida, disminución de la función pulmonar o la necesidad de medicación. En función del grado de control, se considera que el asma puede estar bien controlada, parcialmente controlada o mal controlada (tabla 2).
3. Las exacerbaciones son los episodios de empeoramiento de los síntomas que requieren tratamiento adicional. Entre los factores de riesgo destacan la presencia de síntomas no controlados, el antecedente de exacerbación grave en el último año (o historia de asma casi mortal), la no utilización de esteroide inhalado (falta de prescripción, baja adhesión o errores con el dispositivo), el uso excesivo de medicación de rescate ( $\geq 2$  inhalaciones al día o  $\geq 3$  inhaladores al año), una función pulmonar reducida ( $FEV_1 < 60\%$ , reversibilidad con el broncodilatador) o presencia de comorbilidades (obesidad, apnea del sueño, rinosinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, alergia alimentaria, embarazo), entre otros.

Para evaluar el grado de control se tienen en cuenta dos aspectos fundamentales, las manifestaciones de la enfermedad en el día a día (control actual) y sus posibles consecuencias (riesgo futuro) (3, 16, 21-23):

1. El control actual: definido por la presencia y frecuencia de síntomas diurnos o nocturnos, la necesidad o frecuencia de medicación de rescate para el alivio de esos síntomas, el mantenimiento de la función pulmonar en los límites normales, la existencia de limitaciones de la actividad diaria (familiar, social, laboral o escolar y ejercicio físico) y, por último, satisfacer las expectativas del paciente y su familia con respecto a los cuidados que recibe. Para medir el control se han desarrollado diferentes cuestionarios y herramientas, y aunque no existe un consenso sobre los parámetros que deben incluir, la mayoría recogen la presencia de síntomas nocturnos y diarios, la necesidad de medicación de rescate, los marcadores de inflamación pulmonar y/o los valores de función pulmonar durante un tiempo definido que en general oscila entre una semana y un mes. De los cuestionarios validados, los más difundidos a nivel internacional son el cuestionario ACT (*Asthma Control Test*) y el cuestionario ACQ (*Asthma Control Questionnaire*), que son útiles para reflejar cambios a lo largo del tiempo que es esencial para evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas. Para valorar la calidad de vida relacionada con la salud en asma, el instrumento más utilizado es el cuestionario AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) y su versión reducida (Mini-AQLQ).
2. El riesgo futuro: son indicadores de pronóstico. Evalúa la presencia de factores de riesgo de exacerbaciones, de desarrollar una limitación fija del flujo aéreo (infra-tratamiento con GCI, exposición ambiental al humo del tabaco, ingresos previos) y de padecer los efectos secundarios del tratamiento (ciclos frecuentes de GC orales, dosis elevadas de GCI). El control incluye la ausencia de exacerbaciones, la falta de necesidad de utilizar glucocorticoides (GC) sistémicos, visitas a urgencias y/o hospitalizaciones, la prevención de una pérdida importante de función pulmonar y del desarrollo de una obstrucción fija del flujo aéreo y el uso de una farmacoterapia con mínimos o nulos efectos adversos.

En la tabla 2 se recogen a modo de resumen las categorías de asma en función de los parámetros clínicos y funcionales y teniendo en cuenta el nivel de gravedad y control.

**Tabla 2: Clasificación de la gravedad y control del asma en adultos**

GRAVEDAD				
	Intermitente	Persistente		
		Leve	Moderado	Grave
<b>Necesidad mínima de tratamiento para mantener el control</b>	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3 o 4	Escalón 5 o 6

CONTROL			
	Bien controlado (todos los siguientes)	Parcialmente controlado (cualquier medida en cualquier semana)	Mal controlado
<b>Necesidad medicación alivio (LABA)</b>	Ninguna o ≤2 días al mes	>2 días al mes	Si ≥3 características de asma parcialmente controlada
<b>Síntomas diurnos</b>	Ninguno o ≤2 días al mes	>2 días al mes	
<b>Síntomas nocturnos / despertares</b>	Ninguno	Cualquiera	
<b>Limitación actividades</b>	Ninguna	Cualquiera	
<b>Función pulmonar FEV<sub>1</sub></b>	≥80% del valor teórico o z-score (-1.64)	<80% del valor teórico z-score (-1.64)	
<b>Función pulmonar PEF</b>	≥80% del mejor valor personal	<80% del mejor valor personal	
<b>Exacerbaciones</b>	Ninguna	≥1 al año	≥1 en cualquier semana
<b>Cuestionario ACT</b>	≥20	19-16	≤15
<b>Cuestionario ACQ</b>	<0.5	0.5-0.99	≥1.0

**Abreviaturas:** sem: semana; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; LABA: agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico de acción larga; PEF: flujo espiratorio máximo. **Fuente:** tomado de la guía española del manejo de asma (GEMA 5.1)

En el anexo A se detallan las medidas farmacológicas de los escalones terapéuticos establecidos para alcanzar y mantener el control del asma en el adulto.

### 1.1.5 Asma grave

El asma grave se caracteriza por requerir múltiples fármacos y en altas dosis para su tratamiento, e incluye tanto a pacientes controlados como a no controlados. El mal control puede ser consecuencia de causas externas a la propia enfermedad que hacen que el asma sea difícil de tratar, o deberse a una respuesta parcial al tratamiento (asma grave no controlada, AGNC). Existen diversas definiciones de asma grave, aunque la más aceptada es la propuesta por la *International European Respiratory Society / American Thoracic Society (ERS/ATS)* que considera que el asma es grave cuando, una vez confirmado el diagnóstico de asma y abordado las comorbilidades y factores externos contribuyentes, requiere altas dosis de una combinación de GC inhalado/agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico de acción larga (GCI/LABA), además de un segundo fármaco controlador (leucotrieno o teofilina) y/o GC sistémicos para evitar el

descontrol; y considera que no está controlada (AGNC) cuando a pesar de la adherencia a esta terapia persiste un mal control de la enfermedad. La falta de control debe ser evaluada objetivamente considerándose la presencia de cualquiera de estas características (6, 17, 23, 24):

- Control de síntomas: puntuaciones  $\geq 1.5$  en el cuestionario ACQ o  $< 20$  en el cuestionario ACT sugieren un mal control.
- Frecuencia de exacerbaciones graves:  $\geq 2$  exacerbaciones graves o haber recibido  $\geq 2$  ciclos de GC orales (de  $\geq 3$  días cada uno) en el año previo.
- Agudizaciones:  $\geq 1$  hospitalización (estancia en UCI o ventilación mecánica) por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación  $FEV_1/FVC < 0.7$  o  $FEV_1 < 80\%$  del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor  $FEV_1$  sea superior al 80%).
- El asma controlada que empeora al reducir gradualmente la dosis de GC inhalado o sistémico (o tratamiento biológico adicional).

Confirmada la presencia de asma grave y ante la sospecha de un mal control, es esencial identificar la existencia de posibles factores externos que contribuyen a ese mal control, para diferenciar el asma difícil de tratar de un AGNC. Los factores externos más destacados son la adhesión terapéutica y técnica inhalatoria del paciente, la presencia de comorbilidades (enfermedad rinosinusal, reflujo gastroesofágico, obesidad, síndrome de apnea del sueño, disnea funcional, obstrucción laríngea inducible, fibromialgia, ansiedad, depresión, entre otros) y factores agravantes y/o desencadenantes de exacerbaciones (exposición a alérgenos ambientales u ocupacionales, medicación broncoconstrictora, ácido acetil salicílico, AINEs,  $\beta$ -bloqueantes no selectivos o IECA, exposición tóxicos, tabaquismo, entre otros). Si a pesar de controlar los factores externos contribuyentes y existir una buena adhesión y optimización terapéutica, la enfermedad persiste mal controlada, se recomienda caracterizar el fenotipo para valorar tratamiento adicional dirigido. En la práctica clínica se han identificado 2 patrones inflamatorios: T2 (presente en el asma alérgica y eosinofílica) y no T2. En función del mecanismo fisiopatológico subyacente (asma T2 y no T2) y de la presencia o ausencia de distintos marcadores inflamatorios, destacan tres fenotipos de AGNC con implicaciones en la decisión terapéutica que se resumen en la tabla 3 (3, 6, 8, 9, 25):

**Tabla 3: Fenotipos de asma grave**

Fenotipo	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
<b>Alérgica (T2)</b>	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab Mepolizumab, reslizumab, benralizumab ( <i>anti-IL-5/Anti-IL-5R<math>\alpha</math></i> ) Dupilizumab
<b>Eosinofílica (T2)</b>	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependientes o insensible a GC	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienes	ARLT Mepolizumab, reslizumab, benralizumab ( <i>anti-IL-5/Anti-IL-5R<math>\alpha</math></i> ) Dupilizumab
<b>No T2</b>	Menos FEV <sub>1</sub> Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina

**Abreviaturas:** ARLT: antagonistas de receptores de leucotrienos; IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV1: volumen expiratorio forzado en el primer segundo. **Fuente:** tomado de la guía española del manejo de asma (GEMA 2022).

- Fenotipo T2: incluye el asma alérgica y/o eosinofílica. Son susceptibles de tratamiento biológico con anticuerpos monoclonales: anti-IgE (omalizumab), anti-IL5 (mepolizumab, reslizumab y beralizumab) y anti-IL4 (dupilumab). La elección dependerá del nivel de eosinófilos en sangre o esputo y de la presencia de clínica alérgica relevante con sensibilidad demostrada a aeroalérgenos perennes.
- Fenotipo no T2: los pacientes en los que no hay evidencias de la presencia de marcadores de inflamación T2 y que no reúnen los criterios para tratamiento biológico, son susceptibles de tratamiento con macrólidos (azitromicina). Como último recurso, en caso de necesidad según la condición clínica del paciente se puede recurrir a los glucocorticoides orales (en situaciones de exacerbación, con la mínima dosis necesaria y el menor tiempo posible).

### 1.1.6 Tratamiento

Actualmente no existe una terapia curativa para la mayoría de los fenotipos de asma en el adulto, y el objetivo principal se centra en lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir al máximo su mortalidad y los efectos secundarios de la medicación. Se utiliza una estrategia global basada en medidas generales que incluyen la educación sanitaria, el tratamiento de comorbilidades y agravantes y medidas farmacológicas (tratamiento farmacológico de base y de los efectos secundarios de los GC) y aplicando un ciclo continuo de evaluación, ajuste terapéutico según el control actual y riesgo futuro y revisión de la respuesta.

Las opciones farmacológicas para el tratamiento a largo plazo incluyen medicación de "control o mantenimiento" para prevenir exacerbaciones y controlar síntomas (corticoides, agonistas- $\beta_2$  de acción prolongada (LABA), antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), anticolinérgico de acción larga (LAMA)), y medicación de "rescate o de alivio" a demanda, para tratar de forma rápida o prevenir la broncoconstricción (agonistas- $\beta_2$  de acción corta (SABA) y anticolinérgicos de acción corta). En el caso concreto del asma persistente grave el tratamiento de elección consiste en una combinación de GC inhalado/LABA a dosis elevadas (según el último escalón terapéutico). Si existe un control insuficiente (AGNC), sería necesario añadir medicación complementaria (al menos un tercer fármaco controlador: tiotropio, leucotrieno o teofilina) y establecer el fenotipo de AGCN (asma T2 alérgico o eosinofílico, asma no T2) para valorar tratamiento dirigido (tabla 4) (1, 3, 6, 8, 10, 16, 20, 25).

**Tabla 4: Tratamiento del asma grave**

Tratamiento general	Tratamiento dirigido
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Programa de educación: medidas de evitación de exposición a tóxicos, deshabituación tabáquica, adhesión terapéutica, técnica inhalatoria.</li> <li>✓ Tratamiento comorbilidades/agravantes y prevención/tratamiento de efectos secundarios de los GC.</li> <li>✓ Tratamiento farmacológico de base (según escalones 5-6 GEMA, ERS/ATS o 5 GINA): combinación GC inhalado/LABA a dosis elevadas; en caso de control insuficiente se añade por lo menos un tercer fármaco (tiotropio, antileucotrieno o teofilina).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Asma T2 (alérgica y/o eosinofílica) (T. biológico): Omalizumab (anti-IgE para asma alérgica grave con sensibilización a alérgenos), Mepolizumab (anti-IL5 para asma eosinofílica refractaria), Reslizumab y Benralizumab (anti-IL5/IL-5R<math>\alpha</math> para asma grave eosinofílica), Dupilumab (anti-IL4/IL-13 para asma grave con marcadores T2 o corticodependiente).</li> <li>✓ Asma no T2 (no alérgica/ no eosinofílica): Macrólidos (azitromicina).</li> </ul> <p>Si persiste mal control: GC orales valorando efectos adversos (última opción en caso de necesidad y a la mínima dosis).</p>

**Abreviaturas:** ATS: American Thoracic Society; ERS: European Respiratory Society; GC: glucocorticoides; GEMA: guía española manejo del asma, GINA: Global Initiative for Asthma. **Fuente:** tomado de GEMA 2022 y ERS/ATS 2014 y 2019.

De forma general, las guías y consensos de expertos más recientes consideran que la TB podría ser una opción terapéutica a considerar en pacientes con AGNC con fenotipo no subsidiario de tratamiento con anticuerpos monoclonales (asma no T2) o en los que éstos han fracasado, siempre que no existan contraindicaciones para la técnica, aunque sugieren limitar su uso al contexto de ensayo clínicos y/o unidades de asma de alta experiencia (3, 6, 9, 16, 21, 25).

## 1.2 Descripción de la tecnología

La termoplastia bronquial (TB) es un procedimiento endoscópico de ablación térmica mínimamente invasiva. Administra energía de radiofrecuencia (RF) a la pared de las vías respiratorias, para calentar el tejido de forma controlada y reducir el exceso y contractilidad de músculo liso bronquial y con ello la capacidad de broncoconstricción. El objetivo del tratamiento consiste reducir la sintomatología y exacerbaciones y mejorar el control de la enfermedad y la calidad de vida.

### 1.2.1 Procedimiento

El tratamiento completo se realiza en tres sesiones programadas separadas al menos tres semanas y en distintas secciones del pulmón. En la primera sesión se tratan las vías respiratorias del lóbulo inferior derecho, en la segunda el lóbulo inferior izquierdo y en la tercera ambos lóbulos superiores. No se recomienda tratar el lóbulo medio derecho, debido a la susceptibilidad de la zona de sufrir una obstrucción transitoria como resultado de la inflamación o el edema. Cada sesión se realiza de forma ambulatoria, bajo sedación (moderada – profunda) o anestesia general y con una duración aproximada de una hora. El objetivo de la sedación es mantener un control adecuado de la respiración, la tos y el dolor.

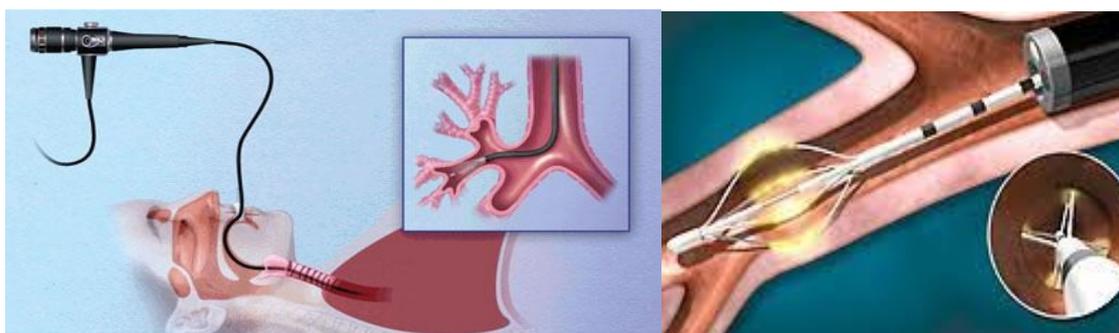
Antes de la intervención, los pacientes reciben de forma profiláctica 50 mg/día de corticoides durante tres días, así como el mismo día de la sesión y el día siguiente para minimizar la inflamación pos tratamiento.

El día de la intervención, se verifica que el paciente es un buen candidato para realizar una broncoscopia bajo sedación y se le coloca el electrodo de retorno según las especificaciones del fabricante.

Para realizar la intervención, se introduce en primer lugar un broncoscopio flexible en las vías respiratorias (a través de la nariz o la boca si el acceso nasal es difícil), y se sitúa en la vía aérea más distal del lóbulo a tratar. A continuación, se introduce el catéter de TB a través del canal de trabajo del broncoscopio y se avanza hasta visualizar la punta del electrodo. Una vez posicionado se expande la matriz de electrodos y se ajusta su posición hasta que la parte central de todos los electrodos entran en contacto con la pared de las vías respiratorias. Se inicia la descarga de energía presionando el interruptor de pie durante 10 segundos. Se cierra la matriz, se retrae el catéter y se expande nuevamente para realizar la siguiente activación. Se realizan tratamientos contiguos de 5 mm utilizando como guía las bandas

marcadoras de los electrodos. El proceso se repite hasta tratar por completo el lóbulo que suele requerir entre 40 - 70 activaciones para los lóbulos inferiores y entre 50 - 100 para los dos lóbulos superiores, dependiendo del tamaño y calibre de la vía respiratoria. Si el controlador detecta alguna anomalía detiene de forma automática el suministro de energía, y envía alertas visuales y auditivas para indicar que la entrega de energía fue correcta o si es necesario volver a desplegar la matriz de los electrodos.

**Figura 1: Procedimiento de termoplastia bronquial**



Fuente: tomado de *Boston Scientific Corporation*.

Finalizado el procedimiento se retira todo el material y se monitoriza al paciente durante 4 horas como mínimo. Antes del alta se comprueba que la función pulmonar es adecuada (espirometría, ruidos respiratorios, frecuencia respiratoria, oximetría), que la FEV<sub>1</sub> pos broncodilatador está dentro del 80% del valor previo y que el paciente se siente bien, tiene reflejo nauseoso y puede ingerir líquidos. Se contacta con el paciente a las 24 horas y a los 7 días y se programa una vista de control a las 2-3 semanas para evaluar la estabilidad clínica (9, 22, 26, 27).

### 1.2.2 Componentes

El sistema de TB *Alair*<sup>™</sup> consta de dos elementos principales, un catéter de ablación y un controlador de radiofrecuencia (figura 2) (26):

1. Catéter de termoplastia bronquial *Alair*<sup>®</sup> (clase IIb): catéter de ablación específico, estéril y de un solo uso. Su extremo distal contiene una matriz expandible con 4 electrodos (de 5 mm). El catéter envía la energía de RF procedente del controlador a la zona de tratamiento (vías respiratorias  $\geq 3$  mm de diámetro y distal a los bronquios del tallo principal). Requiere  $\geq 2$  mm de diámetro del canal de trabajo del broncoscopio y es compatible con broncoscopios flexibles con canal de trabajo mínimo de 2.0 mm y máximo de 5.0 mm de diámetro exterior.

2. Sistema controlador de radiofrecuencia Alair® (clase IIb): conecta todos los elementos del sistema y suministra energía térmica de RF a temperatura controlada. Incluye tres conectores separados para el catéter Alair®, un electrodo de retorno tipo gel (suministrado por un fabricante externo) que se utiliza para completar el circuito de RF y un interruptor de pie que permite iniciar y detener el suministro de energía. El controlador incorpora un algoritmo de control de temperatura que mide la temperatura cada 0.02 segundos a través de un termopar conectado a uno de los electrodos del catéter. El algoritmo se ajusta de forma automática y suministra energía RF de baja potencia (hasta 18 vatios) a 65°C durante 10 segundos. La pantalla dispone de un contador que indica el número de activaciones completas durante el procedimiento.

**Figura 2: Componentes del sistema Alair™**



**Fuente:** tomado de *Boston Scientific Corporation*. Componentes: 1) catéter de TB Alair; 2) generador de RF, pedal de accionamiento y electrodo de retorno para cerrar el circuito.

### 1.2.3 Licencias y autorizaciones

Actualmente el único dispositivo autorizado para termoplastia bronquial es *Alair™ System* comercializado por *Boston Scientific Corporation* y clasificado por la FDA (*Food and Drug Administration*) como dispositivo de clase III (alto riesgo). En 2010 obtuvo una autorización previa a la comercialización (PMA) para el tratamiento del asma persistente grave en pacientes mayores de 18 años cuya enfermedad no se controla bien con corticosteroides inhalados y beta-agonistas de acción prolongada. La renovación de esta autorización (PMA) dependía de la presentación periódica de informes anuales, y en dicha resolución se acordó la realización de dos estudios post-comercialización (*post-approval study*) para evaluar la efectividad y seguridad a largo plazo (dichos estudios son AIR2 y PAS2) (28, 29).

Cronológicamente, el sistema *Alair™* fue desarrollado por *Asthmax Inc.* que obtuvo la certificación de conformidad europea (CE) en 2002. En 2010, *Boston*

*Scientific Corporation* adquiere *Asthmatx Inc* y en 2014, renueva la certificación de conformidad (CE) a su nombre (información procedente del *National Institute for Health and Care Excellence* y de notas de prensa de la casa comercial) (30, 31).

#### 1.2.4 Indicaciones de uso

El sistema Alair™ dispone de autorización para el tratamiento de pacientes adultos (≥18 años) con asma persistente grave que no se controla con corticoides inhalados y beta-agonistas de acción prolongada (26, 28).

Las principales guías de práctica clínica y consensos de expertos nacionales e internacionales, emiten recomendaciones basadas en un nivel de calidad de la evidencia bajo (nivel B) (ver apartado 4.1.3) debido a la escasa evidencia disponible y a las incertidumbres existentes sobre la estimación del efecto. Consideran que la TB se debe realizar en el contexto de un registro o estudio de investigación, en centros con alta experiencia y alguna no considera adecuado su uso clínico generalizado. Remarcan la importancia de mejorar los criterios de selección de los pacientes y la necesidad de investigación adicional del balance riesgo-beneficio en el largo plazo (3, 6, 9, 16, 17, 20-22, 32-34). La propia casa comercial indica que el sistema solo se utilice en pacientes lo suficientemente estables como para someterse a una broncoscopia (bajo criterio médico).

#### 1.2.5 Contraindicaciones

Las contraindicaciones recogidas en la autorización de la FDA así como las mencionadas por la casa comercial incluyen (26, 28):

- Presencia de marcapasos, desfibriladores o dispositivos electrónicos implantables.
- Sensibilidad conocida a los fármacos necesarios para realizar una broncoscopia (incluyen lidocaína, atropina y benzodiacepinas).
- Vías aéreas previamente tratadas con Alair™.
- Presencia de una infección respiratoria activa en las 2 semanas previas a la intervención; exacerbación del asma o cambio de la dosis de corticoides en los 14 días previos; coagulopatía conocida, anticoagulación INR >1.5 (*International Normalized Ratio*).
- Antes de realizar el procedimiento se debe interrumpir el tratamiento con anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, antagonistas de la vitamina K o antiinflamatorios no esteroideos.

Se debe tener especial precaución, en las siguientes situaciones debido al aumento del riesgo de efectos adversos que podrían estar relacionados con el procedimiento:

- FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador <65% basal.
- Comorbilidades respiratorias: enfisema, obstrucción mecánica de las vías respiratorias superiores, fibrosis quística o apnea del sueño no controlada.
- Disfunción de las cuerdas vocales, traqueomalacia (bronquial), bronquiectasia.
- Uso excesivo de broncodilatadores de acción corta (12 inhalaciones/día en las 48 horas tras la broncoscopia; excluye el uso profiláctico para el ejercicio); uso excesivo de corticosteroides orales (10 mg/día) para el asma, tratamiento con anticoagulantes en los 7 - 10 días previos.
- Situaciones de alto riesgo de efectos adversos asociados a la broncoscopia o anestesia: embarazo, diabetes insulino dependiente, epilepsia, índice de masa corporal >35, enfermedad cardiovascular (infarto miocardio, angina, cardiomiopatía, etc.) o comorbilidades importantes (cáncer, fallo renal, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada), ingreso reciente en UCI con intubación.
- Intubación o ingreso hospitalario por asma en los 24 meses anteriores.
- Cualquiera de las siguientes situaciones en los últimos 12 meses: ≥4 infecciones respiratorias; ≥3 hospitalizaciones por síntomas respiratorios, ≥4 inhalaciones de corticosteroides para exacerbaciones de asma.

Según la casa comercial, los pacientes con estas condiciones no han sido incluidos y/o evaluados en los estudios clínicos, por lo que algunos consensos de expertos europeos los consideran un criterio de exclusión (22, 34).

### 1.2.6 Infraestructura y personal

El procedimiento se realiza de forma ambulatoria en centros con unidades de asma grave, especializados en el manejo de pacientes con asma grave y por profesionales con alta experiencia en procedimientos de broncoscopia y específicamente capacitados para utilizar el dispositivo.

Se utiliza una sala de broncoscopia equipada con personal y material adecuados para responder ante cualquier complicación de tipo broncoscópica, respiratoria o relacionada con la anestesia, y se debe contar con equipos de reanimación para manejar hemoptisis, neumotórax, neumomediastino u otras complicaciones

respiratorias incluyendo exacerbaciones agudas e insuficiencia respiratoria que requieran intubación.

La dotación de personal recomendada para realizar la intervención incluye uno o dos neumólogos (con alta experiencia en procedimientos de neumología intervencionista), una o dos enfermeras (capacitadas en procedimientos endoscópicos) y un anestesista. Se requiere formación y entrenamiento previo, así como una curva de aprendizaje (mínimo 10 procedimientos al año) (21, 22, 26, 34).

Según la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), una unidad especializada de asma debe cumplir ciertos requisitos en términos de actividad asistencial, recursos técnicos y humanos, entre los que destacan realizar una actividad asistencial entre 500-1000/año, disponer de la posibilidad de atención urgente de pacientes en el transcurso de agudizaciones sin necesidad de ingreso (>50/año), disponer de una consulta destinada al asma de difícil control, estar formada por equipo multidisciplinar liderado por un especialista de neumología, un mínimo de tres médicos adscritos a la unidad (no se exige dedicación exclusiva) y un mínimo de dos personas de enfermería capacitadas en procedimientos diagnósticos y terapéuticos habituales en asma (35).



## 2 ALCANCE Y OBJETIVO

### 2.1 Alcance

Responder específicamente a las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál es la seguridad y efectividad de la termoplastia bronquial en el tratamiento del asma persistente grave no controlada comparado con el tratamiento farmacológico convencional? ¿En qué medida la termoplastia bronquial reduce las exacerbaciones por asma y mejora la sintomatología y calidad de vida?

Se abordarán concretamente los siguientes aspectos:

- Pacientes adultos con asma persistente grave (según definición de la ERS/ATS) que presentan una respuesta parcial al máximo tratamiento farmacológico habitual (triple terapia inhalada y tratamiento adicional dirigido según fenotipo) y su enfermedad persiste mal controlada.
- Se excluirán aquellos pacientes con asma grave difícil de tratar como consecuencia de la presencia de factores externos modificables, comorbilidades y agravantes no controlados que contribuyen al mal control. También será objeto de exclusión el tratamiento previo con TB.

Este documento se centrará exclusivamente en valorar la efectividad y seguridad de la técnica de TB a corto y largo plazo y no se abordarán los aspectos económicos, por lo que no serán objeto de inclusión las evaluaciones económicas, estudios de coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o impacto presupuestario.

A continuación, se describe la pregunta de investigación en formato PICOD (*Patient-Intervention-Comparision-Outcomes-Design*):

**Tabla 5: Pregunta de investigación (PICOD)**

Descripción	Alcance
<b>Población</b>	Pacientes adultos ( $\geq 18$ años) con asma persistente grave no controlada.
<b>Intervención</b>	Termoplastia bronquial.
<b>Comparación</b>	Tratamiento convencional (farmacológico). Intervención simulada.
<b>Resultados</b>	<u>Efectividad</u> : control de síntomas, frecuencia y número de exacerbaciones graves, función pulmonar, calidad de vida. <u>Seguridad</u> : eventos adversos respiratorios (durante periodo tratamiento y post-tratamiento), hospitalizaciones y/o visitas a urgencias, efectos adversos (neumotórax, hemorragia, absceso pulmonar, broncoespasmo, dolor, entre otras).
<b>Diseño del estudio</b>	Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios comparativos de carácter prospectivo, registros y estudios observacionales prospectivos.

**Fuente:** elaboración propia.

## 2.2 Objetivo

- Evaluar la seguridad y efectividad de la termoplastia bronquial en el tratamiento del asma persistente grave que no responde al máximo tratamiento farmacológico habitual.

## 3 MÉTODOS

---

### 3.1 Búsqueda bibliográfica

Para responder a los objetivos de esta revisión sistemática, se diseñó una estrategia de búsqueda específica de la literatura científica, sin limitación temporal hasta junio de 2022, en las siguientes bases de datos bibliográficas:

1. Bases de datos de informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y Guías de Práctica clínica: *Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases: Health Technology Assessment, HTA; International HTA database, Cochrane Library, POP database (EUnetHTA), NICE, CATDH, KCE, SIGN y Tripdatabase.*
2. Bases de datos generales: Medline, EMBASE, Cochrane Library.

Con la finalidad de identificar los proyectos de investigación en marcha se revisaron las bases de datos *ClinicalTrials.gov* y *EU Clinical Trials Registry*.

La estrategia de búsqueda incluyó los términos *asthma, bronchial, catheter ablation o thermoplast\**, entre otros. Las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos se detallan en el anexo C. Dichas búsquedas fueron actualizadas mensualmente (última actualización junio 2022).

Para localizar literatura gris y otra información relevante, el proceso se completó con una búsqueda específica en metabuscadores como google académico o páginas web de sociedades y organizaciones científicas nacionales e internacionales, así como una búsqueda manual a partir de la revisión de la bibliografía citada en dichos estudios.

Para el tratamiento de los resultados, se utilizó un gestor de referencias bibliográficas, EndNote 20, con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

### 3.2 Criterios de la selección de los estudios

La selección de los estudios fue realizada por dos investigadoras de manera independiente y ciega, conforme a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos en el protocolo del estudio que se describen en la tabla 6, resolviendo por consenso los posibles desacuerdos.

Dicha selección se realizó de manera escalonada, evaluando en primer lugar los resultados en base al título y resumen, para posteriormente revisar a texto completo

los trabajos potencialmente seleccionados y realizar la selección definitiva. En función del diseño de los estudios, se analizaron en primer lugar los informes de evaluación, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica procediendo, en su caso a su actualización. Los posibles desacuerdos se resolvieron mediante discusión y consenso. Todo este proceso se representó gráficamente a través de un diagrama de flujo realizado conforme a la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (36).

**Tabla 6: Criterios de inclusión y exclusión**

Aspecto	Criterio de inclusión	Criterio de exclusión
<b>Características pacientes</b>	Pacientes adultos ( $\geq 18$ años) con diagnóstico de asma persistente grave que no responde al máximo tratamiento farmacológico.	Pacientes con AGNC por factores externos a la enfermedad asmática; presencia de neuroestimuladores implantables (marcapasos, desfibrilador, etc.); contraindicaciones derivadas de la técnica broncoscópica, presencia de enfermedad aguda (infección respiratoria aguda, exacerbación asmática); tratamiento previo con TB.
<b>Intervención</b>	Termoplastia bronquial.	
<b>Comparación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento farmacológico estándar: corticoides inhalados + LABA, tercer fármaco de control y terapia adicional según fenotipo (biológico o macrólido) (escalón terapéutico 5-6).</li> <li>• Intervención simulada (broncoscopia).</li> </ul>	
<b>VARIABLES DE RESULTADO</b>	<p><b>Efectividad:</b> control de síntomas (escalas ACT, ACQ), frecuencia y número de exacerbaciones graves, función pulmonar (FEV<sub>1</sub>), calidad de vida (escala AQLQ, días libre de síntomas, absentismo laboral/escolar).</p> <p><b>Seguridad:</b> eventos adversos respiratorios (durante periodo tratamiento y post-tratamiento), hospitalizaciones y/o visitas a urgencias, efectos adversos (neumotórax, hemorragia, absceso pulmonar, broncoespasmo, dolor, entre otras).</p>	
<b>Diseño del estudio</b>	Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios comparativos de carácter prospectivo, registros y estudios observacionales prospectivos.	Estudios económicos; estudios de carácter retrospectivo, seguimiento menor de 1 año.
<b>Tipo de publicación</b>	Artículos originales de investigación e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.	Revisiones narrativas, cartas al director, comunicaciones a congresos, editoriales y artículos de opinión.
<b>Idioma</b>	Inglés, español.	Otros.

**Fuente:** elaboración propia.

Se incluyeron específicamente pacientes adultos con diagnóstico confirmado de asma persistente grave que no logran controlar la enfermedad a pesar de recibir el nivel de tratamiento más elevado recomendado, definidos como:

- Pacientes que reciben una combinación de GCI/LABA a dosis elevadas en el último año y al menos un tercer fármaco de control (tiotropio y/o antagonista de los receptores de leucotrienos ARLT y/o teofilina y/o azitromizina) y terapia adicional según fenotipo (terapia biológica para fenotipo T2: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab; macrólidos para fenotipo no T2: azitromicina).
- Han optimizado previamente las medidas generales de educación y evitación, adherencia al tratamiento y técnica de inhalación, se han evaluado y controlado los factores externos modificables, comorbilidades y agravantes y no responden a otras opciones terapéuticas añadidas a los GC y LABA.
- Pacientes en los que a pesar de este nivel de tratamiento presentan síntomas frecuentes durante el día o la noche, con  $\geq 2$  exacerbaciones graves en el año previo y al menos una hospitalización grave (estancia en UCI o ventilación mecánica).

Se incluyeron específicamente pacientes no fumadores o exfumadores de al menos 1 año, con volumen espiratorio forzado en el primer segundo FEV<sub>1</sub>  $\geq 60\%$  -  $\leq 80\%$  (pre-broncodilatador) o relación FEV<sub>1</sub>/FVC  $< 0.7$  en los episodios de agudización, que presentan un control deficiente de síntomas (ACQ  $\geq 1.5$  o ACT  $< 20$ ) y baja calidad de vida (AQLQ  $\leq 6.25$ ).

Fueron objeto de exclusión los estudios que incluyeron pacientes con AGNC por causas externas a la enfermedad asmática: baja adherencia al tratamiento, técnica de inhalación inadecuada, comorbilidades y agravantes, exposición a desencadenantes (tabaco, alérgenos, agentes ocupacionales, patógenos infecciosos, como el virus de la gripe, contaminantes y tóxicos, fármacos como el ácido acetilsalicílico y AINE); pacientes con FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador  $< 60\%$ , o que han sido tratados previamente con TB, fumadores activos, presencia de contraindicación para realizar la técnica o en los que se empleen otras técnicas de ablación térmica; estudios que realicen un seguimiento menor de 12 meses. En el caso de publicaciones duplicadas o realizadas por el mismo equipo investigador, se incluyó la versión más actual o exhaustiva, valorando su inclusión conjunta o combinada, en su caso.

### **3.3 Evaluación de la calidad y aplicabilidad de la evidencia**

La valoración de la calidad de la evidencia fue realizada por pares de forma estructurada, independiente y ciega. Los estudios se clasificaron siguiendo las recomendaciones de la "Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de

evaluación de tecnologías sanitarias desarrollada dentro de la línea de trabajos metodológicos de la RedETS” (37), utilizando diferentes instrumentos en función del diseño del estudio (anexo D):

- El instrumento AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*) del Instituto Canadiense de Investigación en Salud para la evaluación de las guías de práctica clínica.
- La herramienta AMSTAR-2 (*A MeaSurement Tool to Assess Reviews*) de la Agencia Canadiense para la Evaluación de Medicamentos y de Tecnologías en Salud para las revisiones sistemáticas.
- La herramienta Cochrane Robins-I (*Risk of Bias in Non-randomized Studies – of Interventions*) para estudios comparativos no aleatorizados.
- La escala de valoración de riesgo de sesgo canadiense para series de casos del *Institute of Health Economics* (IHE).

La aplicabilidad de la evidencia se valoró teniendo en cuenta la población incluida en los estudios, la intervención y los comparadores, los resultados de la prueba y el entorno geográfico y clínico.

### **3.4 Extracción de datos y síntesis de la evidencia**

La extracción de los datos de los estudios que cumplieron los criterios de inclusión, fue realizada siguiendo una metodología sistemática y volcados en tablas de evidencia predefinidas y diseñadas específicamente para cubrir los aspectos relevantes de los estudios, contemplando tanto la información general como específica, así como las variables y medidas de resultados más relevantes para valorar la eficacia y seguridad de la prueba. Dicha extracción fue realizada por una técnica y revisada por una segunda, resolviendo mediante discusión y consenso los posibles desacuerdos.

La síntesis de la evidencia se realizó de forma narrativa con tabulación de resultados, incluyendo en el apartado de anexos las tablas de evidencia (anexo E).

## 4 RESULTADOS

---

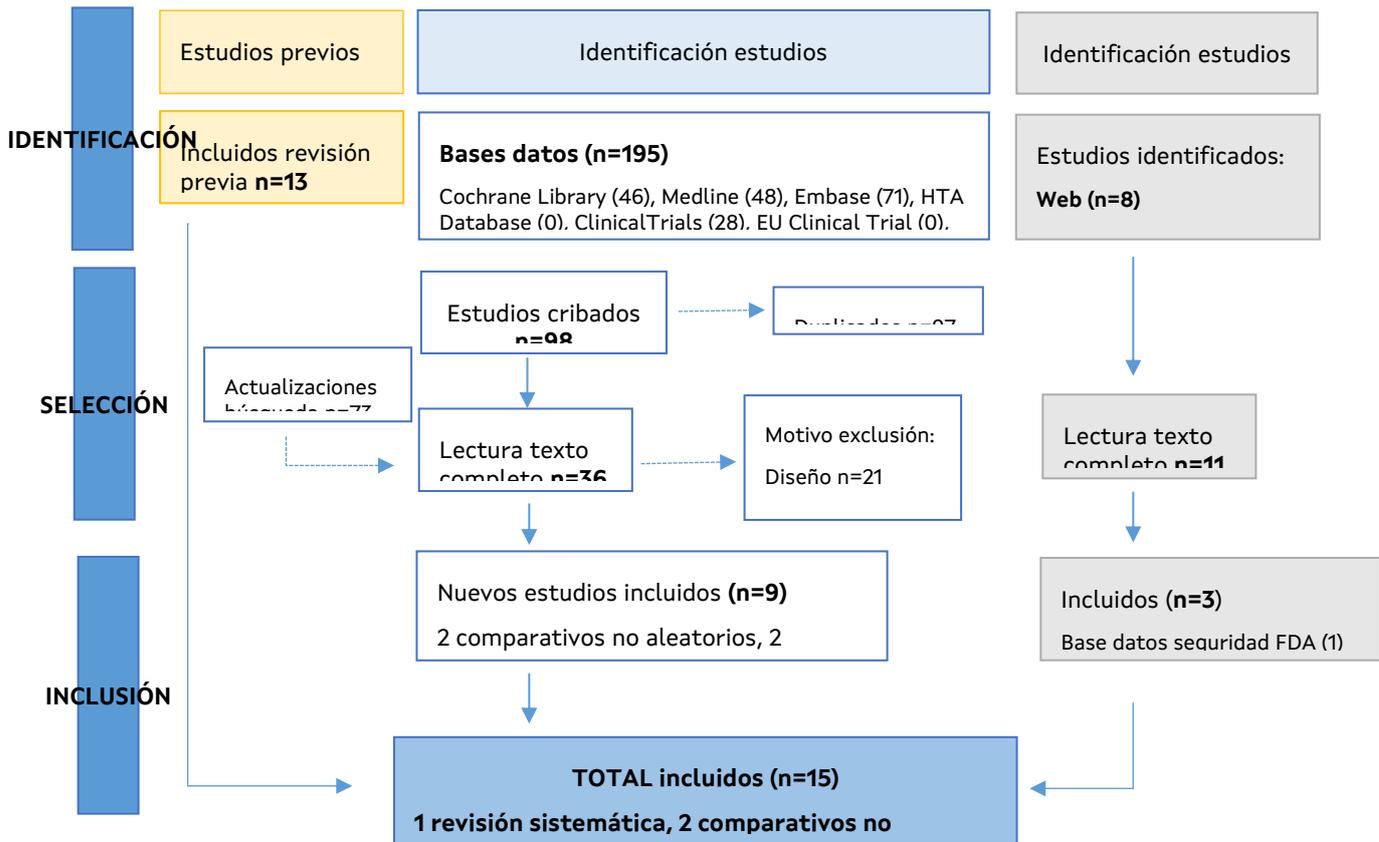
### 4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica en las bases de datos específicas identificó 14 informes de evaluación de tecnologías sanitarias y 77 revisiones sistemáticas. Mediante la lectura de los títulos y resúmenes se seleccionaron cuatro para su lectura a texto completo, de los que finalmente se incluyó un informe rápido de evaluación realizado por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en 2018 (38) que se utilizó como punto de partida. La actualización de la estrategia de búsqueda utilizada en este documento aportó 98 estudios originales, una vez eliminados los duplicados y teniendo en cuenta su límite temporal. Tras realizar la lectura crítica de los títulos y resúmenes resultantes se seleccionaron 36 para su lectura a texto completo, de los que 7 cumplieron los criterios de selección y fueron incluidos en esta revisión (figura 1). En el anexo F figuran los estudios excluidos y las causas de exclusión.

Además, se localizaron 67 GPC y otros documentos de consenso de expertos o *Position Statement*, siendo incluidas 5 GPC (3, 6, 17, 20, 21, 32, 33, 39) y 4 *Position Statement* como evidencia adicional (9, 22, 34, 40). Por otra parte, la consulta en las bases de datos de estudios de investigación en marcha localizó 46 referencias, cumpliendo 7 con los criterios de selección previamente establecidos y cuyas principales características se resumen en el apartado 4.1.4, y a través de la búsqueda manual de la literatura se localizó la base de datos de seguridad MAUDE de la FDA (29).

Finalmente, las actualizaciones periódicas de la estrategia de búsqueda realizadas hasta junio de 2022 recuperaron 73 estudios, tres de ellos relevantes para el objetivo de esta revisión (41-43), incluyendo de manera definitiva en este trabajo 15 documentos: 1 revisión sistemática (38), 9 estudios primarios (41-49) y 5 GPC (3, 6, 17, 20, 21, 32, 33, 39).

**Figura 3: Diagrama de flujo de los estudios seleccionados**



#### 4.1.1 Características de la revisión sistemática

Se utilizó como punto de partida la revisión de la evidencia realizada por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en 2018 para realizar una guía sobre el procedimiento de intervención de TB para asma grave (38). Este documento de actualizaba un trabajo previo realizado en 2012 (IPG419) y un informe de tecnología médica innovadora realizado en 2016 (*Medtech Innovation Briefing, MIB71*), ambos documentos breves de evaluación (*rapid review*) que resumen y revisan críticamente las fortalezas y limitaciones de la evidencia relevante disponible sobre la TB e incluyen información sobre seguridad, efectividad, recursos y costes.

La calidad metodológica de esta revisión fue evaluada por pares de manera independiente según la herramienta AMSTAR-2, obteniendo un elevado grado de acuerdo y un nivel de calidad moderado (anexo D).

Este documento incluyó 779 pacientes adultos con asma moderada-grave procedentes de 13 estudios que incluyen: 2 revisiones sistemáticas con metanálisis, una con resultados a 12 meses y metanálisis de 3 ECA (*Asthma Intervention Research AIR, Research in Severe Asthma RISA* y *AIR2*) (2) y otra con metanálisis de 6 estudios

que compara los resultados a 1 y 5 años de los pacientes del brazo intervención (TB) de los mismos ECA (no informa de los controles) (50); 1 ECA con los resultados a 5 años de AIR (51); 3 series de casos (dos de ellas extensiones a 5 años de AIR2 (52, 53) y RISA (54); 1 estudio comparativo no aleatorizado (55), 1 registro (*UK BTS Difficult Asthma Registry, UKSAR*) y 5 estudios de un solo caso para valorar seguridad (56-60). Los datos del registro *UKSAR* se incluyeron como datos no publicados; éstos se publican en 2019 (61).

En la tabla 7 se presenta un resumen de la evidencia incluida en este documento.

**Tabla 7: Evidencia incluida en la revisión NICE**

Diseño	Estudio	N pac	Características		Seguimiento (años)
Revisión sistemática con metanálisis	<i>Torrego 2014</i> (2)	429	AIR (Cox 2007)	TB (n=56) Control <sup>a</sup> (n= 56)	1
			RISA (Pavord 2007)	TB (n=17) Control <sup>a</sup> (n=17)	1
			AIR2 (Castro 2010)	TB (n=98) Control <sup>b</sup> (n=190)	1
	<i>Zhou 2015</i> (50)	249	AIR (Cox 2007, Thomson 2011)	45	1
				42 (TB)	5
			RISA (Pavord 2007, Pavord 2013)	14	1
12 (TB)				5	
AIR2 (Castro 2010, Wechsler 2013)	190	1			
	162 (TB)	5			
Ensayo aleatorio controlado	<i>Thomson 2011</i> (51)	69	Extensión de AIR	TB (n=45) Control <sup>a</sup> (n=24)	5
Series de casos	<i>Wechsler 2013</i> (52); <i>Castro 2011</i> (53)	5	Extensión de AIR2	162 TB	5
	<i>Pavord 2013</i> (54)	14	Extensión de RISA	14 TB	5
	<i>Langton 2017</i> (62)	24	Pacientes consecutivos		0.5
Registro	<i>UK BTS Difficult Asthma Registry</i> (61)	131	Resultados de eficacia: n=86 Resultados de seguridad: n=128 (reclutamiento entre 2011 y 2016)		0 - 5
Comparativo no aleatorio	<i>Chupp<sup>c</sup> 2017</i> (55)	380	AIR2 (190 TB) vs PAS2 (190 TB)		3
Series de 1 caso (seguridad)	<i>Aparnath 2014</i> (56)	1	Atelectasia bilateral del lóbulo superior e insuficiencia respiratoria aguda tras TB		
	<i>Balu 2015</i> (57)	1	Absceso pulmonar como complicación de TB		
	<i>Egressy 2014</i> (58)	1	Hemoptisis masiva tras TB		
	<i>Funatsu 2018</i> (59)	1	Quiste pulmonar y neumotórax tras TB		
	<i>Mencella 2018</i> (60)	1	Necrosis del bronquio tratado		

**Abreviaturas:** TB: termoplastia bronquial. a: utiliza como control el tratamiento farmacológico habitual; b: utiliza como control un procedimiento de broncoscopia simulada; c: el estudio compara los primeros 190 pacientes incluidos en el estudio PAS2 (prospectivo observacional multicéntrico) con 190 pacientes del grupo intervención de AIR2. **Fuente:** elaboración propia.

#### 4.1.2 Características de los estudios primarios incluidos

La actualización de la evidencia incluida en NICE dio como resultado la inclusión de 9 estudios primarios: 2 comparativos no aleatorios (41, 44), 2 registros (43, 45) y 5 estudios observacionales (42, 46-49), todos de carácter prospectivo y de calidad metodológica moderada-alta que obtuvieron un bajo riesgo de sesgo según la escala Robins-I (41, 44) y puntuaciones 15-16 sobre 20 en la escala IHE (42, 43, 45-49).

En total se incluyeron 872 pacientes, 769 tratados con TB y 103 controles, de 53 años de edad media y un índice de masa corporal de 30.4 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso u obesidad). El 57.7% eran mujeres y el 22% recibía tratamiento biológico (principalmente omalizumab y mepolizumab). La mayoría de los estudios presentaron un pequeño tamaño muestral (45-49) y corto periodo de seguimiento (12-24 meses) (43-49), mostrando un amplio rango en ambos casos (12-279 pacientes; 1-12 años de seguimiento). El FEV<sub>1</sub> osciló entre el 52% y el 80% (media 67±11), en el año previo cada paciente desarrolló de media 4.4 exacerbaciones graves, presentaron un control de síntomas deficiente (puntuación media ACQ=3.86), un alto grado de discapacidad y baja calidad de vida (puntuación media AQLQ=3.78). En total se registraron 131 pérdidas que representan el 15% de los pacientes (no completan las 3 sesiones de tratamiento o el seguimiento completo) (42, 43, 45, 46, 48, 49). En las tablas 8 y 9 se recogen a modo de resumen las principales características de los estudios incluidos.

**Tabla 8: Características generales de los pacientes (I)**

Estudio	Pacientes (n)	Edad (años) (m±DE)	Sexo (% H)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Seguimiento (años)
Chupp (2022) (42)	279 (52 pérdidas)	45.7±11.6	35.5	32.2±7.5	5
Chaudhurri (2021) (41)	192 (0 pérdidas)	TB: 53.6 C: 54.4	TB: 40 C: 50	TB: 30.6 C: 28.5	M:12.1 (10.8-15.6)
Torrego (2021) (43)	157 (59 pérdidas)	49.8±12.7	34.4	29.2±6.0	2
Langton (2020) (44)	91 (0 pérdidas)	TB: 56.3±13.2 C: 61.3±12.6	TB: 45.5 C: 44.7	TB: 29.7±6.9 C: 30.5±6.0	1
Langton (2020) (45)	77 (14 pérdidas)	57.7±11.4	42.9	29.8±6.4	1
Madsen (2021) (46)	16 (2 pérdidas)	50 <sup>a</sup>	56	-	2
Seeley (2019) (47)	25 (0 pérdidas)	49±12.4	40	33±9.2	1
Facciolongo (2018) (48)	12 (2 pérdidas)	54±11.3	50	-	1
Puente-Maetsu (2018) (49)	23 (2 pérdidas)	51±8	26	-	1
<b>Totales (Rango) M ± DE o %</b>	<b>872</b> (131 pérdidas)	<b>53±4.4</b> TB: 52±3.8 C: 58±4.8	<b>42.3</b> TB: 41 C: 47	<b>30.4 ±1.5</b> TB: 30.7±1.5 C: 29.5±1.4	<b>1.8</b>

a: mediana. **Abreviaturas:** n: número; NA: no aplica; TB: termoplastia bronquial. **Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 9: Características basales de los pacientes (II)**

Estudio	FEV <sub>1</sub> % <sup>a</sup> (m±DE)	Exacerbación grave (n pac-año)	Hospitalización (n pac/año previo)	Escala ACQ	Escala AQLQ	Uso crónico CO (% pac)	T. biológico (% pac)
Chupp (2022) (42)	80.4±13.7	1.61±1.12	0.22±0.53	-	4.03±1.28	19.4	15.8 (OM)
Chaudhurri (2021) (41)	TB: 72.9 C: 74.4	TB: 0.82 C: 0.96	TB: 0.09 C: 0.08	TB: 1.86±0.85 C: -	TB: 4.8±1.2 C: 4.9±1.2	TB: 5 C: 3	TB <sup>e</sup> : 7.4 C <sup>e</sup> : 7.9
Torrego (2021) (43)	NI	NI	NI	11.18±4.01 <sup>c</sup>	3.26±1.10	47.8	9.6 (OM)
Langton (2020) (44)	TB: 52.0±17.5 C: 50.8±18	TB: 3.8±3.7 C: 2.8±2.3 (6 meses)	-	TB: 3.3±1.0 C: 3.7±1.0	-	TB: 57 C: 40	TB: 0 C: 100 (MP)
Langton (2020) (45)	55.8±19.8	7.3±6.6	-	3.2±1.0	-	53.2	43 (NI)
Madsen (2021) (46)	62 (48-73)	-	0	2.9 (2.1-3.7)	4.0 <sup>d</sup> (3.2-4.9)	-	0
Seeley (2019) (47)	72	-	-	-	3.7±1.3 <sup>d</sup> (1.2-5.7)	29	46 (OM)
Facciolongo (2018) (48)	77.4±14.7 <sup>b</sup>	4.7±2.0	1.2±1.7	4.7±0.8	2.9±0.9	58	41.6 (OM)
Puente-Maetsu (2018) (49)	79±17	4.5±4.1	0.85±1.3	7.2±1.5 <sup>c</sup>	-	66	14 (OM)
Totales (Rango) M ± DE o %	<b>67.7±11.4</b>	<b>4.4±2.8</b>	<b>0.47±0.5</b>	<b>3.86±1.8</b>	<b>3.78±0.6</b>	<b>28.7</b>	<b>22</b>
	TB: 68.9±10.9 C: 62.6±16.6						TB: 18.7 C: 48.5

a: FEV % predécido prebroncodilatador; b: FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador; c: escala ACT; d: escala mini-AQLQ; e: en el grupo TB el 1.5% recibió benralizumab (BR), el 3.7% mepolizumab (MP) y el 2.2% omalizumab (OM). Entre los controles, el 0% BR, el 2.6% MP y el 5.3% OM. **Abreviaturas:** C: control; CO: corticoides orales; DE: desviación estándar; m: media; n: número; OM: omalizumab; T: tratamiento; TB: termoplastia bronquial. **Fuente:** elaboración propia.

En términos generales, el protocolo de intervención fue similar. En todos los estudios se prescribió corticoide oral durante 1 semana antes de cada sesión (comenzando 3 días antes), la TB se realizó en tres sesiones separadas en 3 semanas, bajo anestesia general o sedación profunda y en todos los casos se utilizó el sistema Alair®. Cuatro estudios especificaron que las intervenciones las realizó un profesional o equipo especialmente entrenado y/o formado por el fabricante o con amplia experiencia (44, 46-49).

En la tabla 10 se recogen a modo de resumen las principales características de los estudios incluidos.

**Tabla 10: Características generales de los estudios incluidos**

Estudio	País de reclutamiento	Periodo	Diseño	Intervención, sedación, pac	Control (pac)	Seguimiento (años)
<b>Chaudhurri (2021) (41)</b>	EE.UU., Reino Unido, Canadá, Brasil, Países Bajos (16 centros)	2017	Cohortes	TT + TB Alair® NI N=136	AIR, RISA: TT AIR-2: TT + broncoscopia simulación N= 56 <sup>a</sup>	M: 12.1 (10.8-15.6)
<b>Langton (2020) (44)</b>	Australia (Victoria) (1 centro)	2014 - 2019 <sup>a</sup>		TT + TB Anestesia general N=44	T. biológico (MP) N= 47	1
<b>Torrego (2021) (43)</b>	Europa <sup>b</sup> , Sudáfrica, Australia (Registro BTGR) (18 centros)	2014-2016	Registro	TT + TB Alair® NI N=157	NA	2
<b>Langton (2020) (45)</b>	Australia (Registro TB) (4 centros)	2014 - 2018		TT + TB Alair® NI N=77	NA	1
<b>Chupp (2022) (42)</b>	EE.UU. y Canadá (27 centros)	2011-2014	Series de casos	TT + TB Alair® NI N=279	NA	5
<b>Madsen (2021) (46)</b>	Europa (Dinamarca) (1 centro)	NI		TT + TB Alair® Sedación profunda N= 16	NA	2
<b>Seeley (2019) (47)</b>	EE.UU. (California) (1 centro)	2011-2013		TT + TB Alair® Anestesia general N= 25	NA	1
<b>Facciolongo (2018) (48)</b>	Europa (Italia) (1 centro)	2013 - 2014		TT + TB Alair® Sedación profunda N= 12	NA	1
<b>Puente-Maetsu (2018) (49)</b>	Europa (España) (1 centro)	2013 - 2015		TT + TB Alair® Anestesia general N= 23	NA	1

a: el reclutamiento de los pacientes tratados con MP se inició a partir de 2017, fecha en la que se financia el medicamento; b: incluye España, Italia, Alemania, Reino Unido, Países Bajos y República Checa. **Abreviaturas:** MP: mepolizumab; NA: no aplica; TB: termoplastia bronquial; TT: triple terapia optimizada. **Fuente:** elaboración propia.

En cuanto a la procedencia, los estudios se realizaron principalmente en Europa y Australia y en su mayoría fueron monocéntricos (5/9). Por su diseño, tamaño muestral y seguimiento destacó el estudio de Chaudhurri et al (41) que consistió en el seguimiento a largo plazo (>10 años) de los pacientes reclutados en los ECA AIR, RISA y AIR-2 y en el que participaron 16 centros de 5 países de Europa, EE.UU. y Canadá. Incluyó el 56% de los pacientes asignados al brazo intervención (136/260: 29 de AIR, 8 de RISA y 99 de AIR-2) y el 33% de los controles (56/169: AIR y RISA tratamiento estándar y AIR-2 broncoscopia simulada). Además, 18 de los controles recibieron TB tras participar en los ECA. A excepción del estudio de Langton et al (44) que utilizó como comparador la terapia biológica con mepolizumab (MP) añadida al tratamiento farmacológico estándar (triple terapia, TT), el resto fueron series de casos sin comparador (42, 45-49). Se identificaron dos registros, uno realizado en Australia (45) y el *Bronchial Thermoplasty Global Registry* (BTGR) que contó con la participación de 9 países de Europa, Sudáfrica y Australia (43), existiendo un posible solapamiento

entre ellos, así como entre los estudios realizados en España (49) y Australia (44, 45) con el registro BTGR (43).

Finalmente, en relación a la declaración de conflicto de interés destacar que tres estudios fueron financiados por la industria *Boston Scientific* (41-43) participando ésta en el diseño, análisis, interpretación de los datos y redacción del artículo. En 5 estudios no existió ningún tipo de conflicto (44-48) y en dos (42, 49) los autores principales tenían relación con la industria.

#### 4.1.3 Características y recomendaciones de las guías de práctica clínica

Se incluyeron 5 GPG sobre el manejo del asma en pacientes adultos realizadas por las principales sociedades científicas de ámbito nacional e internacional: GINA 2022 del *Global Initiative for Asthma* (3), GEMA 2021 (Guía Española para el Manejo del Asma) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (6), *International ERS/ATS 2020* de la *European Respiratory Society and American Thoracic Society* (17, 20), NAEP 2020 (*National Asthma Education and Prevention Program*) del *National Institutes of Health* (39) y BTS 2019 (*British Thoracic Society*) del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (21).

La calidad metodológica de las guías fue valorada por pares de forma independiente según el instrumento AGREE II (63), obteniendo un alto grado de acuerdo. La puntuación global de las GPC osciló entre el 75% y el 100%, se consideraron de buena calidad y se recomendó su uso. En el anexo D se incluye la escala de valoración utilizada y se detalla la puntuación obtenida por cada GPC.

Todas las GPC fueron consistentes entre sí. El cuerpo de la evidencia sobre la que basaron sus recomendaciones procedió en todos los casos de revisiones sistemáticas con/sin metanálisis y ECA con riesgo de sesgo moderado, de un número limitado de estudios y/o resultados inconsistentes, por lo que emiten recomendaciones de nivel B, que implica que existen incertidumbres sobre la estimación del efecto y que se requiere investigación adicional.

De forma general, las GPC consideran la TB como una alternativa para el tratamiento de pacientes adultos con asma grave que persiste mal controlada a pesar de la triple terapia farmacológica optimizada (AGNC). Es decir, incluye pacientes con asma grave que no responden a la terapia adicional con macrólidos (asma asociada a fenotipo noT2), o no han obtenido una buena respuesta con la terapia biológica (anticuerpos monoclonales anti-IgE, anti-IL5, anti-IL4 para el fenotipo T2). Además,

aconsejan realizar la TB en centros con alta experiencia y en el contexto de un registro o estudio de investigación y remarcan la importancia de mejorar los criterios de selección de los pacientes.

La única guía que emite una recomendación condicional en contra de su uso (nivel de evidencia muy bajo) es la guía del *National Asthma Education and Prevention Program* (39). No recomienda su uso como parte del tratamiento habitual por su pequeña ratio riesgo-beneficio y tampoco en pacientes con una función pulmonar reducida ( $FEV_1 < 50-60\%$ ) o en menores de 18 años. Sin embargo, reconoce que al estar autorizada la técnica por las agencias reguladoras se está utilizando, por lo que su panel de expertos sugiere que, para un uso seguro se utilice en el contexto de un registro o ensayo clínico, en centros especializados y por profesionales cualificados (39).

En el anexo B se resumen las recomendaciones específicas sobre TB de las diferentes GPC incluidas. Como evidencia adicional también se incluye información procedente de 4 consensos de expertos: dos europeos (22, 34), uno canadiense (9) y otro de la India (40), que de forma general son acordes a las recomendaciones de las GPC y remarcan la complejidad e incertidumbres en la selección de los pacientes, la capacitación específica del personal y curva de aprendizaje o el enfoque multidisciplinar en centros de elevada experiencia, entre otros.

#### 4.1.4 Resultados de los proyectos en marcha

Se localizaron 18 estudios de investigación en marcha. Siete cumplieron los criterios de selección establecidos, tres están finalizados y cuatro en activo. Entre ellos destacan:

- ✓ Estudio PAS2 realizado en EE.UU. por la casa comercial como condición de la autorización PMA de la FDA para demostrar la durabilidad del efecto del tratamiento y el perfil de seguridad a largo plazo en la población de uso prevista (adultos  $\geq 18$  años con asma grave persistente) (64). Finalizó en marzo de 2020, con publicación parcial de sus resultados en el contexto de congresos (resultados a 4 y 5 años) (65, 66). En la última actualización de la búsqueda (junio de 2022) se localizó la publicación oficial de los resultados a 5 años de seguimiento que fueron incluidos en este trabajo (42).
- ✓ BT *Global Registry*: registro prospectivo financiado por la industria en el que participan 19 centros de Europa, Australia y Sudáfrica para recopilar datos de

eficacia a dos años de seguimiento. Finalizó en 2019, con publicación parcial de resultados en el contexto de congresos (67). Al igual que en el caso anterior, en la última actualización se localizó la publicación oficial de los resultados a 2 años que fue incluida en este trabajo (43).

- ✓ *BATA Trial*: estudio de intervención, aleatorio y doble ciego, que compara la seguridad y eficacia a corto plazo (12 meses) de dos sistemas de termoplastia bronquial: SyMap (n=80) vs Alair (n=80). Se desarrolla en China, actualmente en activo sin resultados publicados (68).
- ✓ Estudio THERMASCORT: estudio de intervención aleatorio, no cegado que compara la efectividad a corto plazo de la TB con el tratamiento farmacológico estándar (12 meses). Están en activo (reclutando pacientes), se desarrolla en Francia con fecha prevista de finalización en noviembre de 2022 (68).

Las principales características de estos estudios se resumen a continuación en la siguiente tabla 11:

**Tabla 11: Principales características de los estudios de investigación en marcha**

Estudio	Características
<p>EE.UU. (64) (abr 2011 – mar 2020) Multicéntrico Completado<sup>a</sup> ID: NCT01350336</p>	<p><b>Título:</b> <i>Post-FDA Approval Clinical Trial Evaluating Bronchial Thermoplasty in Severe Persistent Asthma (Bronchial Thermoplasty in Severe Asthma (PAS-2)).</i></p> <p><b>Objetivo:</b> demostrar la durabilidad del efecto del tratamiento y evaluar el perfil de seguridad a corto y largo plazo del sistema Alair en la población de uso previsto en los EE.UU. (Como condición de la aprobación PMA para el sistema Alair, la FDA requiere que <i>Boston Scientific</i> genere estos datos).</p> <p><b>Diseño:</b> estudio de intervención, multicéntrico, abierto, de un solo brazo.</p> <p><b>N reclutados:</b> 284; adultos con asma grave (18-65 años), tratamiento GCI/LABA, FEV<sub>1</sub> pre≥60%, no fumador durante ≥1 año, AQLQ≤6.25.</p> <p><b>Intervención:</b> TB (<i>Alair system</i>).</p> <p><b>Resultados principales:</b> número de exacerbaciones graves (5 años de seguimiento).</p> <p><b>Resultados secundarios:</b> exacerbaciones graves, eventos adversos respiratorios, visitas a emergencias, hospitalizaciones, FEV<sub>1</sub> pre y post broncodilatador.</p> <p><b>Sponsor:</b> <i>Boston Scientific Corporation</i>.</p>
<p>Internacional (Alemania, Australia, España, Italia, Países Bajos, Reino Unido, República Checa,</p>	<p><b>Título:</b> <i>Bronchial Thermoplasty (BT) Global Registry (BTGR).</i></p> <p><b>Objetivo:</b> registro.</p> <p><b>Diseño:</b> observacional (registro de pacientes).</p> <p><b>N reclutados:</b> 158; adultos (≥18 años) sometidos a TB con Alair.</p> <p><b>Intervención:</b> TB (<i>Alair System</i>).</p> <p><b>Resultados principales:</b> proporción de pacientes con exacerbaciones graves (2 años).</p>

Estudio	Características
<p><b>Sudáfrica (69)</b> (ene 2014 – Jun 2019) <b>Multicéntrico</b> <b>Completado<sup>a</sup></b> <b>ID: NCT02104856</b></p>	<p><b>Resultados secundarios:</b> calidad de vida (cuestionario AQLQ), test de control de asma (ACT), visitas a urgencias, hospitalizaciones, visitas médicas no programadas incluidas las visitas de atención de urgencia, FEV<sub>1</sub> pre- post, eventos adversos respiratorios, volumen pulmonar, capacidad de difusión, uso de medicación, satisfacción del paciente (puntuación encuesta), test RAST, eosinófilos en esputo, óxido nítrico exhalado (eNO), cambio de metacolina (PC20). <b>Sponsor:</b> <i>Boston Scientific Corporation.</i></p>
<p><b>Reino Unido (70)</b> (jun 2013 – ene 2016) <b>Multicéntrico</b> <b>Completado<sup>a</sup></b> <b>ID:</b> <b>ISRCTN94263922</b></p>	<p><b>Título:</b> <i>Bronchial Thermoplasty Study: an observational study examining airway remodelling and repair in patients with severe persistent asthma treated with bronchial thermoplasty: an imaging and immunopathological study.</i> <b>Diseño:</b> observacional multicéntrico (UK). <b>Objetivo:</b> investigar la restauración pulmonar tras la TB. <b>N reclutados:</b> 20; adultos (≥18 años) con diagnóstico de asma y escalón terapéutico 3-5 según criterios GINA. <b>Intervención:</b> TB. <b>Resultados principales:</b> cambios en las características inmunopatológicas tras la TB (basal, 3 y 6 semanas post-TB). <b>Sponsor:</b> <i>University of Leicester (UK)</i> <b>Financiación:</b> <i>Wellcome Trust y Air-PROM (consorcio europeo) y National Institute for Health Research Leicester Respiratory Biomedical Research Unit.</i></p>
<p><b>Francia (68)</b> (jun 2015 – nov 2022) <b>Activo reclutando</b> <b>ID: NCT02464995</b></p>	<p><b>Título:</b> <i>Bronchial Thermoplasty in Severe Asthma With Frequent Exacerbations (THERMASCORT).</i> <b>Diseño:</b> ECA (asignación paralela, no cegado). <b>Objetivo:</b> efectividad comparada de TB vs tratamiento estándar. <b>N estimado:</b> 34; adultos (≥18 años) con asma que precisan tratamiento terapéutico GINA 4-5. <b>Intervención:</b> TB (<i>Alair System</i>). <b>Control:</b> tratamiento farmacológico convencional. <b>Resultados principales:</b> tasa exacerbaciones graves (1 año). <b>Resultados Secundarios:</b> dosis GC, ACQ, ACQLQ, FEV<sub>1</sub> <b>Sponsor:</b> <i>University Hospital, Strasbourg</i></p>
<p><b>China (71)</b> (jun 2019 – feb 2021) <b>Multicéntrico</b> <b>Activo reclutando</b> <b>ID: NCT03765307</b></p>	<p><b>Título:</b> <i>Safety and Efficacy of the SyMap Bronchial Ablation System for Treatment of Severe Asthma: a Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (Bronchial Ablation for Treatment of Asthma (BATA) Trial).</i> <b>Objetivo:</b> comparar seguridad y eficacia de 2 sistemas de TB. <b>Diseño:</b> ECA (asignación paralela, simple ciego). <b>N estimado:</b> 160; adultos (18-65 años) con asma grave sintomática no controlada. <b>Intervención:</b> TB <i>SyMap system</i> vs TB <i>Alair System</i> (control). <b>Resultados principales:</b> tasa de exacerbaciones (anual) <b>Resultados secundarios:</b> calidad de vida (cuestionario AQLQ integrado, AQLQ), control del asma (ACQ-6 modificado), días libre de síntomas, número de</p>

Estudio	Características
	<p>exacerbaciones graves, días de hospitalización, FEV<sub>1</sub>.</p> <p>Otros resultados: visitas a urgencias, días de hospitalización, absentismo escolar/laboral.</p> <p><b>Sponsor:</b> SyMap Medical (Suzhou), Ltd.</p> <p><b>Colaboradores:</b> JieNuo Medical(Beijing) Co.,Ltd</p>
<p><b>Japón (72)</b> (may 2018 – mar 2021) <b>Activo reclutando</b> <b>ID: JPRN-UMIN000031982</b></p>	<p><b>Título:</b> <i>The effect of bronchial thermoplasty on severe asthmatic cough.</i></p> <p><b>Diseño:</b> estudio de intervención de un brazo.</p> <p><b>N estimado:</b> 30; adultos (20 – 85 años) asma grave.</p> <p><b>Resultados principales:</b> mejoría de la intensidad de la tos y de la calidad de vida específica.</p> <p><b>Sponsor:</b> <i>Naogya City University.</i></p>
<p><b>Japón (73)</b> (ene 2018) <b>Activo reclutando</b> <b>ID: JPRN-UMIN000030832</b></p>	<p><b>Título:</b> <i>Study of Mediators Before and After Bronchial Thermoplasty in Bronchial Asthma.</i></p> <p><b>Objetivo:</b> comparar el efecto de la TB en los mediadores séricos.</p> <p><b>Diseño:</b> estudio de intervención (pre- post) de un brazo.</p> <p><b>N estimado:</b> 40; adultos (20 – 75 años) con diagnóstico de asma grave (criterios <i>Japanese Allergy Society's</i>).</p> <p><b>Sponsor:</b> <i>Department of Respiratory Medicine, Fujita Health University of Medicine.</i></p>

**Abreviaturas:** ID: identificador; TB: termoplastia bronquial; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; RAST: prueba cutánea alérgica o prueba radioalergosorbente. a: no existen resultados publicados. **Fuente:** elaboración propia.

## 4.2 Resultados de efectividad

Estos resultados se presentan por variables que han sido agrupadas en dos categorías: control del asma y calidad de vida relacionada con la salud.

### 4.2.1 Control del asma

Se ha definido como el grado en que se pueden reducir o eliminar las manifestaciones de la enfermedad con un adecuado tratamiento. Para valorar el grado de control se han considerado las siguientes variables: el control de los síntomas, la frecuencia de exacerbaciones graves y la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>).

Se observó cierta heterogeneidad en el reporte del resultado de algunas variables, lo que ha dificultado su comparación y análisis agregado. Globalmente los resultados de efectividad proceden del seguimiento a corto plazo de 329 pacientes incluidos en 6 estudios observacionales (43-46, 48, 49) y del seguimiento a medio y largo plazo (5-10 años) de un subgrupo de pacientes reclutados en los ensayos AIR,

RISA y AIR-2 (38, 41) y de los pacientes intervenidos en el estudio post-autorización PAS2 (42).

- Control de los síntomas

Para cuantificar el nivel de control de los síntomas, seis de los ocho estudios que aportaron información al respecto utilizaron el cuestionario ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) (38, 41, 44-46, 48) y dos la escala ACT (*Asthma Control Test*) (43, 49). En total se incluyeron 1027 pacientes (725 tratados con TB y 302 controles).

El cuestionario ACQ consta de 7 apartados y hace referencia a los síntomas de asma durante la última semana. La puntuación total se calcula como la media de los 7 ítems puntuados de 0 a 6 (0=buen control, 6=control muy pobre). Valores  $\geq 1.5$  sugieren un asma mal controlada, entre 0.75 - 1.5 un control parcial y  $< 0.75$  un buen control. Una diferencia media de 0.5 puntos supone un cambio clínico mínimamente importante. El cuestionario ACT consta de 5 apartados referidos a las cuatro últimas semanas. Cada respuesta se valora del 1 al 5, siendo el resultado final la suma de todas ellas (5=peor control, 25=control total). Valores  $\geq 20$  indican que el asma está bien controlada; entre 19-16 un control parcial y  $\leq 15$  un mal control, siendo la diferencia mínima clínicamente importante de 3 puntos (23).

En términos generales, los estudios indican que tanto los pacientes tratados con TB como los controles mejoran el control de los síntomas siendo esta mejora mínimamente importante desde el punto de vista clínico, pero la diferencia entre ambos grupos no es significativa. En este sentido, el metanálisis de NICE (3 ECA, 429 pacientes) (38) mostró una diferencia entre los pacientes tratados con TB y controles de 0.15 en ACQ ( $p=0.23$ ) y Lagnton et al (44) una diferencia de 0.2 ( $p=0.251$ ) ambos a 12 meses. Los estudios observacionales mostraron en términos generales, cambios mínimamente relevantes durante el primer año [reducción de 2.1 en la escala ACQ ( $p=0.03$ ) y aumento de 7.0 en ACT ( $p=0.018$ )] que parecen persistir en el largo plazo (41).

En la tabla 12 se muestran los principales resultados de los estudios analizados.

**Tabla 12: Respuesta al tratamiento: control de los síntomas**

	N pac	Escala	Basal	1 año	5 años	10 años	Cambio
NICE (2018) (38)	TB: 260 C: 169	ACQ	(IC95%: -0.40 a 0.10)		-	-	-0.15 ( <i>p</i> =0.23)
Chaudhurri (2021) (41)	TB: 136 C: 56	ACQ	TB: 1.86±0.85 C: -	-	-	TB: 1.31±1.0 C: -	-0.55
Langton (2020) (44)	TB: 44 C: 77	ACQ	TB: 3.3±1.0 C: 3.7±1.0	TB: 1.7±1.3 ( <i>p</i> <0.001) C: 1.9±1.3 ( <i>p</i> <0.001)	-	-	-0.2 ( <i>p</i> =0.251)
Langton (2020) (45)	TB: 77	ACQ	3.2±1.0	1.6±1.2	-	-	-1.6 ( <i>p</i> >0.05)
Madsen (2021) (46)	TB: 16	ACQ	2.9	1.4 1.5 ( <i>p</i> =0.004) a 2 años	-	-	-1.4 ( <i>p</i> =0.032)
Facciolongo (2018) (48)	TB: 12	ACQ	4.7±0.8	1.5±0.9	-	-	-3.2
Torrego (2021) (43)	TB: 157	ACT	11.18±4.01	15.54±6.21 (a 2 años)	-	-	+3.7 ( <i>p</i> <0.001)
Puente-Maetsu (2018) (49)	TB: 23	ACT	7.2±1.5	14.3±2.1	-	-	+7.1 ( <i>p</i> =0.018)

Abreviaturas: ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; C: control; TB: termoplastia bronquial; MP: mepolizumab.

Fuente: elaboración propia.

- Exacerbaciones graves:

Para evaluar el impacto del tratamiento se evaluó la proporción de pacientes que desarrollan exacerbaciones graves durante el seguimiento (5 estudios, 939 pacientes) (38, 41-43, 49) y el número de exacerbaciones graves por paciente (7 estudios, 1104 pacientes) (38, 41, 42, 44, 45, 48, 49).

Comparado con el tratamiento convencional la evidencia sugiere que la TB se asocia con una mayor reducción de la proporción de exacerbaciones graves (entre un 8% y un 14% superior) cuyo efecto parece mantenerse constante en el tiempo (2 estudios, 480 pacientes) (38, 41). Al final del primer año, cerca del 25% de los pacientes tratados con TB desarrollaron exacerbaciones graves comparado con el 30%-40% de los controles (38, 41). En términos generales, al final del primer año se observó una reducción media próxima al 27% que se mantuvo constante a medio y largo plazo (-34% a 2 años, -32% a 5 años y -25% 10 años) (38, 41-43).

En términos de reducción del número de exacerbaciones graves por paciente, la TB parece mostrar una eficacia similar al tratamiento convencional (7 estudios, 992 pacientes). Los estudios muestran que durante el primer año se producen importantes reducciones tanto en los pacientes tratados con TB (1.5<sub>basal</sub> vs 0.46) como en los controles (1.3<sub>basal</sub> vs 0.45), pero la diferencia entre ambos no es estadísticamente significativa (diferencia de medias 0.01, *p*=0.40) (38, 41, 44). A medio y largo plazo, las reducciones observadas parecen mantenerse constantes. A los 10 años, se observa un ligero aumento en el número de exacerbaciones con respecto a

las registradas a los 5 años (diferencia 0.27, IC95%: 0.01-0.56,  $p=0.044$ ), pero son similares a las notificadas al final del primer año (diferencia 0.11, IC95%: -0.19 a 0.42,  $p=0.43$ ). En la tabla 13 se muestran los principales resultados de los estudios analizados.

**Tabla 13: Respuesta al tratamiento: exacerbaciones graves**

	N pac	Basal	1 año	5 años	10 años
<b>Exacerbaciones graves (%)</b>					
NICE (2018) (38)	TB: 190 C: 98 (AIR 2)	-	TB: 26 C: 40 ( $p<0.05$ )	TB: 30.9 C: 51.6	-
Chaudhurri (2021) (41)	TB: 136 C: 56	TB: 50.5 C: 50	TB: 24 C: 32	TB: 22 C: -	TB: 25 C: 37
Chupp (2022) (42)	TB: 279	77.8	50.4	42.7 ( $p<0.001$ )	-
Torrego (2021) (43)	TB: 157	90.3	56.1 (a 2 años) ( $p<0.001$ )	-	-
Puente-Maetsu (2018) (49)	TB: 23	-	25 ( $p<0.001$ )	-	-
<b>Exacerbaciones graves por paciente/año (n°)</b>					
NICE (2018) (38)	TB: 56 C: 56 (AIR)	TB: 0.07±0.18 C: 0.07±0.31	TB: 0.01±0.08 C: 0.06±0.24 ( $p>0.05$ )	-	-
	TB: 190 C: 98 (AIR 2)	-	TB: 0.48±0.067 C: 0.70±0.122 ( $p<0.05$ )		
Chaudhurri (2021) (41)	TB: 136 C: 56 (AIR 2)	TB: 0.82 C: 0.96	TB: 0.47 ( $p=0.012$ ) C: 0.39 (NI)	TB: 0.31 ( $p<0.001$ ) C: -	TB: 0.58 ( $p=0.044$ ) C: 0.82 (NI)
Langton (2020) (44)	TB: 44 MP:77	TB: 3.8±3.7 C: 2.8±2.3	TB: 0.9±1.5 C: 0.9±1.1 ( $p>0.05$ )	-	-
Chupp (2022) (42)	TB: 279	1.61±1.12	-	0.72±ni ( $p<0.001$ )	-
Langton (2020) (45)	TB: 77	3.7±3.3	0.9±1.5 (NI)	-	-
Facciolongo (2018) (48)	TB: 12	4.7±2.0	0.6±0.7 ( $p<0.001$ )	-	-
Puente-Maetsu (2018) (49)	TB: 23	4.8±3.6	1.2±1.2 ( $p<0.001$ )	-	-

**Abreviaturas:** C: control; TB: termoplastia bronquial; MP: mepolizumab; NI: no informa. **Fuente:** elaboración propia.

- *Función pulmonar:*

Para valorar el impacto del tratamiento sobre el cambio en la función pulmonar, se analizó el cambio experimentado en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) (9 estudios, 961 pacientes) (38, 41, 42, 44-49), observando gran heterogeneidad en el reporte de los resultados lo que dificultó realizar un análisis agregado.

En términos generales, se observa que el tratamiento de TB no produce cambios en la función pulmonar (la prueba broncodilatadora no mostró mejoría significativa de la reversibilidad de la obstrucción bronquial; en los estudios el

porcentaje de incremento FEV<sub>1</sub> sobre el valor basal fue <12%). A lo largo del primer año, no se observan diferencias significativas entre la mejora del FEV<sub>1</sub> de los pacientes tratados con TB y los controles (evidencia procedente de 3 ECA con 249 pacientes y de 1 estudio comparativo con 121 pacientes) (38, 44). A los 5 años, el FEV<sub>1</sub> de los pacientes tratados con TB permaneció estable sin cambios significativos con respecto a los valores basales (evidencia procedente del estudio PAS2 (n=279; % de incremento FEV<sub>1</sub> sobre el valor basal=6.4%) y de 3 ECA (n=216 brazo TB); diferencia FEV<sub>1</sub>prebroncodilatadora: -0.73; diferencia FEV<sub>1</sub> postbroncodilatadora: -0.69; p=0.88) (38, 42). A más largo plazo (10 años) tampoco se observan cambios significativos (% de incremento FEV<sub>1</sub> sobre el valor basal=11.4%) (41). En ambos estudios, el FEV<sub>1</sub> postbroncodilatador se mantuvo más alto que los valores previos al broncodilatador, lo que indica reversibilidad del asma.

En la tabla 14 se muestran los principales resultados de los estudios analizados.

**Tabla 14: Respuesta al tratamiento: función pulmonar**

	N pac	Basal	1 año	5 años	10 años
<b>FEV<sub>1</sub> % predicho (Litros)</b>					
<b>NICE (2018) (38)</b>	TB: 216	diferencia medias <i>pre-bronc</i> : -0.75, IC95%: -3.36 a +1.85 (p=0.57) diferencia medias <i>post-bronc</i> : -0.62, IC95% -3.32 a +2.08 (p=0.65)			-
<b>Chaudhurri (2021) (41)</b>	TB: 136 C: 56	TB: 72.9 (2.2 L) C: 74 (2.3 L) ( <i>pre-bronc</i> )	-	-	TB: 75.8 (2.5 L) C: 75.6 (2.6 L) (NS)
		TB: 79.4 (2.4 L) C: 80 (2.5 L) ( <i>post-bronc</i> )	-	-	TB: 84.7 (2.8 L) C: 84.1 (2.9 L) (NS)
<b>Langton (2020) (44)</b>	TB: 44 C:77	TB: 52.0 C: 50.2	TB: 59.0 (p=0.005) C: 56.5 (p=0.003) (Diferencia p=0.92)	-	-
<b>Chupp (2022) (42)</b>	TB: 279	80.4 (2.57 L) ( <i>pre-bronc</i> )	-	79.82 (2.55 L)	-
		85.8 (2.74 L) ( <i>post-bronc</i> )		84.93 (2.72 L)	
<b>Langton (2020) (45)</b>	TB: 77	55.8	60.6	-	-
<b>Madsen (2021) (46)</b>	TB: 16	1.98 L (62% pred)	2.47 L (p=0.179)	-	-
<b>Seeley (2019) (47)</b>	TB: 25	2.30 L (72% pred) ( <i>post-bronc</i> )	1.9 L	-	-
<b>Facciolongo (2018) (48)</b>	TB: 12	77.4 (2.3 L) ( <i>post-bronc</i> )	76.2 (2.3 L) (p= 0.017)	-	-
<b>Puente-Maetsu (2018) (49)</b>	TB: 23	79	Diferencia media: -0.5 (NS)	-	-

**Abreviaturas:** C: control; pre-bronco: pre-broncodilatador; post-bron: post-broncodilatador; TB: termoplastia bronquial; NS: no significativo. **Fuente:** elaboración propia.

## 4.2.2 Calidad de vida relacionada con la salud

Para valorar la calidad de vida se consideraron las siguientes variables: la puntuación en el cuestionario AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*), los días libres de síntomas y los días de absentismo laboral o escolar.

Los datos proceden del seguimiento a corto plazo de 639 pacientes procedentes de 3 ECA (AIR, RISA y AIR-2) y 4 estudios observacionales (38, 41, 43, 46-48), y del seguimiento a medio-largo plazo de 471 pacientes procedentes del estudio PAS2 y de los ECA previos (41, 42).

Para valorar la calidad de vida cinco estudios utilizaron el cuestionario AQLQ (32 ítems) (38, 41-43, 48) y dos su versión reducida (15 ítems) (46, 47). De forma general estas escalas abordan 4 dimensiones: limitación de la actividad, síntomas, función emocional y estímulos ambientales. La puntuación total es la media de todos los ítems valorados en una escala *Lykert* (1= mayor grado de discapacidad y 7=mayor grado de autonomía) y la mínima diferencia clínicamente importante es de 0.5 puntos (diferencias de 1 representan un cambio moderado y mayores a 1.5 implican grandes cambios).

En la tabla 15 se presentan los principales resultados de los estudios analizados.

**Tabla 15: Resultados de calidad de vida**

	N pac	Escala	Puntuación escala					Absentismo (días)
			Basal	12 meses	24 meses	5 años	>10 años	
<b>NICE (2018) (38)</b>	TB: 260 C: 169	AQLQ	Diferencia: 0.28 IC95%: 0.07 - 0.5 ( $p<0.01$ )		-	-	-	12 meses: TB: 1.3±0.36 C: 3.92±1.55
<b>Chaudhurri<sup>a</sup> (2021) (41)</b>	TB: 136 C: 56	AQLQ	TB: 4.8±1.2 C: 4.9±1.2	TB: 5.9±1.1 C: 5.8±1.1	-	-	TB: 5.78 C: -	-
<b>Chupp (2022) (42)</b>	TB: 279	AQLQ	4.03±1.28	-	-	4.12±1.2 7	-	-
<b>Torrego (2021) (43)</b>	TB: 157	AQLQ	3.26±1.10	-	4.39±1.50	-	-	-
<b>Madsen (2021) (46)</b>	TB: 16	Mini-AQLQ	4.0 (3.2-4.9)	5.5 (5.0-6.4) $p=0.011$	5.6 (4.5-6.5) $p=0.008$	-	-	-
<b>Seeley (2019) (47)</b>	TB: 25	Mini-AQLQ	3.6±0.3	5.6±0.3 $p<0.05$	-	-	-	-
<b>Facciolongo (2018) (48)</b>	TB: 12	AQLQ	2.9±0.9	5.7±0.7 $p=0.000$	-	-	-	Basal: 27.2±21.3 12 meses: 0.3±0.8 $p=0.024$

**Abreviaturas:** AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; C: control; TB: termoplastia bronquial.

**Fuente:** elaboración propia.

En base a los datos analizados se observa que a los 12 meses la calidad de vida de los pacientes tratados con TB es ligeramente superior a la de los controles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa pero no clínicamente relevante (diferencia AQLQ= 0.28 puntos,  $p < 0.01$ ; metanálisis de 3 ECA, 429 pacientes) (38). A medio y largo plazo la mejoría observada parece mantenerse constante (diferencia de 0.09 puntos a 5 años; diferencia de 0.98 puntos a 10 años) (41, 42).

Además, durante el primer año se observa que los pacientes tratados con TB también experimentan un aumento significativo de los días libres de síntomas ( $41 \pm 40\%$  vs  $17 \pm 40\%$ ,  $p < 0.05$ ) (1 ECA AIR,  $n=112$ ) y una mayor reducción del número de días de absentismo laboral o escolar comparado con los controles ( $1.3 \pm 0.36$  vs  $3.92 \pm 1.55$ ) (1 ECA AIR2,  $n=288$ ) (38).

Los estudios observacionales mostraron resultados concordantes en el corto plazo, en términos de mejoras significativas y clínicamente relevantes en la calidad de vida de los pacientes sometidos a TB (incremento de 2.0 puntos a 12 meses; incremento de 1.5 puntos a 2 años) así como en la reducción del número de días de absentismo laboral (4 series de casos,  $n=210$  pacientes, seguimiento 1-2 años) (43, 46-48).

### **4.3 Resultados de seguridad**

Las variables incluidas fueron la hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria por eventos respiratorios graves, el contacto hospitalario que incluye vistas a urgencias o cuidados intensivos, eventos respiratorios y otros efectos secundarios.

La notificación de los eventos adversos no fue uniforme entre los estudios, lo que ha dificultado su análisis agregado. Los datos analizados proceden del seguimiento a medio y largo plazo de los pacientes reclutados en el estudio PAS2 y en los ECA AIR, RISA y AIR-2 (38, 41), así como de 7 estudios observacionales a corto plazo (1-2 años) que incluyen 399 pacientes (43-49).

En la tabla 16 se muestran los principales eventos adversos notificados, producidos durante el periodo de tratamiento (hasta 6 semanas después de la tercera sesión de TB) y durante el seguimiento a corto y largo plazo.

En términos generales, los estudios muestran que en el corto plazo la TB se asocia con mayor frecuencia de eventos respiratorios graves que necesitan hospitalización o visita a urgencias, pero éstas diferencias desaparecen con el tiempo. Durante la fase

de tratamiento el 64.7% de los pacientes sufrieron un evento respiratorio relacionado con la TB, de los cuales cerca del 20% fueron de carácter grave y precisaron hospitalización. La mayoría de las complicaciones de carácter moderado se produjeron al día siguiente de la sesión de TB y se resolvieron en una semana. Los eventos más frecuentes fueron el empeoramiento del asma (sibilancias, tos, malestar y dolor en el pecho) y la infección del tracto respiratorio. Al final del primer año se observa una reducción de los ingresos hospitalarios (reducción del 20%), de las visitas a urgencias (reducción del 13%) y de la proporción de eventos adversos graves (reducción del 13%), y en la evolución a medio y largo plazo no se observan cambios significativos.

**Tabla 16: Efectos adversos asociados a la termoplastia bronquial**

Efecto adverso	Nº estudios	Nº pac	Eventos				
			Basal	3 meses	1 año	5 años	10 años
Ingreso hospitalario por EA <sup>a</sup> (%)	5 (38, 41-43, 46)	626 (38, 41)	-	TB: 9.2 C: 2.04 RR: 3.5 (1.3-9.7) N= 429	TB: 4.9 C: 3.3 RR: 1.18 (0.5-2.8) N= 607	TB: 1.53 C: 0 RR: 1.47 (0.7-3.2) N= 216	TB: 2.20 C: 0 RR: - N=174
		452 (42, 43, 46)	TB: 24.8	-	TB: 4.8	TB: 2.4	-
Ingreso hospitalario (pac/año)	1 (41)	173	TB: 0.09 C: 0.08	-	TB: 0.06 C: 0	TB: 0.02 C: 0	TB: 0.02 C: 0
Contacto <sup>b</sup> hospitalario (%)	3 (38, 41, 42, 46)	431 (41, 42, 46)	TB: 26.7 C: - N=431	-	TB: 13.1 C: - N=412	TB: 7.6 C: - N=357	TB: 10 C: 7.8 RR: 1.3 N=174
Visitas urgencias (pac-año)	1 (41)	173	TB: 0.54 C: 0.34	-	TB: 0.06 C: 0.05	TB: 0.08 C: -	TB: 0.21 C: 0.08
Retraso alta hospitalaria (>24 horas)	2 (44, 49)	65		13.8	NA	NA	NA
Readmisión hospitalaria (30 días post)	1 (44)	44		13.6	NA	NA	NA
EA grave (%)	6 (42, 43, 46-49)	500		20.2	6.7	4.7	-
Sibilancias, broncoespasmo (%)	3 (43, 44, 49)	300		36.6	-	-	-
Infección respiratoria (%)	3 (41, 43, 46)	341		29	45	-	TB: 0 C: 3
Dolor pecho (%)	2 (43, 49)	178		8.4	0	-	-
Atelectasia (%)	4 (41, 43, 48, 49)	358		7.4	2.0	-	TB: 1 C: 0
Fallo respiratorio (%)	1 (43)	151		1.3	2.4	-	-
Pneumotórax (%)	1 (43)	151		1.3	0	-	-
Hemoptisis (%)	2	174		7.4 <sup>c</sup>	0.8	-	-

Efecto adverso	N° estudios (43, 49)	N° pac	Eventos				
			Basal	3 meses	1 año	5 años	10 años
Broncoectasia (%)	2 (41, 49)	139		4.7	-	-	TB: 13 C: 9.5
Bronquitis (%)	1 (41)	174		-	-	-	TB: 1 C: 0
Otras <sup>d</sup> (%)	1 (41)	164		-	-	-	TB: 1 C: 0

**Abreviaturas:** C: control; EA: efecto adverso; TB: termoplastia bronquial; NA: no aplica; a: los resultados a 12 meses proceden del metanálisis NICE (3 ECA, n=429 pacientes), los resultados a 5 años de las extensiones de los mismos ECA (n=216, solo brazo intervención) y los resultados a 10 años del estudio de Chaudhurri; b: contacto hospitalario: incluye visita urgencias o visita médica no programada; c: un caso grave a los 23 días de la última sesión de tratamiento que precisó ventilación mecánica y supuso el retraso en alta hospitalaria más de 7 días. d: incluye asma, engrosamiento de la pared de los bronquios, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar e inflamación del tracto respiratorio. **Fuente:** elaboración propia.

Los estudios mostraron resultados concordantes entre sí. Durante el periodo de tratamiento NICE indica que la TB se asocia con mayor frecuencia de eventos adversos respiratorios (543 TB vs 163 control) y mayor riesgo de hospitalización por estos eventos (RR: 3.5, IC95%: 1.26 – 9.68, p=0.02), pero a los 12 meses las diferencias desaparecen y la tasa de eventos respiratorios, visitas a urgencias y riesgo de hospitalización (RR: 1.12, IC95%: 0.44 – 2.85, p=0.82) son similares en ambos grupos (metanálisis 3 ECA, n=429 pacientes, 12 meses). A los 5 años no se producen cambios significativos y se mantiene constante la frecuencia de eventos respiratorios (RR: 3.41; IC95%: 2.96 – 3.93, p<0.00001), las visitas a urgencias (RR: 1.06; IC95%: 0.77 – 1.46, p=0.71) y la hospitalización por evento respiratorio grave (RR: 1.47; IC95%: 0.69 – 3.12, p=0.32) de los pacientes tratados con TB (metanálisis de 3 ECA y de sus extensiones a 5 años, n=216 solo brazo TB) (38). En el largo plazo, entre el quinto y décimo año, se mantienen constantes las proporciones de ingresos hospitalarios de los pacientes tratados con TB y las visitas a urgencias, siendo en ambos casos ligeramente superiores a la de los controles. La proporción de broncoectasias fue similar en ambos grupos (TB: 13% vs control: 10%) y el resto de eventos adversos que incluyó asma, engrosamiento de la pared de los bronquios, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar e inflamación del tracto respiratorio se observó en el 1% del grupo TB y en ningún paciente del grupo control (datos del seguimiento a 10 años del 45% (195/249) de los pacientes incluidos en los 3 ECA) (41).

Los estudios primarios notifican durante la fase de tratamiento prolongación de la estancia hospitalaria (13.8%) por exacerbaciones graves o sibilancias en los días posteriores a la intervención que se resuelven en pocos días (<7 días) y readmisiones hospitalarias (13.6%) por neumonía, asma, sangrado gastrointestinal y retención urinaria (44, 49). La mayoría de los eventos adversos fueron de carácter moderado, destacando las sibilancias (37%), el dolor en el pecho (8.4%), la atelectasia (7.4%) y

los broncoespasmos (4.7%). Comparando el efecto de la TB con el tratamiento biológico con mepolizumab (MP), un estudio indica que a los 12 meses el 25.5% de los pacientes (12/47) interrumpió el tratamiento MP: en el 10.7% se retiró el tratamiento por efectos adversos (fuertes cefaleas, artralgia, alergia), en el 10.8% se retiró por no mostrar mejoría clínica y el 4% decidió suspender el tratamiento por considerarlo muy molesto. En el grupo TB, no se registró ninguna pérdida; en el 2.4% de los pacientes se prolongó la estancia hospitalaria más de 24 horas por sibilancias, y el 4.6% fue reingresado a los 30 días de la intervención (neumonía, asma, sangrado gastrointestinal y retención urinaria) (44).

La consulta de la base de datos MAUDE (*Manufacturer and User Device Facility Experience*) de la FDA identificó 452 notificaciones entre 2008 y 2022 (tabla 17):

- Entre 2008 y 2015: 232 eventos adversos (exacerbaciones de asma, atelectasias, infección tracto respiratorio, bronquitis, hemoptisis y dolor en el pecho entre los más frecuentes), 3 problemas de funcionamiento con el dispositivo y 2 fallecimientos (no relacionados con la intervención) (38).

- Entre 2016 y 2022: 285 eventos adversos (asma/exacerbación grave que requiere hospitalización y/o prolongación de la estancia hospitalaria (29%), infección respiratoria (13%), neumonía (5.3%) o neumotórax (3.2%) entre los más frecuentes) y 15 problemas con el dispositivo (malfuncionamiento, deformación o problemas de activación sin complicaciones para el paciente) (74).

Es importante señalar que esta base de datos es un sistema de notificación pasiva por lo que puede contener datos incompletos o sesgados.

**Tabla 17: Notificaciones de seguridad en la base de datos MAUDE**

	2008 – 2015 (NICE)	2016 – 2022 (Actualización)
<b>Problemas dispositivo</b>	3	15
<b>Fallecimientos</b>	2 <sup>a</sup>	0
<b>Eventos</b>	232 exacerbaciones de asma, atelectasias, infección tracto respiratorio, bronquitis, hemoptisis y dolor en el pecho	285 exacerbación grave que requiere hospitalización y/o prolongación de la estancia hospitalaria (83), infección respiratoria (37), neumonía (15), neumotórax (9), disnea (9), bronquitis (8), dolor en el pecho (8), distres respiratorio (7), hemoptisis (6), hemorragia (5), hipoxia (4), fiebre (4), espasmo muscular (3), broncoespasmos (3), fibrilación auricular (2), úlcera (2), quemadura (1), trombosis (1), obstrucción vías respiratorias (1), fallo respiratorio (1), infarto cerebral (1), hemotórax (1), taquicardia (1), efusión pleural (1), pseudoaneurisma (1), estenosis (1), anemia (1).
<b>Total</b>	<b>237</b>	<b>300</b>

a: Fallecimientos no relacionados con la intervención. **Fuente:** elaboración propia.

## 5 DISCUSIÓN

---

El presente informe se ha realizado con el objetivo de valorar la efectividad y seguridad clínica de la termoplastia bronquial para el tratamiento del asma grave que persiste mal controlada a pesar de existir una adecuada adherencia al máximo tratamiento farmacológico, y de controlar los factores y comorbilidades que contribuyen al mal control de la enfermedad.

La TB se presenta como una opción de tratamiento no farmacológico mínimamente invasiva que se incluye como última línea terapéutica de los pacientes adultos con asma persistente grave que no responden al tratamiento estándar (triple terapia farmacológica) y tratamiento adicional según fenotipo. El objetivo consiste reducir el exceso y contractilidad del músculo liso bronquial para reducir la sintomatología y exacerbaciones y mejorar el control de los síntomas y la calidad de vida. Para comprobar estos aspectos, se ha diseñado una revisión sistemática de la literatura científica.

Para realizar este informe, se ha seguido la metodología consensuada en la "Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias" desarrollada en el marco de trabajo de la RedETS (37).

### 5.1 Discusión del método

#### 5.1.1 Discusión de la búsqueda y de los criterios de selección

Con el objetivo de localizar los estudios más relevantes en el área, se diseñaron estrategias de búsqueda específicas, sin limitación temporal, para cada una de las bases de datos consultadas (más de 10 bases generales y específicas), utilizando diferentes combinaciones de términos libres y descriptores para evitar posibles pérdidas de información.

Se identificaron 14 informes de ETS y 77 revisiones sistemáticas, de las cuales se seleccionó un informe de evaluación realizado por NICE en 2018 (38) por cumplir con los objetivos de nuestra investigación y ser de buena calidad metodológica. Dicho informe se utilizó como punto de partida y se procedió a su actualización. Todos los estudios incluidos en NICE también fueron recuperados en nuestra búsqueda bibliográfica. Además, se establecieron actualizaciones periódicas de la estrategia de búsqueda a través de las cuales se localizaron tres estudios relevantes (41-43), se realizó una revisión manual de la bibliografía citada en los estudios y el proceso se completó con búsquedas manuales en metabuscadores para localizar información

adicional, por lo que se considera que no se ha perdido información relevante de interés.

Los criterios de inclusión se centraron en seleccionar pacientes adultos con diagnóstico confirmado de asma persistente grave no controlada, que se establecieron en base a la definición de asma grave no controlada de la ERS/ATS (la más aceptada a nivel internacional) (17, 24), a las recomendaciones de tratamiento de las principales guías de práctica clínica nacionales e internacionales y a las indicaciones de uso autorizadas, que incluyen:

- Pacientes que reciben una combinación de GCI/LABA a dosis elevadas y al menos un tercer fármaco de control y terapia adicional según fenotipo (terapia biológica para fenotipo T2; macrólidos para fenotipo no T2).
- Han optimizado previamente las medidas generales de educación y evitación, adherencia al tratamiento y técnica de inhalación, se han evaluado y controlado los factores externos modificables, comorbilidades y agravantes y no responden a otras opciones terapéuticas añadidas a los GC y LABA.
- Pacientes en los que a pesar de este nivel de tratamiento presentan síntomas frecuentes con  $\geq 2$  exacerbaciones graves en el año previo y al menos una hospitalización grave.
- Pacientes no fumadores o exfumadores de al menos 1 año, con  $FEV_1 \geq 60\%$  -  $\leq 80\%$  (pre-broncodilatador), que presentan un control deficiente de síntomas ( $ACQ \geq 1.5$  o  $ACT < 15$ ) y una baja calidad de vida ( $AQLQ \leq 6.25$ ).

El establecimiento de estos criterios no limitó la recuperación de artículos, y ningún estudio fue excluido por estas causas, por lo que no se considera que estos criterios constituyan una limitación.

En cuanto al diseño, se priorizaron los estudios que incluyeran un grupo control o de comparación, siendo motivo de exclusión las editoriales, cartas al director, artículos de opinión o comunicaciones a congresos. Los estudios de carácter retrospectivo o revisiones narrativas también fueron excluidos, ya que la falta de sistematización en la recuperación de la información podría llevar a un sesgo de inclusión y a la pérdida de información clínica relevante.

Con el objetivo de valorar los resultados en el corto plazo, se estableció un seguimiento mínimo de 12 meses. Teniendo en cuenta que la evidencia previa publicada incluía información a 3 y 5 años, y que solo 4 estudios fueron excluidos por este motivo (seguimiento 6 meses), no se considera que suponga una limitación

importante o que la exclusión de dichos estudios pudiera sesgar los resultados finales.

### 5.1.2 Discusión de la validez de los estudios y limitaciones metodológicas

No se recuperó ningún ensayo clínico aleatorizado. En total se incluyeron 2 estudios comparativos no aleatorios (41, 44) que presentaron un riesgo de sesgo bajo según la escala Robins-I, 2 registros (43, 45) y 5 series de casos de escaso tamaño muestral y seguimiento (1 año) que presentaron un nivel de calidad de la evidencia moderado según la escala IHE (puntuación 15-16 sobre 20) (45-49).

Debido al carácter observacional de la mayoría de los estudios incluidos, que por las limitaciones inherentes a su diseño y metodología no son adecuados para confirmar hipótesis, al escaso tamaño muestral y seguimiento, la fuerza de las conclusiones y recomendaciones se ve limitada, por lo que hay que interpretar los resultados con cautela.

A pesar de que los criterios de inclusión y exclusión fueron similares entre los estudios, se observaron ciertas diferencias en algunas características basales que hay que tener en cuenta en el análisis de los resultados ya que podrían contribuir a una distribución heterogénea del riesgo y sesgar los resultados:

- El sesgo de selección de pacientes, por incluir aquellos que presentan mayor grado de control de la enfermedad, o mejores parámetros clínicos y/o funcionales. Estos pacientes podrían responder más favorablemente a la intervención y su inclusión podría sobrestimar los resultados. Esto parece en observarse en los estudios Chaudhurri et al (41) y Chupp et al (42) cuyos pacientes presentaron una función pulmonar relativamente bien preservada (FEV<sub>1</sub> entre 73-80%), desarrollaron en el año previo menos exacerbaciones graves que requirieron hospitalización y precisaron menor uso de corticoides orales. En cuanto al nivel de control de síntomas, a pesar de que todos los estudios informaron de un control deficiente, el reportado por Facciolongo et al (48) casi duplica al de Madsen et al (46) (2.9 vs 4.7).
- Por el diseño del estudio, seguimiento y tamaño muestral destacó el estudio de Chaudhurri et al (41) que aportó información del seguimiento a largo plazo de tres ECA (AIR, RISA y AIR-2), aunque solo incluyó el 56% del total de pacientes tratados con TB y el 33% de los controles. Por otra parte, la población incluida en estos ECA presentaba menor gravedad de asma (moderado – grave) y en general, los tres ECA presentaron ciertas limitaciones

metodológicas (sesgos) que reducen la certeza y aplicabilidad de sus resultados (ver apartado discusión de resultados de efectividad).

- En cuanto a las pérdidas de seguimiento, se registran en total 131 pérdidas notificadas por seis estudios (42, 43, 45, 46, 48, 49), aunque solo dos especificaron las causas (45, 49). Sin embargo, ningún estudio indicó cómo manejaron las pérdidas en el análisis de los resultados. Solo tres estudios no registran ninguna pérdida (41, 44, 47).
- Se consideró la posible existencia de cierto sesgo de publicación que podría bajar la calidad de la evidencia. En este sentido, se recuperaron trabajos con publicación parcial de sus resultados o en el contexto de congresos, que por las limitaciones inherentes al tipo de publicación fueron motivo de exclusión. Por otra parte, tres fueron financiados por la industria (41-43) y uno por una entidad pública (48), cuatro no recibieron ningún tipo de financiación (44-47) y uno no aportó información al respecto (49). Con respecto a la declaración de conflicto de interés, cuatro estudios indicaron la ausencia de conflicto (45-48), dos no aportan ninguna información (41, 44) y en tres (42, 43, 49) el autor principal declaró tener cierta relación con la industria.
- La existencia de estudios realizados en los mismos centros o por el mismo investigador principal y/o colaboradores, con fechas y poblaciones similares, hace sospechar un posible solapamiento, aumentando el número de pacientes y con ello, sesgando el análisis global de los resultados (43-45).

## 5.2 Discusión de los resultados

### 5.2.1 Efectividad

La TB es una opción de tratamiento no farmacológico para el asma grave que ha sido aprobada en base a los resultados de un pequeño número de ensayos clínicos aleatorios. Desde la autorización del sistema Alair de TB en 2010, la efectividad y seguridad clínica de la TB ha sido ampliamente estudiada, incluyendo varias revisiones sistemáticas (2, 50) e informes de evaluación realizados por AETSA en 2015, HAS en 2016, AHRQ en 2017 o NICE en 2018 (15, 38, 75, 76). La literatura científica indica que el procedimiento de TB muestra una eficacia y seguridad aceptables, aunque señala que persisten incertidumbres sobre la estimación del efecto y destacan la importancia de mejorar los criterios de selección de los pacientes y de determinar si ciertos fenotipos de asma podrían responder mejor al tratamiento.

Teniendo en cuenta la necesidad terapéutica descubierta de los pacientes con AGNC y la amplia difusión de la técnica en Europa (Reino Unido, Francia, Italia, España, Alemania, Dinamarca, Países Bajos, República Checa), Estados Unidos, Canadá o Japón, entre otros, algunos autores sugieren que la TB puede ser moderadamente beneficiosa en algunos pacientes con AGNC y podría reducir la utilización de recursos sanitarios, asociados especialmente a los ingresos hospitalarios o visitas a urgencias, pero no está exenta de riesgos. En general, emiten recomendaciones basadas en un nivel de calidad de la evidencia bajo (nivel B). Aunque en términos globales parece que se respalda su uso, por el momento se sugiere que la TB se realice en el contexto de un registro o estudio de investigación, en centros con alta experiencia y no se considera adecuado su uso clínico generalizado (3, 6, 15, 17, 21, 24, 32, 33, 38, 39, 75, 76).

La principal evidencia existente sobre la eficacia y seguridad de la TB analizada en todos estos trabajos previos, se basa en los mismos ensayos clínicos a corto plazo que incluyen pacientes con diferente gravedad de asma (AIR y RISA del 2007 y AIR-2 del 2010) y en sus extensiones a 3-5 años (Thomson 2011, Pavord 2013 y Wechler 2013). Los dos primeros (AIR, RISA) son ensayos aleatorios controlados y la intervención de control consistió en la administración de tratamiento farmacológico convencional. El tercero (AIR-2) fue doble ciego y sobre los controles realizó una broncoscopia de simulación. Sin embargo, se han señalado importantes limitaciones metodológicas en estos estudios (sesgos): el diseño abierto, la falta de cegamiento o el posible efecto placebo/efecto *Hawthorne* (AIR y RISA), diferencias basales en los pacientes de ambos grupos (RISA); aproximación analítica poco clara en la correlación de los eventos (análisis estadístico), método inadecuado de asignación y cegamiento de la secuencia de asignación al azar o un posible sesgo de selección de los pacientes (AIR-2), todos fueron financiados por la industria y presentaron un potencial conflicto de interés. Las inconsistencias detectadas entre los ECA (diferente gravedad de asma que oscila de moderada a grave, criterios de exclusión, variables de resultado) unido a la ausencia de nuevos ECA independientes dificultan la evaluación de la efectividad de la TB.

Por otra parte, los pacientes reclutados en estos ensayos clínicos están altamente seleccionados debido a la aplicación de unos criterios de selección muy restrictivos, por lo que podrían diferir de las condiciones reales de la práctica clínica y no ser representativos de los casos más severos. Para proporcionar información más representativa de la práctica clínica real, se implementaron estudios (42) y registros

nacionales (Reino Unido, Australia) (45, 61) en los que se incluyeron pacientes de mayor gravedad de asma que los incluidos en los ECAs previos y/o con presencia de comorbilidades (como diabetes, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad sinusal crónica, OSA y otras). En este sentido destacó el estudio post-autorización PAS2 realizado en 27 centros de EE.UU. y Canadá que incluyó 284 pacientes y realizó un seguimiento de 5 años (42), y el registro multicéntrico *BT Global Registry* (BTGR) en el que participaron 18 centros de 5 países (España, Italia, Alemania, Reino Unido, Países Bajos, República Checa, Sudáfrica y Australia), incluyó 157 pacientes y aportó resultados a 2 años (43). Ambos estudios han sido incluidos en este trabajo además, del seguimiento a más de 10 años de los pacientes reclutados en los 3 ECAs previos (41). Sus resultados fueron concordantes entre sí, mostrando mejoras clínicamente relevantes en el control del asma, en términos de reducción de la tasa de exacerbaciones graves, de utilización de servicios médicos (hospitalizaciones, visitas a urgencias) y de uso de medicación de mantenimiento (exposición a corticosteroides) que parecen mantenerse a medio y largo plazo (5-10 años). La evidencia también sugiere que la TB se asocia con una reducción del absentismo laboral y/o escolar y con un aumento de los días libres de síntomas, muestra una eficacia similar al tratamiento convencional en el control de síntomas y en la calidad de vida (sin diferencias significativas o relevancia clínica) y no produce cambios en la función pulmonar.

Sin embargo, esta nueva evidencia no dispone de la potencia suficiente para solventar algunas de las incertidumbres señaladas en los trabajos previos, entre las que destacan la necesidad de mejorar los criterios de selección de los pacientes y de identificar fenotipos específicos que respondan mejor al tratamiento.

En función del fenotipo y tratamiento adicional recibido, la información disponible fue muy escasa y limitada. Tan solo un estudio (n=91 pacientes) comparó el efecto del tratamiento biológico con mepolizumab frente a TB y tras un seguimiento de 12 meses, no mostró diferencias en términos de control de síntomas, reducción de la tasa de exacerbaciones y uso de medicación de mantenimiento (corticoides) (44). Por otra parte, los ECA que llevaron a la aprobación de la técnica (77-79) se realizaron antes de la introducción de nuevas terapias biológicas (para el fenotipo T2) (80) y no biológicas (fenotipo noT2) (81). En nuestro trabajo, ninguno de los estudios incluidos informó de forma explícita sobre el fenotipo de los pacientes incluidos y la información proporcionada sobre la administración de tratamiento adicional fue muy vaga y heterogénea. Cerca del 20% de los pacientes TB recibieron

tratamiento biológico convencional (mayoritariamente omalizumab) comparado con el 59% de los controles que recibieron principalmente mepolizumab, del cual se sugiere que presenta una eficacia más moderada que el omalizumab en la reducción de las exacerbaciones. Sin embargo, ninguno de los estudios incluidos presentó resultados desagregados, por lo que no ha sido posible realizar un análisis en mayor profundidad ni determinar el impacto de la TB en cada fenotipo concreto.

Un estudio retrospectivo con datos de vida real recientes (*real-life study*, 2019) (82), evaluó la eficacia del tratamiento farmacológico y no farmacológico del AGNC. Incluyó el tratamiento biológico con omalizumab (OM), mepolizumab (MP) y benralizumab (BR) y la TB. El OM (anti-IgE) se consideró de elección para el asma alérgica no eosinofílica ( $FEV_1 < 80\%$ ), MP y BR (anti-IL5) para el fenotipo no alérgico eosinofílico y la TB para los no respondedores o no candidatos al tratamiento biológico ( $FEV_1 > 60\%$ ). Incluyeron un total de 199 pacientes, el 27% tratados con OM, el 42% con MP, el 16% con BR y el 15% con TB. Al final del tratamiento (12 meses), todos los fármacos biológicos redujeron en diferente medida la tasa de hospitalizaciones, exacerbaciones y uso de corticoides de mantenimiento, mostrando la TB resultados comparables. La mayor reducción de las hospitalizaciones/año se observó con la TB (93.7% TB vs 89.5% MP vs 85.7% OM vs 16.7% BR), la mayor reducción de las exacerbaciones/año con MP (92.1% MP vs 88.8% OM vs 73.5% TB vs 66.6% BR) y la mayor reducción de la dosis OCS con MP (90.2% MP vs 76% TB vs 75.7% OM vs 23.6% BR). El OM mostró el mayor porcentaje de pacientes súper respondedores (definidos como cese completo de exacerbaciones, retirada de OCS y escasa o ninguna sintomatología: 61% OM vs 58% MP vs 47% BR y 10% TB) así como del cese total de OCS (89% OM vs 72% BR vs 69% MP vs 53% TB). Todos los tratamientos mejoraron de forma significativa el control de síntomas (escala ACT: +7.4 MP vs 7.2 OM vs +6.0 TB vs +2.5 BR), y la calidad de vida (AQLQ) mejoró significativamente con todos excepto con BR.

Las nuevas investigaciones se centran en identificar indicadores o factores predictores de respuesta entre los que se encuentran el espesor del músculo liso de las vías respiratorias, la disminución de las fibras nerviosas en la submucosa, el recuento de IgE o de eosinófilos, la reversibilidad broncodilatador o el número de activaciones por sesión de tratamiento (47, 48, 83, 84), así como en la selección o priorización de las vías respiratorias a tratar.

### 5.2.2 Seguridad

A pesar de que la nueva evidencia es limitada, de forma general se indica que la mayoría de los efectos adversos relacionados con el procedimiento de TB son de gravedad moderada, se producen durante la fase de tratamiento y desaparecen a los pocos días. En el corto plazo, la TB se asocia con mayor frecuencia de eventos respiratorios y riesgo de hospitalización que el tratamiento habitual, aunque estas diferencias desaparecen al final del primer año y no se registró ningún fallecimiento relacionado con la intervención, motivos por lo que se considera un procedimiento seguro. Además, el grado de satisfacción notificado por los pacientes fue en general elevado.

Los resultados obtenidos son concordantes con la evidencia previa publicada: las recomendaciones de las GPC más recientes elaboradas por las principales sociedades científicas (3, 6, 17, 21, 24, 32, 33, 39), y con los resultados de informes de ETS realizados por varias agencias de evaluación europeas (AETSA, HAS, NICE) y americanas (AHRQ) entre 2015 y 2018 (15, 38, 75, 76) que consideran que el procedimiento de TB presenta un perfil de seguridad aceptable.

En términos generales, el riesgo de eventos adversos asociados a la TB es mayor durante las primeras semanas post-intervención y por lo general, el beneficio se observa meses después y parece mantenerse en el tiempo (entre 5 y 10 años).

Los eventos adversos inmediatos más frecuentes fueron la irritación de las vías respiratorias, el empeoramiento del asma, el dolor en el pecho y la infección del tracto respiratorio inferior, en su mayoría se producían al día siguiente de la sesión y se resolvían en pocos días. Durante el periodo de tratamiento (desde la 1ª sesión hasta las 6 semanas posteriores a la 3ª sesión) la TB se asoció con mayor frecuencia de eventos respiratorios, mayor riesgo de hospitalización y prolongación de la estancia hospitalaria. Sin embargo, al final del primer año las diferencias observadas con respecto al tratamiento convencional tienden a desaparecer e igualarse, observando en ambos grupos reducciones en las hospitalizaciones y en el contacto hospitalario / visitas a urgencias que se mantienen durante los 5 primeros años, pero en el caso de la TB tienen a aumentar ligeramente a más largo plazo.

Como comparador, prácticamente todos los estudios han utilizado el tratamiento convencional, incluyendo un pequeño porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento biológico. Sin embargo, no hay evidencia directa que compare los efectos adversos relacionados con el tratamiento adicional dirigido (biológico y/o

macrólidos). Hay investigaciones que sugieren que los pacientes con fenotipo no-T2 responderían mejor a la TB, mientras que en el fenotipo T2 la TB mostraría una eficacia similar (85). Estas hipótesis están por confirmar y precisan de mayor investigación.

Por otra parte, la consulta de la base de datos de la FDA notifica entre 2016 y 2020, algunos problemas relacionados con el funcionamiento del dispositivo, lo que refuerza la necesidad de una curva de aprendizaje y la importancia de que el procedimiento se realice en centros especializados y únicamente por profesionales con formación específica en el procedimiento y experiencia en el manejo del asma grave.

En términos de satisfacción, aunque solo se dispone de información procedente de un estudio (41), se indica que un elevado porcentaje de pacientes se sometería de nuevo a la intervención (90%) e incluso lo recomendaría.



## 6 CONCLUSIONES

---

- La evidencia analizada en esta actualización es de baja calidad, procede mayoritariamente de estudios de carácter observacional, sin grupo de comparación, de escaso tamaño muestral y seguimiento lo que incrementa el riesgo de sesgo y reduce la fuerza de las conclusiones, que no disponen de la potencia suficiente para solventar las incertidumbres señaladas en investigaciones previas.
- El procedimiento de TB muestra un perfil de seguridad y efectividad aceptables, aunque persisten incertidumbres sobre la estimación del efecto y la necesidad de mejorar los criterios de selección de los pacientes, aspecto clave para su utilización.
- En términos de efectividad la TB se asocia con una reducción de la proporción de las exacerbaciones graves y del absentismo laboral/escolar y con un aumento de los días libres de síntomas; muestra una eficacia similar al tratamiento farmacológico convencional en el control de los síntomas (mejora clínica mínimamente importante), en la reducción del número de exacerbaciones graves por pacientes, y en la calidad de vida (sin diferencias significativas o relevancia clínica), y no produce cambios en la función pulmonar. Además, la TB se asocia con una reducción de los días de absentismo laboral/escolar y con un aumento de los días libres de síntomas.
- En el corto plazo, la TB se asocia con mayor frecuencia de eventos respiratorios graves que necesitan hospitalización o visita a urgencias, pero éstas diferencias desaparecen con el tiempo (12 meses). En términos de seguridad, los efectos adversos relacionados con el procedimiento son de gravedad leve-moderada, y el grado de satisfacción de los pacientes elevado. El riesgo de eventos adversos asociados a la TB es mayor durante las primeras semanas post-intervención y el beneficio se observa meses después y parece mantenerse en el tiempo (hasta 5 años).
- La técnica estaría indicada únicamente para el tratamiento de pacientes con fenotipo de asma grave no controlada, no subsidiarios de tratamiento con fármacos biológicos o en los que estos han fracasado. La evidencia destaca la importancia de mejorar los criterios de selección de los pacientes y de determinar si ciertos fenotipos de asma podrían responder mejor al tratamiento.

- Se recomienda que este procedimiento se realice en centros con unidades de asma grave especializados en el manejo de pacientes con asma grave, y por profesionales con alta experiencia en procedimientos de broncoscopia específicamente capacitados para utilizar el dispositivo y en el contexto de un registro. Se requiere formación y entrenamiento previos, así como una elevada curva de aprendizaje (mínimo 10 procedimientos al año).

## 7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. European Respiratory Society (ERS). Adult asthma. En: ERS, editor. European Lung white book. Sheffield: ERS; 2022.
2. Torrego A, Sola I, Munoz AM, Roque IFM, Yepes-Nunez JJ, Alonso-Coello P, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014 (3):CD009910. PubMed PMID: 24585221.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2022 [consultado 02 feb 2022]. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
4. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. Asthma Res Pract. 2017;3:1. PubMed PMID: 28078100.
5. World Health Organization. Asthma fact sheets [Internet]. 2022 [consultado 08 ago 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
6. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.2: Guía española para el manejo del asma 2021 [consultado 08 ago 2022]. Disponible en: [https://drive.google.com/file/d/1dbh\\_zh-V\\_aSVm\\_0bl1Gco0lSQ4w9j1xn/view](https://drive.google.com/file/d/1dbh_zh-V_aSVm_0bl1Gco0lSQ4w9j1xn/view).
7. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Respir Med. 2020;8:585–96.
8. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. Open Respir Arch. 2020;2 (3):158-47.
9. FitzGerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, Ducharme FM, Dell SD, Ramsey C, et al. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine. 2017;1(4):199-221. PubMed PMID: 623954612.
10. Global Asthma Network. The Global Astham Report. New Zealand: Global Asthma Network; 2018. Disponible en: [www.globalasthmanetwork.org](http://www.globalasthmanetwork.org).
11. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, por el Grupo de Investigadores del estudio AsmaCost. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). Arch Bronconeumol. 2009;45(10):481-6.

12. Melero Moreno C, Quirce S, Huerta A, Uria E, Cuesta M. Economic impact of severe asthma in Spain: multicentre observational longitudinal study. *J Asthma*. 2019;56(8):861-71. PubMed PMID: 30003827.
13. Quirce S, Melero C, Huerta A, Uria E, Cuesta M. Economic impact of severe asthma exacerbations in Spain: multicentre observational study. *J Asthma*. 2021;58(2):207-12. PubMed PMID: 31621441.
14. Puig-Junoy J, Pascual-Argenté N. COSTES SOCIOECONÓMICOS DEL ASMA EN LA UNIÓN EUROPEA, ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ: REVISIÓN SISTEMÁTICA. *Rev Esp Salud Pública*. 2017;91:e1-e15.
15. Márquez Peláez S, Molina Linde JM, Carlos Gil AM, Rosario Lozano MP, Benot López S. Termoplastia bronquial en pacientes con asma bronquial severo o grave. Eficacia, seguridad y eficiencia. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2015.
16. Nakamura Y, Tamaoki J, Nagase H, Yamaguchi M, Horiguchi T, Hozawa S, et al. Japanese guidelines for adult asthma 2020. *Allergol Int*. 2020;69(4):519-48. PubMed PMID: 2007712931.
17. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. PubMed PMID: 24337046.
18. National Asthma Council Australia. Australian Asthma Handbook (version 2.2). Melbourne: National Asthma Council Australia; 2022. Disponible en: <http://www.astmahandbook.org.au>.
19. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;15:e70-e88.
20. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2019;55.
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma (SIGN 158). 2019.

22. Bonta PI, Chanez P, Annema JT, Shah PL, Niven R. Bronchial Thermoplasty in Severe Asthma: Best Practice Recommendations from an Expert Panel. *Respiration*. 2018;95(5):289-300. PubMed PMID: 29669351.
23. B. Alcázar, F.J. Álvarez, T. Caruana, A. Crespo, N. García, F.J. González, et al. Manual SEPAR de procedimientos. Cuestionarios de utilidad en el asma bronquial. Barcelona: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; 2017. Disponible en: [https://issuu.com/separ/docs/manual\\_separ\\_34\\_de\\_cuestionarios\\_as?e=3049452/54113914](https://issuu.com/separ/docs/manual_separ_34_de_cuestionarios_as?e=3049452/54113914).
24. Chung KF, Wenzel S, Brozek J, Bush A, Castro M, Sterk PJ. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. AUTHOR CORRECTION. *Eur Respir J*. 2018;52:1352020.
25. Álvarez-Gutiérrez F, Marina Blanco-Apariciob M, Plaza V, Carolina Cisneros C, Juan Luis García-Rivero J, Padilla A, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. *Open Respir Arch*. 2020;2(3):158-74.
26. Boston Scientific Corporation. Alair for brochial thermoplasmy: DFU Template 2011.
27. Wu S, Li S, Zhang P, Fang N, Qiu C. Recent advances in bronchial thermoplasty for severe asthma: a narrative review. *Ann*. 2022 Mar;10(6):370. PubMed PMID: 35434008.
28. Food and Drug Administration (FDA). Summary of safety and effectiveness data (SSED): Alair® Bronchial Thermoplasty System Rockville: FDA; 2010 [consultado 19 oct 2021].
29. US Food and Drug Administration (FDA). TPLC-Total Product Life Cycle New Hampshire2021 [consultado 16 feb 2021]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfTPLC/tplc.cfm?id=OOY>.
30. DREKA Certification VD. CE Marking of Conformity: Medical Devices [Internet]. Marlborough: DREKA; 2014 [consultado 19 oct 2021]. Disponible en: <https://base.euro-pharmat.com/PDF/12370-42983.pdf>.
31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Alair bronchial thermoplasty system for adults with severe difficult to control asthma. 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/mib71/chapter/Technology-overview>.
32. Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant-Stephens T, DiMango E, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert

Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(6):1217-70. PubMed PMID: 2010087064.

33. Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, Lemanske RF, Pace W, Schatz M. Managing Asthma in Adolescents and Adults: 2020 Asthma Guideline Update From the National Asthma Education and Prevention Program. *Jama.* 2020;324(22):2301-17. PubMed PMID: 33270095.

34. Niven R, Aubier M, Bonta P, Puente-Maestu L, Facciolongo N, Ryan D. European consensus meeting/statement on Bronchial Thermoplasty Who? Where? How? *Respir Med.* 2019;150:161-4. PubMed PMID: 30961945.

35. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Requisitos unidad especializada de asma de alta complejidad Barcelona: SEPAR; 2021 [consultado 02 feb 2021]. Disponible en: <https://www.separ.es/node/369>.

36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. PubMed PMID: 33782057.

37. Puñal Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2016. Informe N°.: avalia-t 2015/10. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.11940/9007>.

38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bronchial thermoplasty for severe asthma. London: NICE; 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg635/evidence>.

39. National Heart Lung and Blood Institute. Asthma Management Guidelines: Focused Updates 2020. Bethesda: NIH; 2021. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/asthma-management-guidelines-2020-updates>.

40. Madan K, Mittal S, Suri TM, Jain A, Mohan A, Hadda V, et al. Bronchial thermoplasty for severe asthma: A position statement of the Indian chest society. *Lung India.* 2020;37(1):86-96. PubMed PMID: 31898635.

41. Chaudhuri R, Rubin A, Sumino K, Lapa e Silva JR, Niven R, Siddiqui S, et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):457-66. PubMed PMID: 2010973842.
42. Chupp G, Kline JN, Khatri SB, McEvoy C, Silvestri GA, Shifren A, et al. Bronchial Thermoplasty in Patients With Severe Asthma at 5 Years: The Post-FDA Approval Clinical Trial Evaluating Bronchial Thermoplasty in Severe Persistent Asthma Study. *Chest.* 2022 03;161(3):614-28. PubMed PMID: 34774528.
43. Torrego A, Herth FJ, Munoz-Fernandez AM, Puente L, Facciolongo N, Bicknell S, et al. Bronchial Thermoplasty Global Registry (BTGR): 2-year results. *BMJ Open.* 2021 12 16;11(12):e053854. PubMed PMID: 34916324.
44. Langton D, Sha J, Guo S, Sharp J, Banks C, Wang W, et al. Bronchial thermoplasty versus mepolizumab: Comparison of outcomes in a severe asthma clinic. *Respirology.* 2020;25(12):1243-9. PubMed PMID: 2004826736.
45. Langton D, Wang W, Sha J, Ing A, Fielding D, Hersch N, et al. Predicting the Response to Bronchial Thermoplasty. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1253-60.e2. PubMed PMID: 2003938121.
46. Madsen H, Henriksen DP, Backer V, Siersted HC, Bjerring N, Ulrik CS. Efficacy of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *J Asthma.* 2021;58(2):216-22. PubMed PMID: 2003507301.
47. Seeley EJ, Alshelli I, Canfield J, Lum M, Krishna G. The Impact of Bronchial Thermoplasty on Asthma-Related Quality of Life and Controller Medication Use. *Respiration.* 2019;98(2):165-70. PubMed PMID: 31048594.
48. Facciolongo N, Di Stefano A, Pietrini V, Galeone C, Bellanova F, Menzella F, et al. Nerve ablation after bronchial thermoplasty and sustained improvement in severe asthma. *BMC pulm.* 2018;18(1):29. PubMed PMID: 29422039.
49. Puente-Maestu L, Llanos Flores M, Benedetti P, Frias Benzant I, Oliva Ramos A, Garcia De Pedro J, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in severe asthma in clinical practice in Spain. *Biomedicine Hub.* 2018;3. PubMed PMID: 624785757.
50. Zhou JP, Feng Y, Wang Q, Zhou LN, Wan HY, Li QY. Long-term efficacy and safety of bronchial thermoplasty in patients with moderate-to-severe persistent asthma: a

systemic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2016;53(1):94-100. PubMed PMID: 26383773.

51. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med*. 2011;11:8. PubMed PMID: 21314924.

52. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1295-302. PubMed PMID: 23998657.

53. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Lapa E, Silva JR, Niven R, et al. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(1):65-70.

54. Pavord ID, Thomson N, Niven R, et al. Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(2):402-7.

55. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S, Shifren A, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J*. 2017;50(2). PubMed PMID: 28860266.

56. Aparnath M, Aristide G, Liberman R, Baram D, Mathew J. Bilateral upper lobe atelectasis and acute respiratory failure after bronchial thermoplasty. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(C41).

57. Balu A, Ryan D, Niven R. Lung abscess as a complication of bronchial thermoplasty. *J Asthma*. 2015;52(7):740-2.

58. Egressy KVL, Ferguson JS. Massive hemoptysis following bronchial thermoplasty. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(A4445).

59. Funatsu A, Kobayashi K, Iikura M, Ishii S, Izumi S, Sugiyama H. A case of pulmonary cyst and pneumothorax after bronchial thermoplasty. *Respirology Case Reports*. 2018;6(2). PubMed PMID: 619967136.

60. Menzella F, Lusuardi M, Galeone C, Montanari G, Cavazza A, Facciolongo N. Heat-induced necrosis after bronchial thermoplasty: A new concern? *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(1):25. PubMed PMID: 622669120.

61. Burn J, Sims AJ, Patrick H, Heaney LG, Niven RM. Efficacy and safety of bronchial thermoplasty in clinical practice: a prospective, longitudinal, cohort study using evidence from the UK Severe Asthma Registry. *BMJ Open*. 2019;9(6):e026742. PubMed PMID: 31221880.
62. Langton D, Sha J, Ing A, Fielding D, Thien F, Plummer V. Bronchial thermoplasty: activations predict response. *Respir Res*. 2017;18(1):134. PubMed PMID: 28676053.
63. Appraisal of Guidelines Research & Evaluation Instrument. AGREE II: Reporting check list 2017 [consultado 19 oct 2021]. Disponible en: <https://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii/>.
64. ClinicalTrials.gov; 2011. [consultado 19 oct 2021] Bronchial Thermoplasty in Severe Persistent Asthma. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350336>.
65. Chupp G, Kline J, Khatri S, McEvoy C, Silvestri GA, Shifren A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Bronchial Thermoplasty (BT): 4 Year Follow-Up Results from a Large Scale Prospective Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(A2683).
66. Chupp G, Kline J, Khatri S, McEvoy C, Shifren A, Bansal S, et al. LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF BRONCHIAL THERMOPLASTY: 5-YEAR FOLLOW-UP RESULTS FROM A LARGE-SCALE PROSPECTIVE STUDY. *Chest*. 2020;158(4):12A-6A.
67. Torrego A, Herth F, Munoz A, Puente L, Benedetti P, Facciolongo N, et al. Bronchial Thermoplasty Global Registry: Two Year Results. *Eur Respir J*. 2019 (54):PA3717.
68. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. 2019. [consultado 18 oct 2021] Bronchial Thermoplasty in Severe Asthma With Frequent Exacerbations (Thermascort). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02464995?term=thermascort&draw=2&rank=1>.
69. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. 2019. [consultado 19 oct 2021] Bronchial Thermoplasty Global Registry. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104856>.
70. ISCRTN registry [Base de datos en línea]. 2018. Bronchial Thermoplasty Study: an observational study examining airway remodelling and repair in patients with severe persistent asthma treated with bronchial thermoplasty. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN94263922>.

71. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. 2019. [consultado 19 oct 2021] Bronchial Ablation for Treatment of Asthma (BATA) Trial. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765307>.
72. WHO ICTRP [Base de datos en línea]. 2018. [consultado 18 oct 2021] The effect of bronchial thermoplasty on severe asthmatic cough. Disponible en: <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031982>.
73. WHO ICTRP [Base de datos en línea]. 2018. [consultado 19 oct 2021] Study of Mediators Before and After Bronchial Thermoplasty in Bronchial Asthma. Disponible en: <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030832>.
74. US Food and Drug Administration (FDA). TPLC- Total product life cycle New Hampshire: FDA; 2021 [consultado 02 abr 2021]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfTPLC/tplc.cfm?id=OOY&min\\_report\\_year=2016](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfTPLC/tplc.cfm?id=OOY&min_report_year=2016).
75. Haute Autorité de santé. Évaluation de la thermoplastie bronchique pour le traitement de l'asthme sévère non contrôlé. 2016.
76. D'Anci KE, Lynch MP, Leas BF, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Kaczmarek JL, et al. Effectiveness and Safety of Bronchial Thermoplasty in Management of Asthma. Comparative Effectiveness Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2017. Informe N°. 202.
77. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(2):116-24. PubMed PMID: 19815809.
78. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1185-91. PubMed PMID: 17901415.
79. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1327-37. PubMed PMID: 17392302.
80. Narasimhan K. Difficult to Treat and Severe Asthma: Management Strategies. *Am Fam Physician*. 2021;103(5):286-90. PubMed PMID: 33630543.

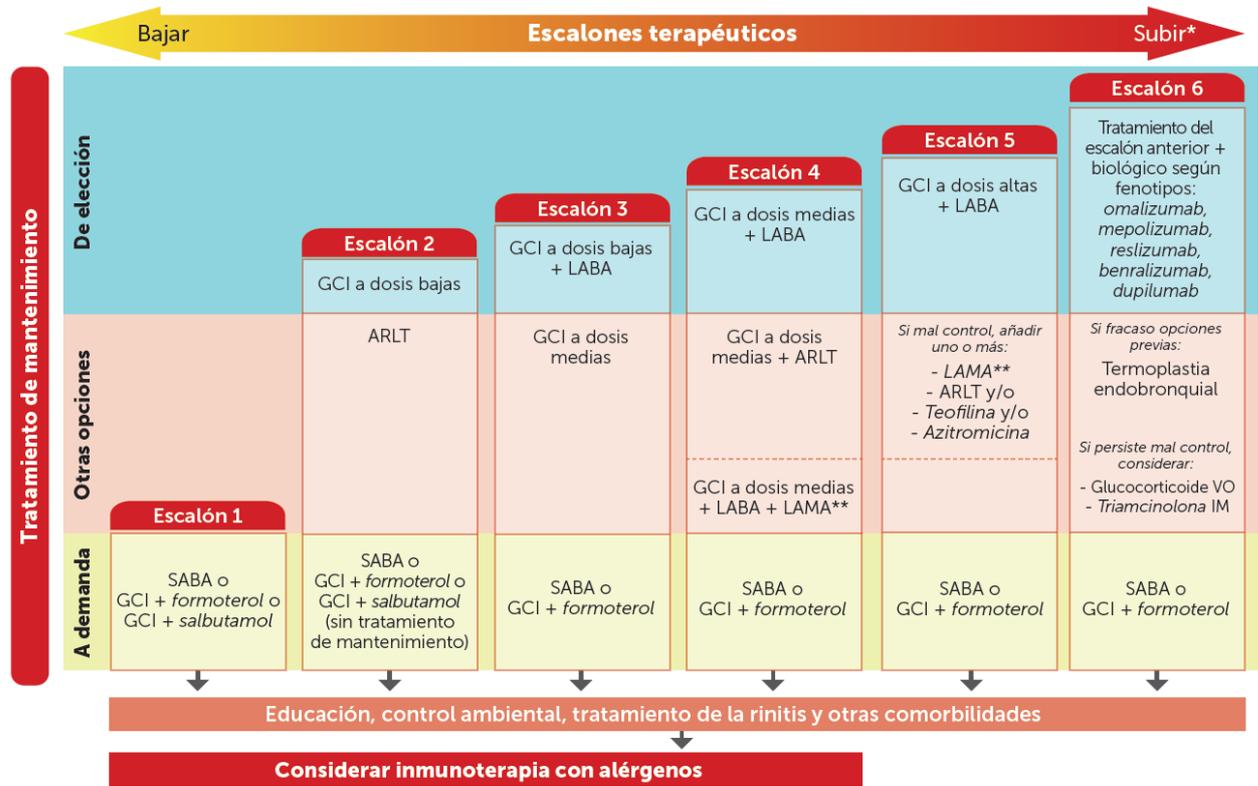
81. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10095):659-68. PubMed PMID: 28687413.
82. Menzella F, Fontana M, Galeone C, D'Amato M, Canonica GW, Ghidoni G, et al. A Real-World Evaluation of Clinical Outcomes of Biologicals and Bronchial Thermoplasty for Severe Refractory Asthma (BIOTERM). *Journal of asthma and allergy*. 2021;14:1019-31. PubMed PMID: 34413654.
83. Goorsenberg AWM, d'Hooghe JNS, Slats AM, van den Aardweg JG, Annema JT, Bonta PI. Resistance of the respiratory system measured with forced oscillation technique (FOT) correlates with bronchial thermoplasty response. *Respir Res*. 2020;21(1):52. PubMed PMID: 32050956.
84. Goorsenberg AWM, d'Hooghe JNS, Srikanthan K, Ten Hacken NHT, Weersink EJM, Roelofs JJTH, et al. Bronchial Thermoplasty Induced Airway Smooth Muscle Reduction and Clinical Response in Severe Asthma. The TASMA Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(2):175-84. PubMed PMID: 32721210.
85. Cockle SM, Stynes G, Gunsoy NB, Parks D, Alfonso-Cristancho R, Wex J, et al. Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison. *Respir Med*. 2017;123:140-8. PubMed PMID: 28137490.



## ANEXOS

### ANEXO A. ESCALONES TERAPÉUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA

Recomendaciones de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.2):

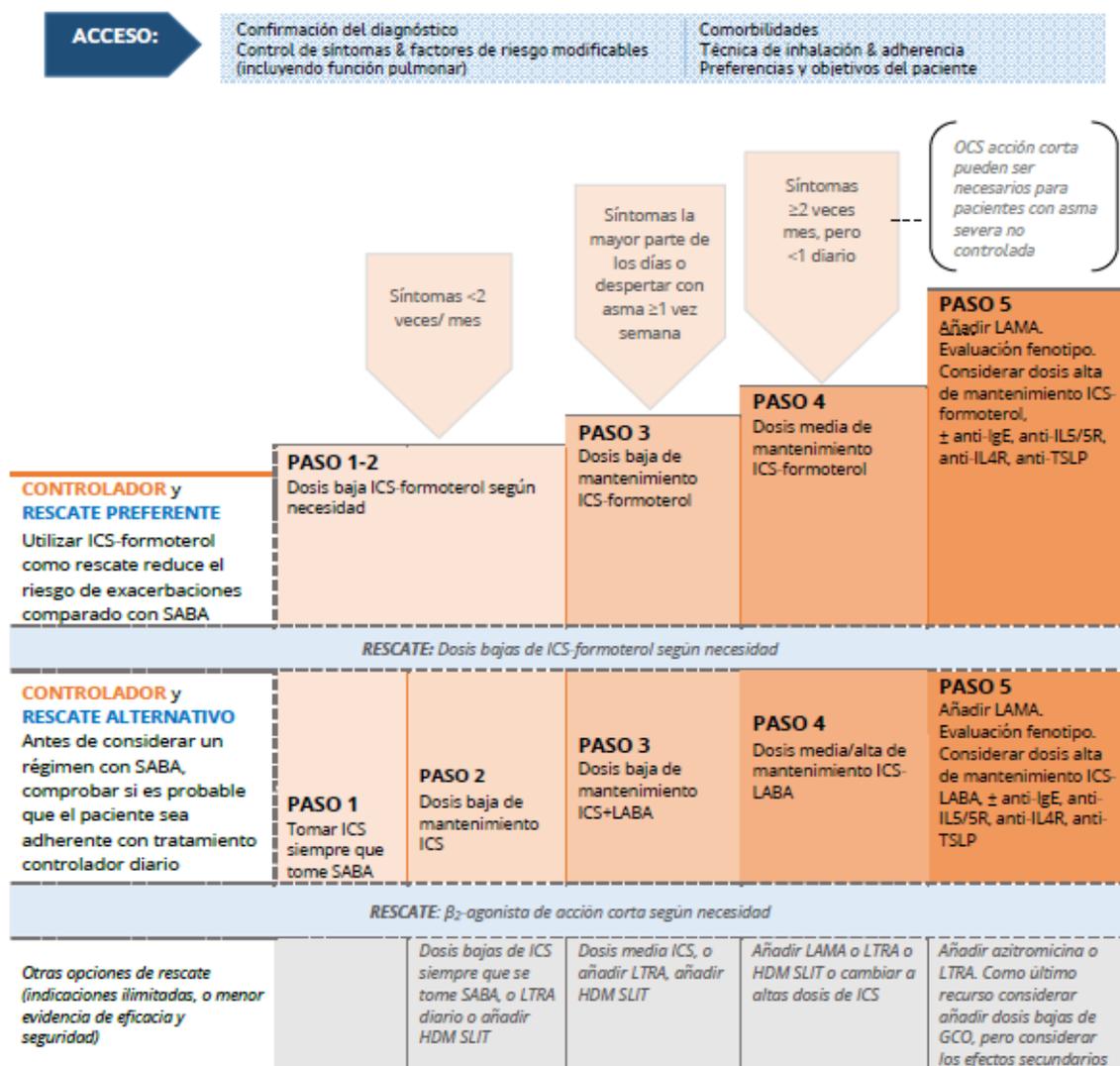


\*tras confirmar la correcta adhesión terapéutica y empleo de inhalador/es.

**Abreviaturas:** ARLT: antagonista de los receptores de leucotrienos; GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción prolongada; LAMA: tiotropio o glicopirronio; SABA: agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción corta.

**Fuente:** tomado de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.2) (6).

## Recomendaciones de la Estrategia Global para la Prevención y Control del asma (GINA):



**Abreviaturas:** ICS: corticosteroides inhalados; LABA: agonista  $\beta_2$  de acción prolongada; LTRA: antagonista de receptor de leucotrienos; OCS: corticosteroides orales; SABA: agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta; HDM SLIT: inmunoterapia sublingual para ácaros domésticos **Fuente:** tomado y traducido de la Estrategia Global para la Prevención y Control del Asma (GINA) (3).

## ANEXO B. RECOMENDACIONES DE LAS GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA, SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y CONSENSOS DE EXPERTOS.

Organización	Tipo documento Recomendación	Nivel evidencia
<p><b>Sociedad Española de neumología y cirugía torácica (6)</b></p> <p><b>2022</b></p> <p><b>España</b></p>	<p><b>Guía de práctica clínica (GEMA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La termoplastia está indicada en pacientes sin enfisema, bronquiectasias, atelectasias ni comorbilidades importantes, sin tratamiento con anticoagulantes o inmunosupresores y que no presenten infecciones recurrentes. La FEV<sub>1</sub> debe ser mayor del 40% y no debe haber contraindicación para broncofibroscopia con sedación.</li> <li>- Considerar la indicación de TB en los casos en los que la administración de fármacos biológicos haya fracasado (escalón 6).</li> <li>- Constituye una opción terapéutica a considerar en pacientes con AGNC con fenotipos no subsidiarios de tratamiento con anticuerpos monoclonales o en los que estos hayan fracasado, siempre que no existan contraindicaciones para la técnica y se aplique en centros con experiencia.</li> <li>- En el caso del asma no T2, se recomienda tratamiento con azitromicina, o termoplastia bronquial o glucocorticoides sistémicos.</li> </ul>	<p>B</p> <p>D</p> <p>Recomendación débil (incertidumbre beneficio/riesgo)</p>
<p><b>Global Initiative for Asthma (3)</b></p> <p><b>2022</b></p> <p><b>Internacional</b></p>	<p><b>Guía de práctica clínica (GINA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En pacientes adultos con asma que permanece sin control a pesar de la optimización del tratamiento y la derivación a un centro especializado, la TB es en algunos países una potencial opción de tratamiento en el último escalón.</li> </ul> <p><b>Consejos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Especial precaución en la selección de los pacientes. El número de estudios es pequeño, las personas con enfermedad crónica de los senos nasales, infecciones respiratorias frecuentes o FEV<sub>1</sub> &lt;60% fueron excluidas del ECA piloto, y los pacientes no habían optimizado su tratamiento para el asma antes de realizar la TB.</li> <li>- La TB se debería realizar en pacientes adultos con asma grave en el contexto de un registro sistemático independiente o estudio clínico, para acumular mayor evidencia sobre la efectividad y seguridad de la técnica.</li> <li>- En pacientes con fenotipo T2 considerar TB en el contexto de un registro. La evidencia de eficacia y seguridad a largo plazo es limitada.</li> </ul>	<p>B</p>

Organización	Tipo documento Recomendación	Nivel evidencia
<p><i>European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS) Severe Asthma Task Force</i> (17, 20)</p> <p>2020-2014</p> <p>Europa/EE.UU</p>	<p><b>Guía de práctica clínica (ERS/ATS)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recomienda que la TB se realice en adultos solo con asma grave en el contexto de un registro sistemático institucional o de un estudio clínico (Recomendación fuerte, debido a la muy baja confianza en las estimaciones disponibles del efecto de la TB en pacientes con asma grave).</li> </ul> <p><b>Observaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tanto los beneficios como los daños potenciales pueden ser grandes y las consecuencias a largo plazo son desconocidas.</li> <li>- Se necesitan estudios específicamente diseñados para definir su efecto sobre las variables de resultado relevantes, como las tasas de exacerbación y el efecto a largo plazo sobre la función pulmonar. También se necesitan estudios para comprender mejor los fenotipos de los pacientes que respondieron, sus efectos en pacientes con obstrucción grave asma (FEV<sub>1</sub>, 60% del valor previsto) o sobre los que utilizan corticosteroides sistémicos, y sus beneficios y seguridad a largo plazo.</li> <li>- Es probable que la investigación adicional tenga un importante impacto en esta recomendación.</li> </ul>	<p>Recomendación fuerte</p> <p>Nivel evidencia muy baja</p>
<p><i>Asthma Guideline National Asthma Education and Prevention Program (EPR-3); National Institutes of Health (NIH)</i> (32, 39)</p> <p>2020</p> <p>EE.UU.</p>	<p><b>Guía de práctica clínica (NAEPP)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En personas <math>\geq 18</math> años con asma persistente moderada-grave, emite una recomendación condicional en contra de la intervención (TB) (recomendación condicional, baja certeza de la evidencia).</li> <li>- Considera que no es adecuado un uso clínico generalizado (balance riesgo – beneficio pequeño).</li> <li>- Se podría considerar la TB en <math>\geq 18</math> años con asma persistente moderada-grave que otorgan un valor bajo a los daños (empeoramiento de los síntomas a corto plazo y efectos adversos a largo plazo desconocidos) y un alto valor a los beneficios (mejora en la calidad de vida, una pequeña reducción en exacerbaciones) tras un proceso de toma de decisiones compartida. La intervención se debería realizar en centros especializados (por especialistas experimentados) debiendo realizar la intervención en el marco de un ensayo clínico o registro.</li> <li>- La TB no se debe utilizar en personas con una función pulmonar baja (FEV<sub>1</sub>&lt;50-60%) y asma potencialmente mortal. Tampoco se ha probado en menores de 18 años.</li> </ul>	<p>Recomendación condicional en contra de la intervención</p> <p>Nivel evidencia baja</p>

Organización	Tipo documento Recomendación	Nivel evidencia
<p><i>British Thoracic Society</i> (21)</p> <p>2019</p> <p>Reino Unido</p>	<p><b>Guía de práctica clínica (SIGN, BTS)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La TB se puede considerar para el tratamiento de pacientes adultos (&gt;18 años) con asma mal controlada a pesar de tratamiento médico óptimo.</li> </ul> <p><b>Observaciones</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En los posibles pacientes candidatos a TB se debe confirmar el diagnóstico de asma, que el mal control es la causa de sus síntomas y que existe una óptima adherencia al tratamiento actual.</li> <li>- La intervención debe realizarse en un centro especializado, con recursos y formación adecuada, incluyendo el acceso a una unidad de cuidados intensivos.</li> <li>- Los pacientes sometidos a TB deben estar registrados en el Registro de Asma Grave del Reino Unido (UKSAR).</li> </ul>	<p>B</p>
EVIDENCIA ADICIONAL		
<p><i>Indian Chest Society</i> (40)</p> <p>2020</p> <p>India</p>	<p><b>Posicionamiento oficial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En los pacientes considerados como posibles candidatos a TB se deben examinar factores modificables y reversibles para el control del asma grave y deben tratarse con la dosis adecuada y combinación de tratamientos de control (práctica clínica habitual).</li> <li>- Como criterio integral de inclusión y exclusión, se debe utilizar una lista de verificación (<i>checklist</i>) para seleccionar posibles candidatos TB de entre los que superan la fase de cribado (práctica clínica habitual).</li> <li>- La TB debe realizarse cuando el paciente está en un estado de relativa estabilidad clínica (sin ninguna exacerbación o infección respiratoria durante dos semanas antes del día del procedimiento). Además, el día del procedimiento debe asegurarse (UPP): FEV<sub>1</sub>&gt; 80% del valor inicial del paciente, saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) en aire ambiente &gt; 90%, ausencia de infección respiratoria activa, obtención de consentimiento informado escrito, confirmar premedicación de GC oral, nebulización con broncodilatador acción corta justo antes del inicio del procedimiento, y disponer de una radiografía de tórax reciente (tres días anteriores).</li> <li>- Preferible para TB anestesia general junto con opioides de acción más corta (3<sup>a</sup>: recomendación fuerte, evidencia estudios descriptivos/opinión expertos)</li> <li>- Realización de la técnica: dos profesionales, uno para controlar el catéter de radiofrecuencia (RF) y el otro para</li> </ul>	<p>Consenso expertos (UPP)</p> <p>(Basado en práctica clínica habitual)</p>

Organización	Tipo documento Recomendación	Nivel evidencia
	<p>anotar los segmentos tratados además de un especialista en broncoscopia y anestesista (práctica clínica habitual).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El tratamiento del lóbulo medio no debe realizarse de forma rutinaria a menos que fuese aprobado en un protocolo de investigación (práctica clínica habitual).</li> <li>- Preferible utilizar el broncoscopio más delgado disponible con un canal de trabajo de 2,0 mm para realizar BT (3ª).</li> <li>- Se debe intentar tratar todos los segmentos visibles broncoscópicamente y realizar el máximo número de activaciones técnicamente factibles (3ª).</li> <li>- Si el examen broncoscópico muestra anomalía extensa de la mucosa e infección activa se debe posponer la sesión de tratamiento (práctica clínica habitual).</li> <li>- Tras el procedimiento debe realizarse una radiografía de tórax; no se requiere espirometría pos procedimiento rutinaria (práctica clínica habitual).</li> <li>- Tras la TB puede ser preferible dejar al paciente en el hospital en observación durante la noche. Decisión del alta debe basarse en la estabilidad clínica (práctica clínica habitual).</li> <li>- Tras el alta hospitalaria, mantener contacto telefónico regular durante una semana. Visitas de seguimiento adicionales en intervalos de 1 a 3 meses para evaluación del control del asma (práctica clínica habitual).</li> </ul>	
<p><b>Niven et al (61)</b> <b>2019</b> <b>Europa</b></p>	<p><b>Consenso europeo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La experiencia mínima aceptable para un centro / médico de tratamiento individual son 10 procedimientos de BT por año para mantenerse capacitado.</li> <li>- Edad mínima recomendada 21 años.</li> <li>- El procedimiento de BT puede realizarlo cualquier broncoscopista experimentado con capacitación.</li> <li>- Falta evidencia que apoye el retratamiento con BT.</li> </ul>	<p>Consenso de expertos (D)</p>
<p><b>Bonta et al (22)</b> <b>2018</b> <b>Europa</b></p>	<p><b>Panel de expertos europeo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La TB puede considerarse para el tratamiento de pacientes adultos con asma grave mal controlada a pesar de una terapia médica óptima.</li> <li>- La complejidad e incertidumbres en la selección de pacientes para TB requiere un enfoque multidisciplinario, en centros con alta experiencia en el manejo de pacientes con asma grave y en procedimientos de neumología intervencionista.</li> </ul>	<p>Consenso de expertos (D)</p>

Organización	Tipo documento Recomendación	Nivel evidencia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El procedimiento debe ser realizado por neumólogos intervencionistas entrenados en TB que realicen de forma regular la intervención (10 procedimientos al año).</li> <li>- Antes de realizar el procedimiento, se debe asegurar la capacitación del personal y un suministro de equipo y medicamentos adecuados para manejar cualquier emergencia broncoscópica, respiratoria o relacionada con la anestesia.</li> </ul>	
<p><i>Canadian Thoracic Society</i> (9)</p> <p>2017</p> <p>Canadá</p>	<p><b>Posicionamiento oficial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El papel de la TB en adultos (<math>\geq 18</math> años) con asma grave es incierto.</li> <li>- La TB tiene una función limitada y debe realizarse en centros altamente especializados debido a la complejidad del procedimiento y la aparición de eventos severos, como hospitalizaciones debido al empeoramiento del asma, atelectasia y neumonía que han sido informado en el 5% de los procedimientos.</li> </ul>	<p>Consenso de expertos (D)</p>

**Abreviaturas:** AGNC: asma grave no controlada; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; TB: termoplastia; ECA: ensayo clínico aleatorizado; UPP: *useful practice point* (consenso de expertos basado en la experiencia clínica). **Fuente:** elaboración propia.

**Nivel de evidencia:**

A: basada en revisiones sistemáticas (RS) de estudios de estudios aleatorizados y controlados (ECA) con o sin metanálisis (MA); y ECA con bajo riesgo de sesgo. La evidencia proviene de un número sustancial de estudios bien diseñados con resultados consistentes.

B: basada en RS de ECA con o sin MA; y ECA con moderado riesgo de sesgo. La evidencia proviene de un número limitado de estudios y/o resultados inconsistentes;

C: La evidencia proviene de estudios no aleatorizados, observacionales o no controlados.

D: Consenso de expertos.

## ANEXO C. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La revisión bibliográfica se realizó en agosto de 2020 estableciendo alertas periódicas hasta junio de 2022 y aplicando una estrategia de búsqueda específica en las siguientes bases de datos:

### 1. Bases de datos de Revisiones sistemáticas y ETS:

#### CRD Database

Línea	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	(Asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma*) OR (wheez* OR bronchospas* OR (bronch* ADJ3 spasm*) OR bronchoconstrict*) OR ((bronch* ADJ3 constrict*)) FROM 2015 TO 2019	31
2	((bronchial* OR respiratory OR airway* OR lung*) ADJ3 (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allerg* OR insufficiency)) FROM 2015 TO 2019	4
3	#1 OR #2	34
4	((thermoplast* or ALAIR OR bronchoscop*) OR ((surg* OR surgical) AND bronchi*) OR (thermal* OR (thermal* ADJ3 energy) OR catheter)) FROM 2015 TO 2019	56
5	#3 AND #4	2

#### Inahta

Línea	Términos de búsqueda	Nº de ítems
#1	thermoplast*	1

#### Agencias de Evaluación de Tecnologías sanitarias: POP database (EUnetHTA), NICE, CATDH, KCE

Línea	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	thermoplast*	1

#### Cochrane Library (Wiley)

Línea	Términos de búsqueda	Nº de ítems
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10932
#2	(asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32407
#3	MeSH descriptor: [Respiratory Sounds] explode all trees	590
#4	(wheez*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2468
#5	(bronchospas* OR (bronch* NEAR/3 spasm*) OR bronchoconstrict*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3946
#6	(bronch* NEAR/3 constrict*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	70
#7	((bronchial* OR respiratory OR airway* OR lung) NEAR/3 hypersensitiv*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	288
#8	((dust OR mite*) NEAR/3 (allerg* OR hypersensitiv*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1000
#9	MeSH descriptor: [Bronchial Spasm] explode all trees	385
#10	MeSH descriptor: [Bronchoconstriction] explode all trees	558

Línea	Términos de búsqueda	Nº de ítems
#11	MeSH descriptor: [Bronchial Hyperreactivity] explode all trees	575
#12	MeSH descriptor: [Respiratory Hypersensitivity] explode all trees	13567
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR OR #10 OR #11 OR #12	37790
#14	MeSH descriptor: [Catheter Ablation] explode all trees and with qualifier(s): [methods - MT]	753
#15	MeSH descriptor: [Bronchi] explode all trees and with qualifier(s): [pathology - PA, radiation effects - RE, surgery - SU]	161
#16	MeSH descriptor: [Pulsed Radiofrequency Treatment] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE, methods - MT]	40
#17	MeSH descriptor: [Bronchoscopy] explode all trees and with qualifier(s): [methods - MT]	204
#18	(thermoplast* OR bronchoscop* OR ((surg* OR surgical) AND bronchi*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3365
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	4236
#20	#13 AND #19 with Cochrane Library publication date Between Jun 2015 and May 2019, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	1

2. Guías de práctica clínica:

**G-I-N**

Línea	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	thermoplast*	1

**Tripdatabase**

Línea	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	(thermoplast* or bronchoscop*) AND asthma	66

**GPC Infobase**

Línea	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	(thermoplast* or bronchoscop*) AND asthma	0

3. Bases de datos generales:

**Medline (Ovid)**

Línea	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	Asthma/	120202
2	(asthma\$ or antiasthma\$ or anti-asthma\$.mp.	170974
3	Respiratory Sounds/	8508
4	wheez\$.mp.	12950
5	Bronchial Spasm/	4275
6	bronchospas\$.mp.	5301
7	(bronch\$ adj3 spasm\$.mp.	4489
8	bronchoconstrict\$.mp.	11287
9	exp Bronchoconstriction/	4043

Línea	Términos de búsqueda	Nº de ítems
10	(bronch\$ adj3 constrict\$).mp.	698
11	Bronchial Hyperreactivity/	7257
12	Respiratory Hypersensitivity/	9381
13	((bronchial\$ or respiratory or airway\$ or lung\$) adj3 (hyper-hypersensitiv\$ or hyperreactiv\$ or allerg\$ or insufficiency)).mp.	56907
14	((dust or mite\$) adj3 (allerg\$ or hypersensitiv\$)).mp.	5200
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	232678
16	Bronchi/re, su [Radiation Effects, Surgery]	2801
17	Catheter Ablation/mt [Methods]	12243
18	Muscle, Smooth/pa, su [Pathology, Surgery]	4356
19	Pulsed Radiofrequency Treatment/ae, mt [Adverse Effects, Methods]	259
20	Bronchoscopy/mt [Methods]	5055
21	(thermoplast* or bronchoscop* or ((surg* or surgical) and bronchi*) or thermal* or (thermal* adj3 energy) or catheter).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	394516
22	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	399127
23	15 and 22	6947
24	limit 23 to yr="2015 -Current"	950
25	(literature searching or (systematic review\$ or metaanal\$ or meta anal\$)).sh.	179216
26	((analy\$ or assessment\$ or evidence\$ or methodol\$ or qualitativ\$ or quantativ\$ or systematic\$) adj5 (overview\$ or review\$)).tw. or ((analy\$ or assessment\$ or evidence\$ or methodol\$ or quantativ\$ or qualitativ\$ or systematic\$).ti. and review\$.ti,pt.) or (systematic\$ adj5 search\$).ti,ab.	331597
27	(electronic database* or bibliographic database* or computeri\$ed database* or online database*).sh,tw.	28895
28	(bids or cochrane or index medicus or isi citation or psyclit or psychlit or scisearch or science citation).tw.	74499
29	(web adj2 science).tw.	23269
30	"cochrane*".mp.	71460
31	28 or 29 or 30	87654
32	"review*".ab,pt,sh,ti.	3389075
33	"systematic*".ab,ti.	408874
34	32 or 33	3599345
35	27 or 31	108086
36	34 and 35	94935
37	(metaanal\$ or meta anal\$ or metasynthes\$ or meta synthes\$).ti,ab.	147478
38	(research adj (review\$ or integration)).ti,ab.	1440
39	reference list\$.ab.	16371
40	bibliograph\$.ab.	16652
41	published studies.ab.	21396
42	relevant journals.ab.	1094

Línea	Términos de búsqueda	Nº de ítems
43	selection criteria.ab.	28289
44	(data adj (extraction or synthesis)).ab.	21846
45	(handsearch\$ or ((hand or manual) adj search\$)).ti,ab.	12516
46	(mantel haenszel or peto or dersimonian or der simonian).ti,ab.	5893
47	(fixed effect\$ or random effect\$).ti,ab.	46513
48	((pool\$ or combined or combining) adj2 (data or trials or studies or results)).ti,ab.	60476
49	25 or 26 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48	528737
50	24 and 49	39
51	limit 24 to ("systematic review" or technical report)	12
52	50 or 51	39
53	limit 52 to (english or spanish)	36

### Embase (Ovid)

Línea	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	Asthma/	215889
2	(asthma\$ or antiasthma\$ or (anti and asthma\$)).ti,ab.	211859
3	exp Abnormal Respiratory Sound/	54323
4	wheez\$.mp.	30959
5	exp Bronchospasm/	25155
6	bronchospas\$.mp.	27710
7	(bronch\$ adj3 spasm\$).ti,ab.	389
8	bronchoconstrict\$.ti,ab.	11032
9	exp Bronchoconstriction/	26898
10	(bronch\$ adj3 constrict\$).ti,ab.	928
11	exp Bronchus Hyperreactivity/	12244
12	exp Respiratory tract allergy/	278491
13	((bronchial\$ or respiratory or airway\$ or lung\$) adj3 (hyper-hypersensitiv\$ or hyperreactiv\$ or allerg\$ or insufficiency)).ti,ab.	33971
14	((dust or mite\$) adj3 (allerg\$ or hypersensitiv\$)).ti,ab.	7751
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	379177
16	exp bronchus/ and *surgery/	170
17	exp Smooth Muscle/ or exp Catheter Ablation/ or exp pulsed radiofrequency treatment/	156031
18	(thermoplast* or bronchoscop* or ((surg* or surgical) and bronchi*) or thermal* or (thermal* adj3 energy) or catheter).ti,ab.	427942
19	bronchoscopy/	44456
20	16 or 17 or 18 or 19	580642
21	15 and 20	17908
22	limit 21 to (embase and "systematic review" and yr="2015 - Current")	22

Bases de datos de estudios en marcha

***ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Registry***

Línea	Términos de búsqueda	Nº de ítems
#1	AREA[ConditionSearch] Asthma AND AREA[InterventionSearch] thermoplasty AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] ( "Adult" OR "Older Adult" )	26
#2	REA[ConditionSearch] Asthma AND AREA[InterventionSearch] thermotherapy AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] ( "Adult" OR "Older Adult" )	0
#3	REA[ConditionSearch] Asthma AND AREA[InterventionSearch] laser AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] ( "Adult" OR "Older Adult" )	19
#4	OR #2 OR #3	28

## ANEXO D. VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS

<b>INSTRUMENTO AGREE II</b> (Guías de Práctica Clínica)		<b>GINA 2022</b>	<b>GEMA 2022</b>	<b>ERS/ATS 2020</b>	<b>NAEPP 2020</b>	<b>BTS 2019</b>
<b>Dominio 1: Alcance y objetivo</b>	1. El objetivo general de la guía está específicamente descrito.	11	14	14	14	14
	2. El aspecto de salud cubierto por la guía está específicamente descrito.	10	13	13	13	14
	3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	12	14	14	13	14
	Puntuación estándar dominio (%)	33 (75)	41 (97.2)	41 (97.2)	40 (94.4)	42 (100)
<b>Dominio 2: Participación de los implicados</b>	4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	10	8	13	14	8
	5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	3	11	7	8	6
	6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	11	12	13	9	14
	Puntuación estándar dominio (%)	24 (50)	31 (69.4)	33 (75)	31 (69.4)	28 (61.1)
<b>Dominio 3: Rigor en la elaboración</b>	7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	10	12	13	14	14
	8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	7	8	14	14	13
	9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	10	11	13	13	7
	10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	11	14	14	14	7
	11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	11	11	12	13	8
	12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	11	13	14	14	14
	13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	4	12	8	9	14
	14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	13	13	3	8	7
	Puntuación estándar dominio (%)	77 (63.5)	94 (81.3)	91 (78.1)	99 (86.5)	84 (70.8)
<b>Dominio 4: Claridad de la presentación</b>	15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	13	14	13	13	14
	16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	13	14	13	13	14
	17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	11	13	14	13	14
	Puntuación estándar dominio (%)	37 (86.1)	41 (97.2)	40 (94.4)	39 (91.7)	42 (100)
<b>Dominio 5: Aplicabilidad</b>	18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	13	11	3	5	6
	19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	9	13	3	9	12
	20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	7	7	9	7	7
	21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	7	14	5	2	2
	Puntuación estándar dominio (%)	35 (56.3)	45 (77.1)	20 (25)	23 (31.3)	27 (39.6)

<b>INSTRUMENTO AGREE II</b> (Guías de Práctica Clínica)		<b>GINA 2022</b>	<b>GEMA 2022</b>	<b>ERS/ATS 2020</b>	<b>NAEPP 2020</b>	<b>BTS 2019</b>
<b>Dominio 6: Independencia editorial</b>	22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	13	14	14	13	13
	23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	9	12	14	13	14
	Puntuación estándar dominio (%)	22 (75)	26 (91.7)	28 (100)	26 (91.7)	27 (95.8)
<b>Evaluación global</b>		<b>228 (75%)</b>	<b>278 (100%)</b>	<b>253 (83.3%)</b>	<b>258 (1000%)</b>	<b>250 (100%)</b>
<b>Recomendación de uso (si/no)</b>		<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>

<i>Escala AMSTAR-2</i> (Revisiones Sistemáticas)	NICE 2018 (38)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí
2ª. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí parcial
3. ¿Los autores de la revisión explican su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí
4ª. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda exhaustiva?	Sí
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No informa
7ª. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Sí
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí
9ª. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí parcial
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	Sí
11ª. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	No metanálisis
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis y otra síntesis de evidencia?	No metanálisis
13ª. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí parcial
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí parcial
15ª. Si se realizó una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación y discutieron su probable impacto en los resultados de la investigación?	No metanálisis
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí
<b>Valoración global de la confianza de los resultados</b>	<b>Media</b>

<b>Herramienta Robins-I</b> (Estudios de intervención no aleatorios)		<b>Chaudhurri (2021)</b>	<b>Langton (2020)</b>
<b>Preintervención</b>	<b>La evaluación del riesgo de sesgo es principalmente distinta de las evaluaciones de los ECA</b>		
Sesgo factores de confusión	La confusión inicial ocurre cuando una o más variables de pronóstico (factores que predicen el resultado de interés) también predice la intervención recibida al inicio. ROBINS-I también puede abordar la confusión que varía en el tiempo, que ocurre cuando las personas cambian entre las intervenciones que se están comparando y cuando los factores de pronóstico post-basal afectan a la intervención recibida.	Riesgo bajo <i>No se esperan confusiones</i>	Riesgo bajo <i>No se esperan confusiones</i>
Sesgo selección participantes	Cuando la exclusión de algunos participantes elegibles, o el tiempo de seguimiento o algunos eventos de resultado están relacionados con la intervención y el resultado, habrá una asociación entre las intervenciones y el resultado incluso si el efecto de la intervención es idéntico.	Riesgo moderado <i>No todos los elegibles fueron incluidos y un % de pacientes no alcanzaron todo el seguimiento</i>	Riesgo bajo <i>Todos los pacientes elegibles fueron incluidos y en todos ellos el seguimiento se inicia tras la intervención.</i>
<b>Intervención</b>	<b>La evaluación del riesgo de sesgo es principalmente distinta de las evaluaciones de los ECA</b>		
Sesgo en la clasificación de la intervención	Sesgo introducido por una clasificación errónea diferencial o no diferencial del estado de la intervención. La clasificación errónea no diferencial no está relacionada con el resultado y, por lo general, sesgará el efecto estimado de la intervención hacia el valor nulo. La clasificación errónea diferencial ocurre cuando la clasificación errónea del estado de la intervención está relacionada con el resultado o el riesgo del resultado, y es probable que conducir al sesgo.	Riesgo bajo <i>El estado de la intervención está bien definida; se basa en la información recopilada en el momento de la intervención.</i>	Riesgo bajo <i>El estado de la intervención está bien definida; se basa en la información recopilada en el momento de la intervención.</i>
<b>Posintervención</b>	<b>La evaluación del riesgo de sesgo se superpone sustancialmente con las evaluaciones de los ECA</b>		
Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo que surge cuando existen diferencias sistemáticas entre la intervención experimental y los grupos comparadores en la atención brindada, que representan una desviación de las intervenciones previstas. La evaluación del sesgo en este dominio dependerá del tipo de efecto de interés (ya sea el efecto de la asignación a la intervención o el efecto de comenzar y apego a la intervención).	Riesgo bajo <i>Co-intervenciones equilibradas, sin desviaciones intervención prevista.</i>	Riesgo bajo <i>Co-intervenciones equilibradas, sin desviaciones intervención prevista.</i>
Sesgo datos perdidos	Sesgo que surge cuando falta el seguimiento posterior para las personas inicialmente incluidas y seguidas (como la pérdida diferencial durante el seguimiento que se ve afectada por factores pronósticos); sesgo debido a la exclusión de individuos con información faltante sobre el estado de la intervención u otras variables como factores de confusión.	Riesgo bajo <i>Sin perdidas</i>	Riesgo bajo <i>Sin perdidas</i>
Sesgo medida de resultados	Sesgo introducido por errores diferenciales o no diferenciales en la medición de los datos de resultados. Puede surgir cuando los evaluadores de resultados consciente del estado de la intervención, si se utilizan diferentes métodos para evaluar los	Riesgo bajo	Riesgo bajo

	resultados en diferentes grupos de intervención, o si los errores de medición están relacionados al estado o efectos de la intervención.		
Sesgo selección de resultados informados	Informe selectivo de los resultados de una manera que dependa de los hallazgos y evite que la estimación se incluya en un metanálisis (u otro síntesis).	Riesgo bajo	Riesgo bajo
<b>Valoración global</b>		<b>Bajo riesgo de sesgo</b>	<b>Bajo riesgo de sesgo</b>

<i>Escala IHE (Series de Casos)</i>		Chupp (2022)	Torrego (2021)	Langton (2020)	Madsen (2021)	Seeley (2019) (47)(49)(47)(47)(47)(47)	Facciolongo (2018) (48)(4)(48)(48)(48)(48)	Puente-Maetsu (2018)
<i>Objetivo del estudio</i>	1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Diseño del estudio</i>	2. ¿El estudio se realizó de forma prospectiva?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No
<i>Población a estudio</i>	4. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	Poco claro	Sí	Sí	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro
	5. ¿Se describen las características de los participantes?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Intervención y co-intervención</i>	6. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	Sí	Parcial	Parcial	Sí	Sí	Sí	Sí
	7. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Medidas de resultado</i>	8. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	9. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Análisis estadístico</i>	10. Las medidas de resultado relevantes, ¿son descritas previamente en la introducción o en el aparatado de metodología?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	11. El evaluador de los resultados, ¿estaba cegado a la intervención que recibió el paciente?	Poco claro	Poco claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	12. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Resultados y conclusiones</i>	13. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	14. Los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes, ¿fueron apropiados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Declaración de intereses y fuentes de financiación</i>	15. ¿Se describe la duración del seguimiento?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	16. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	Sí	Parcial	Sí	No	Sí	No	Sí
	17. En el análisis de los resultados relevantes ¿el estudio proporciona estimaciones de la variabilidad?	Parcial	Parcial	Parcial	No	No	No	No
	18. ¿Se describen los efectos adversos?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
	19. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	20. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcial
<i>Número total de respuestas "sí" (NA: no aplica)</i>		16	15	16	15	16	15	15

## ANEXO E. TABLAS DE EVIDENCIA

Estudio	Características del estudio	Resultados																																																															
<p><b>Chupp et al (2022) (42)</b></p> <p><b>Lugar:</b> multicéntrico (27 centros de EE.UU. y Canadá).</p> <p><b>Período reclutamiento:</b> 2011-2014.</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar eficacia, seguridad y durabilidad de la TB.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 5 años</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> el autor principal es miembro de <i>Boston Scientific</i>, el resto de autores declaran haber recibido financiación de diversas empresas/industria.</p> <p><b>Financiación:</b> <i>Boston Scientific</i> (participó en el diseño, análisis e interpretación de datos y redacción del artículo).</p>	<p><b>Diseño:</b> cohorte observacional, prospectiva, multicéntrica (PAS 2).</p> <p><b>Criterios de selección:</b> Pacientes adultos (18-65 años) con asma mal controlada a pesar de optimización terapéutica con dosis elevadas de ICS y LABA.</p> <p><b>N=</b> 284 pacientes. (5 pacientes rechazan someterse a TB)</p> <p><b>Pérdidas:</b> 57 (20%) 227 pacientes (80%) completaron los 5 años de seguimiento.</p> <p><b>Intervención:</b> 227 BT (dispositivo Alair de <i>Boston Scientific</i>). 227 /284 completaron los 5 años de seguimiento.</p> <p><b>Características pacientes:</b></p>	<p><b>Eficacia</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Basal<sup>a</sup></th> <th>12 meses</th> <th>24 meses</th> <th>36 meses</th> <th>48 meses</th> <th>60 meses</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>N (pac)</b></td> <td>279</td> <td>261</td> <td>244</td> <td>239</td> <td>223</td> <td>227</td> </tr> <tr> <td><b>Exacerbación grave (%)</b></td> <td>77.8</td> <td>50.4</td> <td>46.8</td> <td>47.0</td> <td>44.2</td> <td>42.7</td> </tr> <tr> <td><b>Hospitalización (%)</b></td> <td>16.1</td> <td>8.0</td> <td>7.5</td> <td>7.3</td> <td>3.3</td> <td>4.8</td> </tr> <tr> <td><b>Visitas urgencias (%)</b></td> <td>29.4</td> <td>18.3</td> <td>14.7</td> <td>13.0</td> <td>11.7</td> <td>7.9</td> </tr> <tr> <td><b>FEV<sub>1</sub> (% pred; pre-bron)</b></td> <td>80.4 (2.57 L)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>79.82 (2.55 L)</td> </tr> <tr> <td><b>FEV<sub>1</sub> (% pred; pos-bron)</b></td> <td>85.8 (2.74 L)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>84.93 (2.72 L)</td> </tr> <tr> <td><b>CO (%)</b></td> <td>19.4</td> <td>10.7</td> <td>10.2</td> <td>10.0</td> <td>8.1</td> <td>9.7</td> </tr> <tr> <td><b>AQLQ (media)</b></td> <td>4.03</td> <td>NI</td> <td>NI</td> <td>NI</td> <td>NI</td> <td>4.12</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 12 meses antes del tratamiento TB (% pac). NI: no informa</p> <p><b>Exacerbaciones graves:</b> reducción significativa del porcentaje de pacientes que experimentaron al menos 1 exacerbación grave (77.8 basal vs 42.7 a 5 años; p&lt;0.001) y también del número de exacerbaciones por paciente (1.61 basal vs 0.72 a los 5 años; p&lt;0.01).</p> <p><b>Hospitalizaciones por asma:</b> reducción del porcentaje de hospitalizaciones por asma (16.1% basal vs 4.8% a 5 años; p=0.003); reducción de la tasa anual de hospitalizaciones por paciente (0.22 basal vs 0.06 a 5 años; p=0.0012).</p> <p><b>Visitas a urgencias:</b> reducción significativa del porcentaje de visitas a urgencias (29.4% basal vs 7.9% a 5 años; p&lt;0.001) y de la tasa de visitas a urgencias por paciente (0.54 basal vs 0.13 a 5 años; p&lt;0.01).</p> <p><b>Espirometría:</b> la TB no modificó los parámetros de la espirometría.</p> <p><b>Uso medicación:</b> reducción de la medicación de mantenimiento (dosis diaria ICS 2.272 µg/d basal vs 1.928 µg/d a 5 años). El 42% de los pacientes que tomaban GCO fueron capaces de cesar el tratamiento tras la TB. El porcentaje de pacientes con cualquier tratamiento biológico permaneció relativamente constante (15.8% vs 18.5%); reducción del uso de GC orales (19.4% vs 9.7%) y del uso de Omalizumab (15.8 vs 10.6). 9 pacientes</p>		Basal <sup>a</sup>	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses	<b>N (pac)</b>	279	261	244	239	223	227	<b>Exacerbación grave (%)</b>	77.8	50.4	46.8	47.0	44.2	42.7	<b>Hospitalización (%)</b>	16.1	8.0	7.5	7.3	3.3	4.8	<b>Visitas urgencias (%)</b>	29.4	18.3	14.7	13.0	11.7	7.9	<b>FEV<sub>1</sub> (% pred; pre-bron)</b>	80.4 (2.57 L)	-	-	-	-	79.82 (2.55 L)	<b>FEV<sub>1</sub> (% pred; pos-bron)</b>	85.8 (2.74 L)					84.93 (2.72 L)	<b>CO (%)</b>	19.4	10.7	10.2	10.0	8.1	9.7	<b>AQLQ (media)</b>	4.03	NI	NI	NI	NI	4.12
	Basal <sup>a</sup>	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses																																																											
<b>N (pac)</b>	279	261	244	239	223	227																																																											
<b>Exacerbación grave (%)</b>	77.8	50.4	46.8	47.0	44.2	42.7																																																											
<b>Hospitalización (%)</b>	16.1	8.0	7.5	7.3	3.3	4.8																																																											
<b>Visitas urgencias (%)</b>	29.4	18.3	14.7	13.0	11.7	7.9																																																											
<b>FEV<sub>1</sub> (% pred; pre-bron)</b>	80.4 (2.57 L)	-	-	-	-	79.82 (2.55 L)																																																											
<b>FEV<sub>1</sub> (% pred; pos-bron)</b>	85.8 (2.74 L)					84.93 (2.72 L)																																																											
<b>CO (%)</b>	19.4	10.7	10.2	10.0	8.1	9.7																																																											
<b>AQLQ (media)</b>	4.03	NI	NI	NI	NI	4.12																																																											

Estudio	Características del estudio	Resultados																																																																																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>279</td> </tr> <tr> <td>Edad años (media)</td> <td>45.7±11.6</td> </tr> <tr> <td>IMC (media)</td> <td>32.2±7.5</td> </tr> <tr> <td>Hombre % (n)</td> <td>35.5 (99)</td> </tr> <tr> <td>Mujer % (n)</td> <td>64.5 (180)</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> % pred (pre-bronc)</td> <td>80.4±13.7</td> </tr> <tr> <td>(post-bronc)</td> <td>85.8±13.6</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> L (pre-bronc)</td> <td>2.57±0.65</td> </tr> <tr> <td>(post-bronc)</td> <td>2.74±0.66</td> </tr> <tr> <td>FCV % pred (pre-bronc)</td> <td>91.1±13.1</td> </tr> <tr> <td>OCS (mg/d)</td> <td>8.8±2.8</td> </tr> <tr> <td>OCS % (n)</td> <td>19.4 (54)</td> </tr> <tr> <td>Omalizumab % (n)</td> <td>15.8 (44)</td> </tr> <tr> <td>AQLQ (media)</td> <td>4.03±1.28</td> </tr> </tbody> </table> <p>IMC: índice masa corporal; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; OCS: corticoide oral</p> <p><b>Variables de resultado:</b>  <b>-Eficacia:</b> durabilidad del tratamiento: frecuencia exacerbaciones graves, visitas a urgencias y hospitalizaciones pos síntomas respiratorios.  <b>-Seguridad:</b> eventos adversos perioperatorios (desde el día de la 1ª sesión TB hasta 6 semanas después de la última sesión TB) y postoperatorios.</p> <p><b>Nivel de sesgo; IHE:</b> 16/18</p> <p><b>Definiciones:</b>  <b>- Exacerbación grave:</b> empeoramiento de los síntomas que precisa GC sistémicos o incremento de la dosis de GC sistémicos de mantenimiento.</p>		TB	N	279	Edad años (media)	45.7±11.6	IMC (media)	32.2±7.5	Hombre % (n)	35.5 (99)	Mujer % (n)	64.5 (180)	FEV <sub>1</sub> % pred (pre-bronc)	80.4±13.7	(post-bronc)	85.8±13.6	FEV <sub>1</sub> L (pre-bronc)	2.57±0.65	(post-bronc)	2.74±0.66	FCV % pred (pre-bronc)	91.1±13.1	OCS (mg/d)	8.8±2.8	OCS % (n)	19.4 (54)	Omalizumab % (n)	15.8 (44)	AQLQ (media)	4.03±1.28	<p>que no tomaban GCO en el basal comenzaron a tomarlo tras el tratamiento con TB, y en estos pacientes no se observó una reducción de las exacerbaciones graves.</p> <p><b>Seguridad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Fase tratamiento</th> <th>12 meses</th> <th>24 meses</th> <th>36 meses</th> <th>48 meses</th> <th>60 meses</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N (pac)</td> <td>279</td> <td>276</td> <td>262</td> <td>250</td> <td>240</td> <td>235</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>EA respiratorio grave<sup>a</sup> (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Eventos (n)</td> <td>63</td> <td>39</td> <td>29</td> <td>25</td> <td>15</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Pac ≥1 evento (%)</td> <td>14.7</td> <td>9.4</td> <td>9.5</td> <td>6.8</td> <td>4.2</td> <td>4.7</td> </tr> <tr> <td>Eventos/pac</td> <td>0.23</td> <td>0.14</td> <td>0.11</td> <td>0.10</td> <td>0.06</td> <td>0.06</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>EA respiratorio (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Eventos (n)</td> <td>815</td> <td>470</td> <td>397</td> <td>321</td> <td>324</td> <td>287</td> </tr> <tr> <td>Pac ≥1 evento (%)</td> <td>83.5</td> <td>66.7</td> <td>63.0</td> <td>62.0</td> <td>58.8</td> <td>56.6</td> </tr> <tr> <td>Eventos/pac</td> <td>2.92</td> <td>1.70</td> <td>1.52</td> <td>1.28</td> <td>1.35</td> <td>1.22</td> </tr> </tbody> </table> <p>EA: evento adverso  a: evento adverso que requiere hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria.</p> <p>Los procedimientos broncoscópicos pueden empeorar los síntomas relacionados con el asma en el corto plazo e inducir otras complicaciones en pacientes con asma grave. Los EA respiratorios graves se fueron reduciendo a lo largo del seguimiento; durante la fase de tratamiento el 14.7% sufrieron un EA grave, el más frecuente fue el agravamiento del asma 77.8%, todas precisaron hospitalización, pero solo 4 pacientes fueron intubados; a los 5 años de seguimiento los EA graves se reducen al 4.7%. Se registraron 4 fallecimientos no relacionados con la TB (2 por fallo cardíaco, 1 por infarto de miocardio, 1 causa desconocida).</p> <p><b>Conclusiones de los autores:</b> 5 años después del tratamiento, los pacientes experimentan una reducción de las exacerbaciones graves, hospitalizaciones, visitas a urgencias y exposición a corticosteroides. El análisis por subgrupos muestra que la TB mejora el control del asma en diferentes fenotipos. La TB puede ser un complemento de valor en el tratamiento del asma grave. Puede ser una opción de tratamiento para los pacientes con asma grave no candidatos para tratamiento biológico.</p>		Fase tratamiento	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses	N (pac)	279	276	262	250	240	235	<b>EA respiratorio grave<sup>a</sup> (%)</b>							Eventos (n)	63	39	29	25	15	13	Pac ≥1 evento (%)	14.7	9.4	9.5	6.8	4.2	4.7	Eventos/pac	0.23	0.14	0.11	0.10	0.06	0.06	<b>EA respiratorio (%)</b>							Eventos (n)	815	470	397	321	324	287	Pac ≥1 evento (%)	83.5	66.7	63.0	62.0	58.8	56.6	Eventos/pac	2.92	1.70	1.52	1.28	1.35	1.22
	TB																																																																																																					
N	279																																																																																																					
Edad años (media)	45.7±11.6																																																																																																					
IMC (media)	32.2±7.5																																																																																																					
Hombre % (n)	35.5 (99)																																																																																																					
Mujer % (n)	64.5 (180)																																																																																																					
FEV <sub>1</sub> % pred (pre-bronc)	80.4±13.7																																																																																																					
(post-bronc)	85.8±13.6																																																																																																					
FEV <sub>1</sub> L (pre-bronc)	2.57±0.65																																																																																																					
(post-bronc)	2.74±0.66																																																																																																					
FCV % pred (pre-bronc)	91.1±13.1																																																																																																					
OCS (mg/d)	8.8±2.8																																																																																																					
OCS % (n)	19.4 (54)																																																																																																					
Omalizumab % (n)	15.8 (44)																																																																																																					
AQLQ (media)	4.03±1.28																																																																																																					
	Fase tratamiento	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses																																																																																																
N (pac)	279	276	262	250	240	235																																																																																																
<b>EA respiratorio grave<sup>a</sup> (%)</b>																																																																																																						
Eventos (n)	63	39	29	25	15	13																																																																																																
Pac ≥1 evento (%)	14.7	9.4	9.5	6.8	4.2	4.7																																																																																																
Eventos/pac	0.23	0.14	0.11	0.10	0.06	0.06																																																																																																
<b>EA respiratorio (%)</b>																																																																																																						
Eventos (n)	815	470	397	321	324	287																																																																																																
Pac ≥1 evento (%)	83.5	66.7	63.0	62.0	58.8	56.6																																																																																																
Eventos/pac	2.92	1.70	1.52	1.28	1.35	1.22																																																																																																

Estudio	Características del estudio	Resultados																																																																																																							
<p><b>Chaudhurri et al (2021) (41).</b></p> <p><b>Lugar:</b> multicéntrico (16 centros de EE.UU., Reino Unido, Canadá, Brasil y Países Bajos).</p> <p><b>Período reclutamiento:</b> inicio dic 2017.</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar la durabilidad a largo plazo (<math>\geq 10</math> años) de la mejoría en el control del asma y los efectos adversos de la TB; seguimiento a largo plazo de pacientes previamente tratados en los ECA AIR, RISA y AIR-2.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 10.8 – 15.6 años (mediana 12.1).</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Financiación de la industria por realizar asesoramiento, para ponencias, conferencias, viajes, etc.</p> <p><b>Financiación:</b> <i>Boston Scientific</i> (participó en el diseño, análisis e interpretación de datos y redacción del artículo).</p>	<p><b>Diseño:</b> estudio comparativo no aleatorio, multicéntrico, observacional, prospectivo; extensión de ECA (AIR, RISA y AIR-2) a más de 10 años de seguimiento.</p> <p><b>Criterios de selección:</b> Participantes en los ECA previos (AIR, RISA o AIR-2) tratados con TB y con seguimiento de 5 años tras la intervención y participantes controles con seguimiento de 1 año.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervención: pacientes tratados con TB en AIR, RISA o AIR-2 hace al menos 10 años.</li> <li>- Control: participante como control en AIR, RISA o AIR-2. El grupo control de AIR y RISA recibieron tratamiento estándar y el AIR-2 broncoscopia de simulación.</li> </ul> <p><b>N=</b> 192 pacientes (44.7% de los pacientes analizados en los 3 ECA; 192/429)</p> <p><b>Pérdidas:</b> sin pérdidas.</p> <p><b>Intervención:</b> 136 BT (52% del grupo intervención de los 3 ECA (136/260): 29 de AIR, 8 de RISA y 99 de AIR2). 130 /136 completaron los 5 años de seguimiento en los ECA previos.</p> <p><b>Control:</b> 56 (33% del total de controles de los 3 ECA (56/169): 18 recibieron TB tras participar en el ECA AIR, RISA o AIR-2 y 38 no recibieron TB).</p> <p><b>Características pacientes:</b></p>	<p><b>Eficacia</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>12 meses antes TB</th> <th>Vista 1<sup>er</sup> año</th> <th>Vista 5<sup>o</sup> año</th> <th>Visita BT10+</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>N (TB/Control)</b></td> <td>99/24</td> <td>135/38</td> <td>130</td> <td>136/38</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Proporción exacerbaciones graves</b></td> </tr> <tr> <td><b>Intervención (TB) (IC95%)</b></td> <td>51% (50/99) (40.3-60.7)</td> <td>24% (33-135) (17.5-32.6)</td> <td>22% (28/130) (14.8-29.6)</td> <td>25% (34/136) (18.0-33.1)</td> </tr> <tr> <td>Control no TB (IC95%)</td> <td>50% (12/24) (29.1-70.9)</td> <td>32% (12/38) (17.5-48.7)</td> <td>ni</td> <td>37% (14/38) (21.8-54.0)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Nº exacerbaciones por paciente/año</b></td> </tr> <tr> <td><b>Intervención (TB) (IC95%)</b></td> <td>0.82 (0.62-1.02)</td> <td>0.47 (0.29-0.64)</td> <td>0.31 (0.19-0.43)</td> <td>0.58 (0.33-0.83)</td> </tr> <tr> <td>Control no TB (IC95%)</td> <td>0.96 (0.53-1.39)</td> <td>0.39 (0.19-0.60)</td> <td>ni</td> <td>0.82 (0.32-1.329)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Proporción visitas a urgencias por paciente</b></td> </tr> <tr> <td><b>Intervención (TB) (IC95%)</b></td> <td>24% (33/136) (17.3-32.4)</td> <td>4% (6/135) (1.6-9.4)</td> <td>7% (9/130) (3.2-12.7)</td> <td>10% (14/136) (5.7-16.7)</td> </tr> <tr> <td>Control no TB (IC95%)</td> <td>18% (7/38) (7.7-34.3)</td> <td>5% (2/38) (0.06-17.7)</td> <td>ni</td> <td>8% (3/38) (1.7-21.4)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Visitas a urgencias por paciente</b></td> </tr> <tr> <td><b>Intervención (TB) (IC95%)</b></td> <td>0.54 (0.30-0.77)</td> <td>0.06 (0.01-0.11)</td> <td>0.08 (0.03-0.13)</td> <td>0.21 (0.04-0.38)</td> </tr> <tr> <td>Control no TB (IC95%)</td> <td>0.34 (0.07-0.61)</td> <td>0.05 (0.00-0.12)</td> <td>ni</td> <td>0.08 (0.00-0.17)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Proporción Ingresos hospitalarios por paciente</b></td> </tr> <tr> <td><b>Intervención (TB) (IC95%)</b></td> <td>7% (10/136) (3.6-13.1)</td> <td>4% (6/135) (1.6-9.4)</td> <td>2% (2/130) (0.2-5.4)</td> <td>2% (3/136) (0.5-6.3)</td> </tr> <tr> <td>Control no TB (IC95%)</td> <td>8% (3/38) (1.7-21.4)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Ingresos hospitalarios por paciente</b></td> </tr> <tr> <td><b>Intervención (TB) (IC95%)</b></td> <td>0.09 (0.03-0.14)</td> <td>0.06 (0.01-0.11)</td> <td>0.02 (0.00-0.004)</td> <td>0.02 (0.00-0.05)</td> </tr> <tr> <td>Control no TB (IC95%)</td> <td>0.08 (0.00-0.17)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>					12 meses antes TB	Vista 1 <sup>er</sup> año	Vista 5 <sup>o</sup> año	Visita BT10+	<b>N (TB/Control)</b>	99/24	135/38	130	136/38	<b>Proporción exacerbaciones graves</b>					<b>Intervención (TB) (IC95%)</b>	51% (50/99) (40.3-60.7)	24% (33-135) (17.5-32.6)	22% (28/130) (14.8-29.6)	25% (34/136) (18.0-33.1)	Control no TB (IC95%)	50% (12/24) (29.1-70.9)	32% (12/38) (17.5-48.7)	ni	37% (14/38) (21.8-54.0)	<b>Nº exacerbaciones por paciente/año</b>					<b>Intervención (TB) (IC95%)</b>	0.82 (0.62-1.02)	0.47 (0.29-0.64)	0.31 (0.19-0.43)	0.58 (0.33-0.83)	Control no TB (IC95%)	0.96 (0.53-1.39)	0.39 (0.19-0.60)	ni	0.82 (0.32-1.329)	<b>Proporción visitas a urgencias por paciente</b>					<b>Intervención (TB) (IC95%)</b>	24% (33/136) (17.3-32.4)	4% (6/135) (1.6-9.4)	7% (9/130) (3.2-12.7)	10% (14/136) (5.7-16.7)	Control no TB (IC95%)	18% (7/38) (7.7-34.3)	5% (2/38) (0.06-17.7)	ni	8% (3/38) (1.7-21.4)	<b>Visitas a urgencias por paciente</b>					<b>Intervención (TB) (IC95%)</b>	0.54 (0.30-0.77)	0.06 (0.01-0.11)	0.08 (0.03-0.13)	0.21 (0.04-0.38)	Control no TB (IC95%)	0.34 (0.07-0.61)	0.05 (0.00-0.12)	ni	0.08 (0.00-0.17)	<b>Proporción Ingresos hospitalarios por paciente</b>					<b>Intervención (TB) (IC95%)</b>	7% (10/136) (3.6-13.1)	4% (6/135) (1.6-9.4)	2% (2/130) (0.2-5.4)	2% (3/136) (0.5-6.3)	Control no TB (IC95%)	8% (3/38) (1.7-21.4)	0	0	0	<b>Ingresos hospitalarios por paciente</b>					<b>Intervención (TB) (IC95%)</b>	0.09 (0.03-0.14)	0.06 (0.01-0.11)	0.02 (0.00-0.004)	0.02 (0.00-0.05)	Control no TB (IC95%)	0.08 (0.00-0.17)	0	0	0
	12 meses antes TB	Vista 1 <sup>er</sup> año	Vista 5 <sup>o</sup> año	Visita BT10+																																																																																																					
<b>N (TB/Control)</b>	99/24	135/38	130	136/38																																																																																																					
<b>Proporción exacerbaciones graves</b>																																																																																																									
<b>Intervención (TB) (IC95%)</b>	51% (50/99) (40.3-60.7)	24% (33-135) (17.5-32.6)	22% (28/130) (14.8-29.6)	25% (34/136) (18.0-33.1)																																																																																																					
Control no TB (IC95%)	50% (12/24) (29.1-70.9)	32% (12/38) (17.5-48.7)	ni	37% (14/38) (21.8-54.0)																																																																																																					
<b>Nº exacerbaciones por paciente/año</b>																																																																																																									
<b>Intervención (TB) (IC95%)</b>	0.82 (0.62-1.02)	0.47 (0.29-0.64)	0.31 (0.19-0.43)	0.58 (0.33-0.83)																																																																																																					
Control no TB (IC95%)	0.96 (0.53-1.39)	0.39 (0.19-0.60)	ni	0.82 (0.32-1.329)																																																																																																					
<b>Proporción visitas a urgencias por paciente</b>																																																																																																									
<b>Intervención (TB) (IC95%)</b>	24% (33/136) (17.3-32.4)	4% (6/135) (1.6-9.4)	7% (9/130) (3.2-12.7)	10% (14/136) (5.7-16.7)																																																																																																					
Control no TB (IC95%)	18% (7/38) (7.7-34.3)	5% (2/38) (0.06-17.7)	ni	8% (3/38) (1.7-21.4)																																																																																																					
<b>Visitas a urgencias por paciente</b>																																																																																																									
<b>Intervención (TB) (IC95%)</b>	0.54 (0.30-0.77)	0.06 (0.01-0.11)	0.08 (0.03-0.13)	0.21 (0.04-0.38)																																																																																																					
Control no TB (IC95%)	0.34 (0.07-0.61)	0.05 (0.00-0.12)	ni	0.08 (0.00-0.17)																																																																																																					
<b>Proporción Ingresos hospitalarios por paciente</b>																																																																																																									
<b>Intervención (TB) (IC95%)</b>	7% (10/136) (3.6-13.1)	4% (6/135) (1.6-9.4)	2% (2/130) (0.2-5.4)	2% (3/136) (0.5-6.3)																																																																																																					
Control no TB (IC95%)	8% (3/38) (1.7-21.4)	0	0	0																																																																																																					
<b>Ingresos hospitalarios por paciente</b>																																																																																																									
<b>Intervención (TB) (IC95%)</b>	0.09 (0.03-0.14)	0.06 (0.01-0.11)	0.02 (0.00-0.004)	0.02 (0.00-0.05)																																																																																																					
Control no TB (IC95%)	0.08 (0.00-0.17)	0	0	0																																																																																																					

Estudio	Características del estudio			Resultados							
		TB	Control no TB	Control con TB	<b>Seguridad</b>						
					<b>Broncoectasias<sup>a</sup></b>						
					<b>Intervención (TB AIR2) n=99</b>		<b>Control n=24</b>				
					<b>Basal</b>	7% (7/96)	14% (3/21)				
					<b>Vista BT10+</b>	13% (13/97)	10% (2/21)				
					<b>Vista BT10+ y no en basal</b>	7% (6/89)	0 (0/18)				
					<b>Eventos respiratorios (año previo a visita BT10+)</b>						
					<b>Intervención (TB) n=136</b>		<b>Control n=28</b>				
					<b>Bronquiectasia</b>	15% (20)	8% (3)				
					<b>Masa Pulmonar</b>	4% (5)	3% (1)				
					<b>Bronquitis</b>	1% (1)	0				
					<b>Otras<sup>b</sup></b>	1% (1)	0				
					a: todas excepto una fueron clasificadas de carácter medio (1 moderada);						
					b: El resto de eventos adversos que incluye asma, atelectasia, engrosamiento de la pared de los bronquios, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar e inflamación del tracto respiratorio: se observó en el 1% del grupo TB y en ningún paciente del grupo control.						
					<b>Espirometría:</b> se realizó en el basal y anualmente hasta los 5 años y en la visita BT10+. El tratamiento con TB no afectó al FEV <sub>1</sub> (pre- y post-broncodilatador).						
					<b>Espirometría</b>		<b>FEV1 (%)</b>		<b>FVC (%)</b>		
						TB	Control	TB	Control		
					<b>Basal</b>	Pre-bronc	72.9	74	90.2	93.2	
						Post-bronc	79.4	80	96.5	97.8	
					<b>Vista BT10+</b>	Pre-bronc	75.8 <sup>a</sup>	75.6 <sup>a</sup>	90.2 <sup>a</sup>	91.4 <sup>a</sup>	
						Post-bronc	84.7 <sup>a</sup>	84.1 <sup>a</sup>	96.5 <sup>a</sup>	96.3 <sup>a</sup>	
					a: resultados no significativos (p>0.05)						
					<b>Escala ACQ:</b> se redujo de 1.86 a 1.17 a las 12 semanas de la TB y la mejora se mantuvo a los 10 o más años (1.31).						
					<b>Escala AQLQ:</b> la puntuación media aumentó de 4.73 a 5.86 a las 12 semanas del tratamiento con TB y la mejora se mantuvo a los 10 años o más del tratamiento (5.78).						
					<b>Satisfacción paciente:</b> el 90% (122/136) indicaron que se someterían de nuevo a la TB y el 96% (130/136) recomendaría el tratamiento a un familiar o amigo.						
					<b>Respondedores a TB</b> (pacientes sin exacerbaciones graves ni ingresos hospitalarios por asma en el año previo al estudio BT10+, que no necesitan GC ni anticuerpos monoclonales de mantenimiento en la visita BT10+): 68% (93/136).						
					<b>Variables de resultado:</b>						
					- <b>Eficacia:</b> durabilidad del efecto del tratamiento (frecuencia exacerbaciones graves)						
					- <b>Seguridad:</b> ausencia de cambios de imagen respiratoria clínicamente significativos post-tratamiento (broncoectasias, estenosis bronquial).						
					- <b>Variables secundarias:</b> tasa exacerbaciones graves, visitas a urgencias, admisiones hospitalarias, eventos adversos respiratorios relacionados.						
					<b>Nivel de sesgo; ROBINS-I:</b> bajo riesgo de sesgo.						
					<b>Definiciones:</b>						

Estudio	Características del estudio	Resultados																																																												
	<p>- <i>Durabilidad del efecto del tratamiento</i>: compara la proporción de participantes con exacerbaciones graves a 1 – 5 años con la proporción de pacientes con exacerbaciones grave durante el año previo a la visita BT10+.</p> <p>- <i>Exacerbación grave</i>: empeoramiento de los síntomas de asma informados por el paciente que precisa GC sistémicos o incremento de la dosis de GC sistémicos de mantenimiento.</p>	<p><b>Eventos respiratorios</b>: los eventos registrados en la visita BT10+ consideran que no están asociado a la TB.</p> <p><b>Conclusiones de los autores</b>: la eficacia de la TB se mantiene a los 10 o más años y presenta un perfil de seguridad aceptable. Sugieren que la TB es una terapia no farmacológica eficaz para pacientes con asma, especialmente en aquellos no controlados a pesar de la optimización terapéutica y para aquellos que no responden o en los que está contraindicado la terapia biológica.</p>																																																												
<p><b>Torrego et al (2021) (43).</b></p> <p><b>Lugar</b>: multicéntrico (<i>Global Registry</i>, BTGR) (18 centros: España, Italia, Alemania, Reino Unido, Países Bajos, República Checa, Sudáfrica y Australia).</p> <p><b>Período reclutamiento</b>: ene 2014 – dic 2016.</p> <p><b>Objetivo</b>: describir los resultados clínicos de la TB realizada en el ámbito clínico real.</p> <p><b>Seguimiento</b>: 24 meses.</p> <p><b>Conflicto interés</b>: varios autores recibieron financiación/becas de diversas industrias incluída <i>Boston Scientific</i>; uno de ellos trabaja para <i>Boston Scientific</i>.</p> <p><b>Financiación</b>: <i>Boston Scientific</i>.</p>	<p><b>Diseño</b>: registro multicéntrico (cohorte prospectiva).</p> <p><b>Criterios de selección</b>: pacientes adultos (<math>\geq 18</math> años) con asma grave definidos según criterios ERS/ATS.</p> <p><b>N</b>= 157 pacientes asma grave</p> <p><b>Pérdidas</b>: 4 pacientes (2.5%) no completaron las 3 sesiones de TB. A los 2 años se resgistraron 59 pérdidas (37.58%).</p> <p><b>Intervención</b>: 157 BT dispositivo <i>Alair System (Boston Scientific)</i>; Número total de activaciones: 199.23<math>\pm</math>74.98 (n=157) Número de activaciones incompletas: 32.4<math>\pm</math>33.40 (n=151)</p> <p><b>Control</b>: -</p> <p><b>Características pacientes</b>:</p>	<p><b>Eficacia</b></p> <table border="1" data-bbox="1070 611 1989 1034"> <thead> <tr> <th></th> <th>Basal<sup>a</sup></th> <th>12 meses</th> <th>24 meses</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>N</b></td> <td>157</td> <td>127</td> <td>98</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><b>Exacerbaciones graves (%)</b></td> <td>90.3 (140/155)</td> <td>NI</td> <td>56.1 (55/98)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td><b>Visitas urgencias (%)</b></td> <td>53.8 (84/156)</td> <td>NI</td> <td>25.5 (25/98)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td><b>Hospitalizaciones (%)</b></td> <td>42.9 (67/156)</td> <td>NI</td> <td>23.5 (23/98)</td> <td>0.0019</td> </tr> <tr> <td><b>Visita médica no programada (%)</b></td> <td>59.0 (92/156)</td> <td>NI</td> <td>49.0 (48/98)</td> <td>0.12</td> </tr> <tr> <td><b>ICS (<math>\mu</math>g/d) (n)</b></td> <td>1721<math>\pm</math>1239 (150)</td> <td>1533<math>\pm</math>1006 (56)</td> <td>1217<math>\pm</math>912 (46)</td> <td>0.013</td> </tr> <tr> <td><b>OCS % pac</b></td> <td>47.8 (75/157)</td> <td>23.3 (27/116)</td> <td>24.8 (26/105)</td> <td>0.002</td> </tr> <tr> <td><b>T. biológico (%)</b></td> <td>9.6 (15/157)</td> <td>3.4 (4/116)</td> <td>5.7 (6/105)</td> <td>0.35</td> </tr> <tr> <td><b>Omalizumab (%)</b></td> <td>9.6 (15/157)</td> <td>3.4 (4/116)</td> <td>2.9 (3/105)</td> <td>0.045</td> </tr> <tr> <td><b>AQLQ<sup>b</sup></b></td> <td>3.26<math>\pm</math>1.10</td> <td>NI</td> <td>4.39<math>\pm</math>1.50</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td><b>ACT</b></td> <td>11.18<math>\pm</math>4.01</td> <td>NI</td> <td>15.54<math>\pm</math>6.21</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: eventos en los 12 meses antes del tratamiento b: a los 2 años el 62.5% (35/56) de los pacientes se clasificaron como respondedores a la TB (definido como un aumento <math>\geq 0.5</math> puntos en la escala AQLQ). NI: no informa.</p> <p>A los 2 años de la TB se observa reducción de la tasa de exacerbaciones graves, de la utilización de servicios médicos (hospitalizaciones, visitas a urgencias y visitas médicas no programadas) y del uso de medicación de mantenimiento (dosis diaria de ICS y de la proporción de pacientes a tratamiento con OCS y con fármacos biológicos). Sin cambios en la función pulmonar (FEV<sub>1</sub> ni en la capacidad vital forzada). Mejoras significativas en la calidad de vida (AQLQ, ACT). En términos de satisfacción, el 94.9% y 87.3% de los pacientes intervenidos recomendarían el tratamiento con TB a familiares y amigos, respectivamente.</p>		Basal <sup>a</sup>	12 meses	24 meses	p	<b>N</b>	157	127	98	-	<b>Exacerbaciones graves (%)</b>	90.3 (140/155)	NI	56.1 (55/98)	<0.001	<b>Visitas urgencias (%)</b>	53.8 (84/156)	NI	25.5 (25/98)	<0.001	<b>Hospitalizaciones (%)</b>	42.9 (67/156)	NI	23.5 (23/98)	0.0019	<b>Visita médica no programada (%)</b>	59.0 (92/156)	NI	49.0 (48/98)	0.12	<b>ICS (<math>\mu</math>g/d) (n)</b>	1721 $\pm$ 1239 (150)	1533 $\pm$ 1006 (56)	1217 $\pm$ 912 (46)	0.013	<b>OCS % pac</b>	47.8 (75/157)	23.3 (27/116)	24.8 (26/105)	0.002	<b>T. biológico (%)</b>	9.6 (15/157)	3.4 (4/116)	5.7 (6/105)	0.35	<b>Omalizumab (%)</b>	9.6 (15/157)	3.4 (4/116)	2.9 (3/105)	0.045	<b>AQLQ<sup>b</sup></b>	3.26 $\pm$ 1.10	NI	4.39 $\pm$ 1.50	<0.001	<b>ACT</b>	11.18 $\pm$ 4.01	NI	15.54 $\pm$ 6.21	<0.001
	Basal <sup>a</sup>	12 meses	24 meses	p																																																										
<b>N</b>	157	127	98	-																																																										
<b>Exacerbaciones graves (%)</b>	90.3 (140/155)	NI	56.1 (55/98)	<0.001																																																										
<b>Visitas urgencias (%)</b>	53.8 (84/156)	NI	25.5 (25/98)	<0.001																																																										
<b>Hospitalizaciones (%)</b>	42.9 (67/156)	NI	23.5 (23/98)	0.0019																																																										
<b>Visita médica no programada (%)</b>	59.0 (92/156)	NI	49.0 (48/98)	0.12																																																										
<b>ICS (<math>\mu</math>g/d) (n)</b>	1721 $\pm$ 1239 (150)	1533 $\pm$ 1006 (56)	1217 $\pm$ 912 (46)	0.013																																																										
<b>OCS % pac</b>	47.8 (75/157)	23.3 (27/116)	24.8 (26/105)	0.002																																																										
<b>T. biológico (%)</b>	9.6 (15/157)	3.4 (4/116)	5.7 (6/105)	0.35																																																										
<b>Omalizumab (%)</b>	9.6 (15/157)	3.4 (4/116)	2.9 (3/105)	0.045																																																										
<b>AQLQ<sup>b</sup></b>	3.26 $\pm$ 1.10	NI	4.39 $\pm$ 1.50	<0.001																																																										
<b>ACT</b>	11.18 $\pm$ 4.01	NI	15.54 $\pm$ 6.21	<0.001																																																										

Estudio	Características del estudio	Resultados																																																																																																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>157</td> </tr> <tr> <td>Edad años</td> <td>49.8±12.7</td> </tr> <tr> <td>Hombre % (n)</td> <td>34.4 (54)</td> </tr> <tr> <td>Mujer % (n)</td> <td>65.6 (103)</td> </tr> <tr> <td>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>29.2±6.0</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> (% pred)</td> <td>NI</td> </tr> <tr> <td>SABA (puffs/d)</td> <td>5.87±5.59</td> </tr> <tr> <td>SABA (%)</td> <td>69.7</td> </tr> <tr> <td>OCS prednisona (mg/d) mantenimiento</td> <td>21.0±19.5</td> </tr> <tr> <td>OCS prednisona (%)</td> <td>47.8 (75)</td> </tr> <tr> <td>T. biológico % (n)</td> <td>9.6 (15)</td> </tr> <tr> <td>Exacerbaciones % (año previo)</td> <td>90.3</td> </tr> <tr> <td>Síntomas (escala AQLQ)</td> <td>3.26±1.10</td> </tr> <tr> <td>Síntomas (escala ACT)</td> <td>11.18±4.01</td> </tr> </tbody> </table> <p>IMC: índice masa corporal; OCS: corticoides orales</p> <p><b>VARIABLES DE RESULTADO:</b>  Proporción de pacientes con exacerbaciones graves, visitas a urgencias y hospitalizaciones, test de función pulmonar (FEV<sub>1</sub>), eventos adversos respiratorios (durante el período de tratamiento y postintervención), calidad de vida (puntuación AQLQ y ACQ), medicación de mantenimiento, datos del procedimiento (tiempo intervención, anestesia, número de activaciones, estancia hospitalaria).</p> <p><b>Nivel de sesgo; IHE:</b> 15/18</p> <p><b>Definiciones:</b>  - <i>Exacerbación grave</i> (según criterios guía NAEPP): empeoramiento de los síntomas de asma que requieren corticosteroides sistémicos. Para los pacientes que toman corticoides sistémicos de mantenimiento, se define como un empeoramiento de los síntomas que requieren cualquier aumento de la dosis diaria de corticoides sistémicos.</p>		TB	N	157	Edad años	49.8±12.7	Hombre % (n)	34.4 (54)	Mujer % (n)	65.6 (103)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.2±6.0	FEV <sub>1</sub> (% pred)	NI	SABA (puffs/d)	5.87±5.59	SABA (%)	69.7	OCS prednisona (mg/d) mantenimiento	21.0±19.5	OCS prednisona (%)	47.8 (75)	T. biológico % (n)	9.6 (15)	Exacerbaciones % (año previo)	90.3	Síntomas (escala AQLQ)	3.26±1.10	Síntomas (escala ACT)	11.18±4.01	<p><b>Seguridad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Periodo tratamiento<sup>a</sup></th> <th>12 meses</th> <th>24 meses</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>EA respiratorios (%)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Relacionados con TB</td> <td>45.2 (71/151)</td> <td>2.4 (3/127)</td> <td>0 (0/98)</td> </tr> <tr> <td>  No relacionados con TB</td> <td>NI</td> <td>NI</td> <td>62.2 (61/98)</td> </tr> <tr> <td><b>EA respiratorios graves<sup>b</sup> (%)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Relacionados con TB</td> <td>28.0 (44/157)</td> <td>0.8 (1/127)</td> <td>0 (0/98)</td> </tr> <tr> <td>  No relacionados con TB</td> <td>NI</td> <td>NI</td> <td>19.4 (19/98)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Eventos relacionados con TB (n)</b></td> </tr> <tr> <td>Asma (sibilancias/broncoespasmo)</td> <td>100</td> <td>115</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>Infección (tracto inferior)</td> <td>28</td> <td>35</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Infección (tracto superior)</td> <td>16</td> <td>26</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Disnea</td> <td>13</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Hemoptisis</td> <td>12</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Tos</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Producción moco</td> <td>10</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Atelectasia</td> <td>11</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Laringitis, laringoespasmo, cadidiasis</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Dolor tórax</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Fallo respiratorio</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pnetumotórax</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>EA: evento adverso  a: eventos producidos entre el día de la primera sesión de TB y 6 semanas después de la última sesión de tratamiento.  b: aquellos que requieren o prolongan la estancia hospitalaria, producen un daño permanente, requieren intervención médica o quirúrgica o ponen en riesgo la vida.</p> <p>Durante el período de tratamiento el 45.2% de los pacientes desarrollaron un evento adverso respiratorio relacionado con la TB, de los cuales el 28% fue de carácter grave. El 62.2% (61/98) y el 19.4% (19/98) sufieron EV respiratorios y EA respiratorios graves durante los 2 años de estudio, pero no relacionados con la TB. No se registró ningún fallecimiento.</p> <p><b>Conclusiones de los autores:</b> el registro muestra una mejora sostenida de los resultados clínicos y una reducción del uso de medicación de mantenimiento 2 años después del tratamiento en población "real" (práctica clínica real). Estos resultados son consistentes con los obtenidos en otros ECAs y registros que apoyan la mejora del</p>				Periodo tratamiento <sup>a</sup>	12 meses	24 meses	<b>EA respiratorios (%)</b>				Relacionados con TB	45.2 (71/151)	2.4 (3/127)	0 (0/98)	No relacionados con TB	NI	NI	62.2 (61/98)	<b>EA respiratorios graves<sup>b</sup> (%)</b>				Relacionados con TB	28.0 (44/157)	0.8 (1/127)	0 (0/98)	No relacionados con TB	NI	NI	19.4 (19/98)	<b>Eventos relacionados con TB (n)</b>				Asma (sibilancias/broncoespasmo)	100	115	71	Infección (tracto inferior)	28	35	17	Infección (tracto superior)	16	26	7	Disnea	13	2	3	Hemoptisis	12	1	0	Tos	5	6	1	Producción moco	10	3	0	Atelectasia	11	0	0	Laringitis, laringoespasmo, cadidiasis	7	1	3	Dolor tórax	6	0	2	Fallo respiratorio	2	3	0	Pnetumotórax	2	0	0
	TB																																																																																																																	
N	157																																																																																																																	
Edad años	49.8±12.7																																																																																																																	
Hombre % (n)	34.4 (54)																																																																																																																	
Mujer % (n)	65.6 (103)																																																																																																																	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.2±6.0																																																																																																																	
FEV <sub>1</sub> (% pred)	NI																																																																																																																	
SABA (puffs/d)	5.87±5.59																																																																																																																	
SABA (%)	69.7																																																																																																																	
OCS prednisona (mg/d) mantenimiento	21.0±19.5																																																																																																																	
OCS prednisona (%)	47.8 (75)																																																																																																																	
T. biológico % (n)	9.6 (15)																																																																																																																	
Exacerbaciones % (año previo)	90.3																																																																																																																	
Síntomas (escala AQLQ)	3.26±1.10																																																																																																																	
Síntomas (escala ACT)	11.18±4.01																																																																																																																	
	Periodo tratamiento <sup>a</sup>	12 meses	24 meses																																																																																																															
<b>EA respiratorios (%)</b>																																																																																																																		
Relacionados con TB	45.2 (71/151)	2.4 (3/127)	0 (0/98)																																																																																																															
No relacionados con TB	NI	NI	62.2 (61/98)																																																																																																															
<b>EA respiratorios graves<sup>b</sup> (%)</b>																																																																																																																		
Relacionados con TB	28.0 (44/157)	0.8 (1/127)	0 (0/98)																																																																																																															
No relacionados con TB	NI	NI	19.4 (19/98)																																																																																																															
<b>Eventos relacionados con TB (n)</b>																																																																																																																		
Asma (sibilancias/broncoespasmo)	100	115	71																																																																																																															
Infección (tracto inferior)	28	35	17																																																																																																															
Infección (tracto superior)	16	26	7																																																																																																															
Disnea	13	2	3																																																																																																															
Hemoptisis	12	1	0																																																																																																															
Tos	5	6	1																																																																																																															
Producción moco	10	3	0																																																																																																															
Atelectasia	11	0	0																																																																																																															
Laringitis, laringoespasmo, cadidiasis	7	1	3																																																																																																															
Dolor tórax	6	0	2																																																																																																															
Fallo respiratorio	2	3	0																																																																																																															
Pnetumotórax	2	0	0																																																																																																															

Estudio	Características del estudio	Resultados																																																																																					
		control del asma tras la TB. Se requiere mayor investigación para identificar qué fenotipos de asma responden mejor al tratamiento.																																																																																					
<p><b>Langton et al (2020) (45).</b></p> <p><b>Lugar:</b> Australia (<i>Australian BT Registry</i>) (4 centros).</p> <p><b>Período reclutamiento:</b> 2014-2018; procedentes del Registro Australiano de TB.</p> <p><b>Objetivo:</b> identificar factores basales predictores de respuesta clínica.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 12 meses. (100% pac 6 meses; 66% pac a 12 meses)</p> <p><b>Conflicto interés:</b> Declaran ausencia de conflicto.</p> <p><b>Financiación:</b> ningún autor recibió financiación.</p>	<p><b>Diseño:</b> registro (cohorte prospectiva).</p> <p><b>Criterios de selección:</b> pacientes con asma grave definidos según criterios ERS/ATS.</p> <p><b>N=</b> 77 pacientes asma grave (60% de los casos realizados en Australia entre 2014 – 2018).</p> <p><b>Pérdidas:</b> 14 pacientes (18%). Los datos del 66% de los pacientes estaban disponibles a los 12 meses; 12 pacientes todavía estaban esperando seguimiento completo de 12 meses (16%).</p> <p><b>Intervención:</b> 77 BT dispositivo Alair (<i>Boston Scientific</i>); Número medio de activaciones por paciente: 208±54.</p> <p><b>Control:</b> -</p> <p><b>Características pacientes:</b></p>	<p><b>Eficacia</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>6 meses</th> <th>12 meses</th> <th>P 0-6 meses</th> <th>P 6-12 meses</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACQ</td> <td>1.6±1.1</td> <td>1.6±1.2</td> <td>&lt;0.001</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Exacerbaciones (6 meses)</td> <td>0.7±1.2</td> <td>0.9±1.5</td> <td>&lt;0.001</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>SABA (puff/d)</td> <td>3.5±6.0</td> <td>4.2±6.2</td> <td>&lt;0.001</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>OCS (mg/d)</td> <td>5.0±6.8</td> <td>4.2±6.9</td> <td>&lt;0.001</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> (% pred)</td> <td>60.0±20.7</td> <td>60.6±21.0</td> <td>&lt;0.05</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>Mejoras significativas en todas las variables a los 6 meses del tratamiento, especialmente en la escala ACQ y frecuencia de exacerbaciones, y pequeña mejoría significativa en FEV<sub>1</sub>. Los resultados se mantienen a los 12 meses.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Exacerbaciones (6 meses previos)</th> <th>&lt;2.0 (bajo)</th> <th>2 (medio)</th> <th>&gt;2.0 (alto)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N (pac)</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>37</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Exacerbaciones (6 meses)</td> <td>0.5±1.4</td> <td>0.5±0.6</td> <td>1.0±1.2</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>ACQ (6 meses)</td> <td>1.6±1.0</td> <td>1.7±0.9</td> <td>1.6±1.2</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> % pred (basal)</td> <td>56.5±20.2</td> <td>48.2±15.5</td> <td>59.5±20.1</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> % pred (6 meses)</td> <td>58.4±20.0</td> <td>54.7±16.9</td> <td>63.6±22.5</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Uso SABA (puff/d)</th> <th>&lt;6 (bajo)</th> <th>6-10 (medio)</th> <th>&gt;10 (alto)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N (pac)</td> <td>23</td> <td>33</td> <td>21</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>OCS (mg/d)</td> <td>3.8±4.5</td> <td>7.0±8.2</td> <td>8.6±10.5</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> % pred (basal)</td> <td>54.7±15.7</td> <td>61.4±19.9</td> <td>49.5±21.4</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> (%) (6 meses)</td> <td>55.5±18.4</td> <td>64.1±17.9</td> <td>58.3±25.6</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Respuesta al tratamiento: los pacientes se dividen en 3 grupos en función del cambio en la puntuación ACQ a los 6 meses.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mal respondedores: mejora puntuación ACQ &lt;1.0 (n=21)</li> <li>- Respondedores típicos: mejora ACQ 1.0-2.0 (n=33)</li> <li>- Súper respondedores: mejora ACQ &gt;2.0 (n=23)</li> </ul>		6 meses	12 meses	P 0-6 meses	P 6-12 meses	ACQ	1.6±1.1	1.6±1.2	<0.001	NS	Exacerbaciones (6 meses)	0.7±1.2	0.9±1.5	<0.001	NS	SABA (puff/d)	3.5±6.0	4.2±6.2	<0.001	NS	OCS (mg/d)	5.0±6.8	4.2±6.9	<0.001	NS	FEV <sub>1</sub> (% pred)	60.0±20.7	60.6±21.0	<0.05	NS	Exacerbaciones (6 meses previos)	<2.0 (bajo)	2 (medio)	>2.0 (alto)	P	N (pac)	20	20	37	-	Exacerbaciones (6 meses)	0.5±1.4	0.5±0.6	1.0±1.2	NS	ACQ (6 meses)	1.6±1.0	1.7±0.9	1.6±1.2	NS	FEV <sub>1</sub> % pred (basal)	56.5±20.2	48.2±15.5	59.5±20.1	NS	FEV <sub>1</sub> % pred (6 meses)	58.4±20.0	54.7±16.9	63.6±22.5	NS	Uso SABA (puff/d)	<6 (bajo)	6-10 (medio)	>10 (alto)	P	N (pac)	23	33	21	-	OCS (mg/d)	3.8±4.5	7.0±8.2	8.6±10.5	NS	FEV <sub>1</sub> % pred (basal)	54.7±15.7	61.4±19.9	49.5±21.4	NS	FEV <sub>1</sub> (%) (6 meses)	55.5±18.4	64.1±17.9	58.3±25.6	NS
	6 meses	12 meses	P 0-6 meses	P 6-12 meses																																																																																			
ACQ	1.6±1.1	1.6±1.2	<0.001	NS																																																																																			
Exacerbaciones (6 meses)	0.7±1.2	0.9±1.5	<0.001	NS																																																																																			
SABA (puff/d)	3.5±6.0	4.2±6.2	<0.001	NS																																																																																			
OCS (mg/d)	5.0±6.8	4.2±6.9	<0.001	NS																																																																																			
FEV <sub>1</sub> (% pred)	60.0±20.7	60.6±21.0	<0.05	NS																																																																																			
Exacerbaciones (6 meses previos)	<2.0 (bajo)	2 (medio)	>2.0 (alto)	P																																																																																			
N (pac)	20	20	37	-																																																																																			
Exacerbaciones (6 meses)	0.5±1.4	0.5±0.6	1.0±1.2	NS																																																																																			
ACQ (6 meses)	1.6±1.0	1.7±0.9	1.6±1.2	NS																																																																																			
FEV <sub>1</sub> % pred (basal)	56.5±20.2	48.2±15.5	59.5±20.1	NS																																																																																			
FEV <sub>1</sub> % pred (6 meses)	58.4±20.0	54.7±16.9	63.6±22.5	NS																																																																																			
Uso SABA (puff/d)	<6 (bajo)	6-10 (medio)	>10 (alto)	P																																																																																			
N (pac)	23	33	21	-																																																																																			
OCS (mg/d)	3.8±4.5	7.0±8.2	8.6±10.5	NS																																																																																			
FEV <sub>1</sub> % pred (basal)	54.7±15.7	61.4±19.9	49.5±21.4	NS																																																																																			
FEV <sub>1</sub> (%) (6 meses)	55.5±18.4	64.1±17.9	58.3±25.6	NS																																																																																			

Estudio	Características del estudio	Resultados																										
	<table border="1" data-bbox="465 236 958 794"> <thead> <tr> <th></th> <th>TB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>Edad años</td> <td>57.7±11.4</td> </tr> <tr> <td>Hombre % (n)</td> <td>42.9 (33)</td> </tr> <tr> <td>Mujer % (n)</td> <td>57.1 (44)</td> </tr> <tr> <td>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>29.8±6.4</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> (% pred)</td> <td>55.8±19.8</td> </tr> <tr> <td>SABA (puffs/d)</td> <td>9.3±7.1</td> </tr> <tr> <td>OCS prednisona (mg/d) mantenimiento</td> <td>12.1±7.5</td> </tr> <tr> <td>Exacerbaciones (media año previo)</td> <td>7.3±6.6</td> </tr> <tr> <td>Exacerbaciones (media 6 meses previos)</td> <td>3.7±3.3</td> </tr> <tr> <td>Síntomas (escala ACQ)</td> <td>3.2±1.0</td> </tr> <tr> <td>Historial fumador</td> <td>75% nunca 25 % Alguna vez 0% actual</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="477 719 936 794">FEV: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, IMC: índice masa corporal; OCS: corticoides orales</p> <p data-bbox="465 836 1039 1007"><b>Variabes de resultado:</b> Cambio puntuación ACQ, frecuencia exacerbaciones, requerimiento SABA, requerimiento GCO de mantenimiento y espirometría. El cambio en ACQ a los 6 meses se utilizó como medida de resultado principal.</p> <p data-bbox="465 1026 752 1050"><b>Nivel de sesgo; IHE:</b> 14/18</p> <p data-bbox="465 1074 1048 1305"><b>Definiciones:</b> - <i>Exacerbación:</i> necesidad de introducir GC orales durante 3 días consecutivos en pacientes sin esteroides o aumento de 10 mg de prednisolona oral de la dosis de mantenimiento. - <i>Respondedores / no respondedores:</i> cambio mínimo clínicamente significativo en escala ACQ de 0.5 puntos.</p>		TB	N	77	Edad años	57.7±11.4	Hombre % (n)	42.9 (33)	Mujer % (n)	57.1 (44)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.8±6.4	FEV <sub>1</sub> (% pred)	55.8±19.8	SABA (puffs/d)	9.3±7.1	OCS prednisona (mg/d) mantenimiento	12.1±7.5	Exacerbaciones (media año previo)	7.3±6.6	Exacerbaciones (media 6 meses previos)	3.7±3.3	Síntomas (escala ACQ)	3.2±1.0	Historial fumador	75% nunca 25 % Alguna vez 0% actual	<p data-bbox="1066 236 2018 379">A los 6 meses, los 3 grupos mejoran la puntuación ACQ. Sugieren que cuanto mayor es la puntuación basal ACQ (mayor gravedad sintomatología) mayor es la mejoría tras el tratamiento [Coeficiente correlación Pearson, <math>r=-0.537</math> (<math>p&lt;0.001</math>)]. 71% de probabilidad de predecir la respuesta al tratamiento (TB) con la puntuación basal ACQ (área bajo la curva respuesta: 0.71; IC95%: 0.56-0.87, <math>p=0.008</math>).</p> <p data-bbox="1066 400 2029 539"><b>Frecuencia exacerbaciones:</b> los pacientes se dividen en 3 grupos: &gt;2 exacerbaciones en los 6 meses previos; 2 exacerbaciones en 6 meses (<math>n=20</math> pac); &lt;2 exacerbaciones (<math>n=20</math>). A los 6 meses, los 3 grupos reducen la tasa de exacerbaciones (sin diferencias significativas en ambos casos). Cuanto mayor es la tasa de exacerbación basal mayor es la magnitud de la mejora.</p> <p data-bbox="1066 560 2029 762"><b>Necesidad de medicación:</b> 41 pacientes recibían OCS de mantenimiento, dosis media 12.1±7.5 mg/d. A los 6 meses, 20 pacientes (48.8%) cesaron por completo el uso de OCS. En función de la dosis basal de prednisolona, los pacientes que tomaban ≤10 mg/d (<math>n=25</math>) tenían un 56% de probabilidad de dejar completamente los esteroides tras el tratamiento; mientras que los pacientes que tomaban &gt;10mg/d prednisolona (19.3±7.0 mg) tuvieron una reducción de -11.6±7.2 mg/d, pero solo un 38% de probabilidad de dejarlo por completo.</p> <p data-bbox="1066 783 2018 836"><b>Cambio FEV<sub>1</sub>:</b> parece que los pacientes con una FEV<sub>1</sub> basal &lt;60% presentan son los que presentan una mejora en la FEV<sub>1</sub> tras el tratamiento.</p> <p data-bbox="1066 857 2018 943"><b>Edad:</b> compara los resultados obtenidos entre &gt;65 años (<math>n=22</math> pac) y &lt;65 años (<math>n=55</math> pac). Sin diferencias significativas en la mejora de la puntuación ACQ, FEV<sub>1</sub> y frecuencia de exacerbaciones.</p> <p data-bbox="1066 963 1917 987"><b>IMC:</b> no encuentra pérdida de efectividad de la TB entre los pacientes obesos.</p> <p data-bbox="1066 1008 1995 1061"><b>Sexo:</b> sin diferencias en la respuesta al tratamiento, en términos de puntuación ACQ, frecuencia exacerbaciones, FEV<sub>1</sub>, reducción dosis GC orales o necesidad de SABA.</p> <p data-bbox="1066 1082 1962 1134"><b>Hábito tabáquico:</b> sin diferencias significativas en la respuesta al tratamiento (58 nunca fumador vs 19 alguna vez).</p> <p data-bbox="1066 1155 2029 1241"><b>Conclusiones de los autores:</b> las mayores mejoras se observan en los pacientes más gravemente afectados (basal) que presentan mayores puntuaciones ACQ, frecuencia de exacerbaciones o mayor uso de SABA.</p>
	TB																											
N	77																											
Edad años	57.7±11.4																											
Hombre % (n)	42.9 (33)																											
Mujer % (n)	57.1 (44)																											
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.8±6.4																											
FEV <sub>1</sub> (% pred)	55.8±19.8																											
SABA (puffs/d)	9.3±7.1																											
OCS prednisona (mg/d) mantenimiento	12.1±7.5																											
Exacerbaciones (media año previo)	7.3±6.6																											
Exacerbaciones (media 6 meses previos)	3.7±3.3																											
Síntomas (escala ACQ)	3.2±1.0																											
Historial fumador	75% nunca 25 % Alguna vez 0% actual																											

Estudio	Características del estudio	Resultados																																																																																
<p><b>Langton et al (2020) (44)</b></p> <p><b>Lugar:</b> Australia (Victoria) (1 centro; <i>Severe Asthma Clinic</i>).</p> <p><b>Período reclutamiento:</b> jun 2014 – jun 2019 (TB) Desde ene 2017 (MP)</p> <p><b>Objetivo:</b> comparar la eficacia y seguridad de la TB con el tratamiento con mepolizumab (MP) en pacientes con asma grave.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 12 meses.</p> <p><b>Conflicto interés:</b> no informan.</p> <p><b>Financiación:</b> sin financiación externa.</p>	<p><b>Diseño:</b> cohorte observacional prospectiva (inclusión en el registro australiano).</p> <p><b>Criterios de selección:</b>  <u>Inclusión:</u> diagnóstico de asma, enfermedad no controlada a pesar de triple terapia optimizada, comorbilidades identificadas y tratadas.  <u>Exclusión:</u> no indica.</p> <p><b>N=</b> 91 pacientes asma grave (fenotipo T2 asma eosinofílica).</p> <p><b>Pérdidas:</b> sin pérdidas.</p> <p><b>Intervención:</b>  3 sesiones de tratamiento, dispositivo (no indica); anestesia general; ingreso de al menos 24 horas tras la intervención; prescripción de corticoides orales durante 1 semana antes de la intervención. Intervenciones realizadas por 3 profesionales entrenados.</p> <p><b>Comparación:</b>  Inyecciones de MP administradas por personal de enfermería cualificado en entorno clínico.</p> <p><b>Características pacientes:</b></p>	<p><b>Eficacia</b></p> <table border="1" data-bbox="1070 325 1823 954"> <thead> <tr> <th></th> <th>Basal</th> <th>6 meses</th> <th>12 meses</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Respuesta al tratamiento: ACQ (puntuación escala)</b></td> </tr> <tr> <td>TB</td> <td>3.3±1.0</td> <td>1.8±1.2</td> <td>1.7±1.3</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>MP</td> <td>3.7±1.0</td> <td>2.0±1.2</td> <td>1.9±1.3</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>FEV<sub>1</sub> % predecido</b></td> </tr> <tr> <td>TB</td> <td>52.0±17.4</td> <td>56.3±21.0</td> <td>59.0±21.7</td> <td>0.005</td> </tr> <tr> <td>MP</td> <td>50.2±17.9</td> <td>55.9±21.9</td> <td>56.5±20.7</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Respuesta al tratamiento: exacerbaciones</b></td> </tr> <tr> <td>TB</td> <td>3.8±3.7</td> <td>0.8±1.2</td> <td>0.9±1.5</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>MP</td> <td>2.8±2.3</td> <td>1.0±1.9</td> <td>0.9±1.1</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Respuesta al tratamiento: medicación rescate SABA (puff/día)</b></td> </tr> <tr> <td>TB</td> <td>9.9±8.9</td> <td>4.4±6.6</td> <td>4.0±6.4</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>MP</td> <td>13.0±11.0</td> <td>7.1±9.8</td> <td>7.1±9.8</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Respuesta al tratamiento: uso GCO (% pac) (dosis prednisona mg/día)</b></td> </tr> <tr> <td>TB</td> <td>57% (25) 13.8±12.0</td> <td></td> <td>32% (14) 4.4±7.5</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>MP</td> <td>40% (19) 11.1±7.5</td> <td></td> <td>30% (14) 7.1±11.4</td> <td>0.07</td> </tr> </tbody> </table> <p>A los 12 meses no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en la mejora de ACQ (p=0.251). Sin diferencias significativas entre ambos grupos en la mejora de FEV<sub>1</sub> (p=0.92): 6.6±14.2% o 150±460 mL en TB versus 6.9±11.2% o 160±290mL en MP). Sin diferencias significativas entre ambos grupos en la reducción de la frecuencia de exacerbaciones. Sin diferencias en la magnitud de la mejora sobre la utilización de SABA a los 12 meses (TB: -5.0±8.8 puff/día; MP: -6.3±105 puff/día, p=0.57). A los 12 meses el 44% (11) de los pacientes tratados con TB dejaron de tomar esteroides orales, y el 26% (5) de los pacientes MP retiraron esteroides orales.</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p><u>Grupo TB:</u>  Prolongación de la estancia hospitalaria (&gt;24 horas programadas): 2.4 % (3/126). Todos por sibilancias que se resolvieron en pocos días.</p>		Basal	6 meses	12 meses	P	<b>Respuesta al tratamiento: ACQ (puntuación escala)</b>					TB	3.3±1.0	1.8±1.2	1.7±1.3	<0.0001	MP	3.7±1.0	2.0±1.2	1.9±1.3	<0.0001	<b>FEV<sub>1</sub> % predecido</b>					TB	52.0±17.4	56.3±21.0	59.0±21.7	0.005	MP	50.2±17.9	55.9±21.9	56.5±20.7	0.003	<b>Respuesta al tratamiento: exacerbaciones</b>					TB	3.8±3.7	0.8±1.2	0.9±1.5	<0.001	MP	2.8±2.3	1.0±1.9	0.9±1.1	<0.001	<b>Respuesta al tratamiento: medicación rescate SABA (puff/día)</b>					TB	9.9±8.9	4.4±6.6	4.0±6.4	0.001	MP	13.0±11.0	7.1±9.8	7.1±9.8	0.001	<b>Respuesta al tratamiento: uso GCO (% pac) (dosis prednisona mg/día)</b>					TB	57% (25) 13.8±12.0		32% (14) 4.4±7.5	<0.001	MP	40% (19) 11.1±7.5		30% (14) 7.1±11.4	0.07
	Basal	6 meses	12 meses	P																																																																														
<b>Respuesta al tratamiento: ACQ (puntuación escala)</b>																																																																																		
TB	3.3±1.0	1.8±1.2	1.7±1.3	<0.0001																																																																														
MP	3.7±1.0	2.0±1.2	1.9±1.3	<0.0001																																																																														
<b>FEV<sub>1</sub> % predecido</b>																																																																																		
TB	52.0±17.4	56.3±21.0	59.0±21.7	0.005																																																																														
MP	50.2±17.9	55.9±21.9	56.5±20.7	0.003																																																																														
<b>Respuesta al tratamiento: exacerbaciones</b>																																																																																		
TB	3.8±3.7	0.8±1.2	0.9±1.5	<0.001																																																																														
MP	2.8±2.3	1.0±1.9	0.9±1.1	<0.001																																																																														
<b>Respuesta al tratamiento: medicación rescate SABA (puff/día)</b>																																																																																		
TB	9.9±8.9	4.4±6.6	4.0±6.4	0.001																																																																														
MP	13.0±11.0	7.1±9.8	7.1±9.8	0.001																																																																														
<b>Respuesta al tratamiento: uso GCO (% pac) (dosis prednisona mg/día)</b>																																																																																		
TB	57% (25) 13.8±12.0		32% (14) 4.4±7.5	<0.001																																																																														
MP	40% (19) 11.1±7.5		30% (14) 7.1±11.4	0.07																																																																														

Estudio	Características del estudio		Resultados
		<b>TB</b>	<b>MP</b>
	<b>N</b>	44	47
	<b>Edad años</b>	56.3±13.2	61.3±12.6
	<b>Hombre % (n)</b>	45.5 (20)	44.7 (21)
	<b>Mujer % (n)</b>	54.5 (22)	55.3 (26)
	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.7±6.9	30.5±6.0
	<b>ACQ</b>	3.3±1.0	3.7±1.0
	<b>FEV<sub>1</sub> (% pred)</b>	52.0±17.5	50.8±18
	<b>SABA (puffs/día)</b>	9.9±8.9	13.0±11.0
	<b>OCS (mg/día)</b>	7.9±11.2	4.5±7.1
	<b>OCS mantenimiento % (n)</b>	57 (25)	40 (19)
	<b>Exacerbaciones (6 meses previos)</b>	3.8±3.7	2.8±2.3
	<b>FEV<sub>1</sub> reversibilidad (%)</b>	17.8±17.2	11.8±13.2
	<p><b>Variables de resultado:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Eficacia:</b> cambio puntuación ACQ, cambio FEV<sub>1</sub> % predecido, frecuencia exacerbaciones que requieren GCO, medicación de rescate (SABA) y mantenimiento uso GCO.</li> <li>- <b>Seguridad:</b> eventos adversos; prolongación de la estancia hospitalaria (&gt;24 horas planeadas) o readmisión en los 30 días pos intervención.</li> </ul> <p><b>Nivel de sesgo; Robins-I:</b> bajo riesgo de sesgo.</p>		
	<p>Readmisiones (30 días pos intervención): 4.7% (6 pacientes) por neumonía, asma, sangrado gastrointestinal y retención urinaria. Se resolvieron con tratamiento. La frecuencia de prolongación de la estancia o de la readmisión fue del 18.2% en todo el seguimiento.</p> <p><i>Grupo MP:</i> En el 10.7% (5/47) se tuvo que retirar el tratamiento por efectos adversos: fuertes dolores de cabeza (n=2), artralgias graves (n=2), erupción alérgica (n=1). En otros 5 pacientes (10.8%) se retiró el tratamiento MP por no mostrar evidencia de mejoría clínica (ACQ). Dos pacientes decidieron no continuar con el tratamiento (consideraron las inyecciones molestas). A los 12 meses, el 25.5% (n=12) había interrumpido el tratamiento con MP.</p> <p><b>Conclusiones de los autores:</b> sugieren que la TB es igual de efectiva que el MP en el tratamiento del asma grave, en términos de reducción de los síntomas, exacerbaciones y uso de corticoides orales sin estar limitado a pacientes con fenotipo eosinofílico.</p>		

Estudio	Características del estudio	Resultados																																																
<p><b>Madsen et al (2021) (46).</b></p> <p><b>Lugar:</b> Dinamarca (1 centro).</p> <p><b>Período reclutamiento:</b> no indica</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar la eficacia y seguridad de la TB en la práctica clínica.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 24 meses. (100% pac 12 meses; 87.5% pac a 24 meses)</p> <p><b>Conflicto interés:</b> Declaran ausencia de conflicto.</p> <p><b>Financiación:</b> sin financiación.</p>	<p><b>Diseño:</b> cohorte prospectiva, no aleatoria, no controlada (estudio a escala nacional).</p> <p><b>Criterios de selección:</b></p> <p><u>Inclusión:</u> pacientes adultos con asma grave: FEV<sub>1</sub> pred<math>\geq</math>50% con asma no controlada (ACQ&gt;1.5) y/o exacerbaciones frecuentes que requieren aumento de la medicación y/o visitas no programadas a pesar de tratamiento con altas dosis LABA (GINA 4-5).</p> <p><u>Exclusión:</u> exacerbaciones de asma que precisan visita a urgencias, hospitalización, aumento esteroides sistémicos o visitas no programadas en las 4 semanas previas a la TB; <math>\geq</math>3 admisiones hospitalarias en el año previo o 1 estancia en UCI en los 2 años anteriores, terapia de mantenimiento con GCO a dosis &gt;10 mg/día o aumento de la dosis en las últimas 2 semanas; hipertensión no controlada, enfermedad respiratoria o cardiovascular importante.</p> <p><b>N=</b> 16 pacientes asma grave</p> <p><b>Pérdidas:</b> 2 pacientes a los 24 meses.</p> <p><b>Intervención:</b> 16 TB 3 sesiones separadas en 3 semanas, dispositivo Alair (Boston Scientific); sedación con midazolam y fentanilo; prescripción prednisolona oral durante 5 días comenzando 3 días antes de cada sesión. Intervenciones realizadas por 3 profesionales entrenados.</p> <p><b>Control:</b> -</p> <p><b>Características pacientes:</b></p>	<p><b>Eficacia:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Basal</th> <th>12 meses</th> <th>p</th> <th>24 meses</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>N (pac)</b></td> <td>16</td> <td>16</td> <td></td> <td>14</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>FEV<sub>1</sub> L (Md) (RIC)</b></td> <td>1.98 (1.65-2.45)</td> <td>2.47 (1.61-2.84)</td> <td>0.179</td> <td>2.45 (2.09-2.93)</td> <td>0.006</td> </tr> <tr> <td><b>FEV<sub>1</sub>/FVC (Md) (RIC)</b></td> <td>59.9 (55.3-69.8)</td> <td>61.0 (53.9-71.6)</td> <td>0.897</td> <td>66.1 (62.6-71.1)</td> <td>0.016</td> </tr> <tr> <td><b><math>\Delta</math>FEV<sub>1</sub>% (Md) (RIC)</b></td> <td>12.4 (7.9-23.0)</td> <td>9.9 (5.6-14.8)</td> <td>0.363</td> <td>3.6 (1.8-7.3)</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td><b>ACQ (Md) (RIC)</b></td> <td>2.9 (2.1-3.7)</td> <td>1.4 (0.9-2.6)</td> <td>0.032</td> <td>1.5 (1.0-2.4)</td> <td>0.004</td> </tr> <tr> <td><b>Mini-AQLQ (Md) (RIC)</b></td> <td>4.0 (3.2-4.9)</td> <td>5.5 (5.0-6.4)</td> <td>0.011</td> <td>5.6 (4.5-6.5)</td> <td>0.008</td> </tr> <tr> <td><b>FeNO(Md) (RIC)</b></td> <td>30.0 (15.0-37.0)</td> <td>23.0 (13.0-58.0)</td> <td>0.570</td> <td>21.5 (16.0-30.0)</td> <td>0.470</td> </tr> </tbody> </table> <p>Md: mediana; RIC: rango intercuartílico.</p> <p>A los 24 meses observan mejoras significativas en todas las medidas de eficacia de la función pulmonar (aumento de FEV<sub>1</sub> y de la ratio FEV<sub>1</sub>/FVC y disminución de la reversibilidad del broncodilatador FEV<sub>1</sub>%); disminución de la puntuación ACQ (1.4 puntos) e incremento de AQLQ (1.6 puntos) que fue clínicamente relevante en 10 (AQLQ) y 11 pacientes (ACQ).</p> <p><b>Seguridad:</b> No registran efectos adversos graves relacionados con la intervención. Sin cambios significativos en las medidas de función pulmonar (TLC y DLCOc). En las variables secundarias observan aumento de las visitas médica no programadas, aumento infecciones tracto respiratorio, aumento prescripción antibióticos y del uso de GCO. Sin cambios significativos durante el seguimiento en la prescripción de broncodilatadores, GC inhalados o admisiones en UCI.</p>		Basal	12 meses	p	24 meses	p	<b>N (pac)</b>	16	16		14		<b>FEV<sub>1</sub> L (Md) (RIC)</b>	1.98 (1.65-2.45)	2.47 (1.61-2.84)	0.179	2.45 (2.09-2.93)	0.006	<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (Md) (RIC)</b>	59.9 (55.3-69.8)	61.0 (53.9-71.6)	0.897	66.1 (62.6-71.1)	0.016	<b><math>\Delta</math>FEV<sub>1</sub>% (Md) (RIC)</b>	12.4 (7.9-23.0)	9.9 (5.6-14.8)	0.363	3.6 (1.8-7.3)	0.003	<b>ACQ (Md) (RIC)</b>	2.9 (2.1-3.7)	1.4 (0.9-2.6)	0.032	1.5 (1.0-2.4)	0.004	<b>Mini-AQLQ (Md) (RIC)</b>	4.0 (3.2-4.9)	5.5 (5.0-6.4)	0.011	5.6 (4.5-6.5)	0.008	<b>FeNO(Md) (RIC)</b>	30.0 (15.0-37.0)	23.0 (13.0-58.0)	0.570	21.5 (16.0-30.0)	0.470
	Basal	12 meses	p	24 meses	p																																													
<b>N (pac)</b>	16	16		14																																														
<b>FEV<sub>1</sub> L (Md) (RIC)</b>	1.98 (1.65-2.45)	2.47 (1.61-2.84)	0.179	2.45 (2.09-2.93)	0.006																																													
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (Md) (RIC)</b>	59.9 (55.3-69.8)	61.0 (53.9-71.6)	0.897	66.1 (62.6-71.1)	0.016																																													
<b><math>\Delta</math>FEV<sub>1</sub>% (Md) (RIC)</b>	12.4 (7.9-23.0)	9.9 (5.6-14.8)	0.363	3.6 (1.8-7.3)	0.003																																													
<b>ACQ (Md) (RIC)</b>	2.9 (2.1-3.7)	1.4 (0.9-2.6)	0.032	1.5 (1.0-2.4)	0.004																																													
<b>Mini-AQLQ (Md) (RIC)</b>	4.0 (3.2-4.9)	5.5 (5.0-6.4)	0.011	5.6 (4.5-6.5)	0.008																																													
<b>FeNO(Md) (RIC)</b>	30.0 (15.0-37.0)	23.0 (13.0-58.0)	0.570	21.5 (16.0-30.0)	0.470																																													

Estudio	Características del estudio	Resultados																																																																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Edad años (mediana) RIC</td> <td>50 (31-57)</td> </tr> <tr> <td>Hombre % (n)</td> <td>56 (9)</td> </tr> <tr> <td>Mujer % (n)</td> <td>43 (7)</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> L (mediana, RIC)</td> <td>1.98 (1.65-2.45)</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> % predecido (RIC)</td> <td>62 (48-73)</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub>/FCV (mediana, RIC)</td> <td>59.9 (55.3-69.8)</td> </tr> <tr> <td>Medicación GINA 4 (% , n)</td> <td>31 (5)</td> </tr> <tr> <td>Medicación GINA 5 (% , n)</td> <td>69 (11)</td> </tr> <tr> <td>Síntomas: escala ACQ7, mediana)(RIC)</td> <td>2.9 (2.1-3.7)</td> </tr> <tr> <td>Síntomas: escala mini-AQLQ (mediana, RIC)</td> <td>4.0 (3.2-4.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, RIC: rango intercuartílico</p> <p><b>Variabes de resultado:</b>  <u>-Eficacia:</u> ACQ7, miniAQLQ. <i>Secundarias:</i> fracción óxido nitrógeno exhalado (FeNO), volumen espiratorio forzado 1 segundo (FEV<sub>1</sub>), capacidad vital forzada (FVC), FEV<sub>1</sub> en % del predecido (FEV<sub>1</sub>%) y porcentaje de reversibilidad de broncodilatador (<math>\Delta</math>FEV<sub>1</sub>%).  <u>-Seguridad:</u> capacidad pulmonar total (TLC) y capacidad de difusión de monóxido de carbono corregida por hemoglobina (DLCOc). <i>Secundarios:</i> n° visitas médicas no programadas, incremento uso broncodilatadores y/o inicio ciclos de rescate de GCO.</p> <p><b>Nivel de sesgo; IHE:</b> 13/18</p>		TB	N	16	Edad años (mediana) RIC	50 (31-57)	Hombre % (n)	56 (9)	Mujer % (n)	43 (7)	FEV <sub>1</sub> L (mediana, RIC)	1.98 (1.65-2.45)	FEV <sub>1</sub> % predecido (RIC)	62 (48-73)	FEV <sub>1</sub> /FCV (mediana, RIC)	59.9 (55.3-69.8)	Medicación GINA 4 (% , n)	31 (5)	Medicación GINA 5 (% , n)	69 (11)	Síntomas: escala ACQ7, mediana)(RIC)	2.9 (2.1-3.7)	Síntomas: escala mini-AQLQ (mediana, RIC)	4.0 (3.2-4.9)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Basal</th> <th>12 meses</th> <th>p</th> <th>24 meses</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N (pac)</td> <td>16</td> <td>16</td> <td></td> <td>14</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Admisión hospitalaria</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0.084</td> <td>0</td> <td>0.158</td> </tr> <tr> <td>Ingreso UCI</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>0.317</td> </tr> <tr> <td>↑bronco inhalado</td> <td>0</td> <td>1 (6.2%)</td> <td>0.310</td> <td>0 (0%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>↑corticost inhalado</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>1 (7.1%)</td> <td>0.277</td> </tr> <tr> <td>GCO rescate</td> <td>0</td> <td>6 (37.5%)</td> <td>0.007</td> <td>5 (35.7%)</td> <td>0.009</td> </tr> <tr> <td>Antibióticos</td> <td>0</td> <td>4 (25.0%)</td> <td>0.033</td> <td>6 (42.9%)</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td>Síntomas infección respiratoria</td> <td>0</td> <td>4 (25.0%)</td> <td>0.003</td> <td>6 (42.9%)</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td>TLC</td> <td>5.82 (5.48-7.28)</td> <td>6.14 (5.36-7.37)</td> <td>0.955</td> <td>6.09 (5.02-.66)</td> <td>0.197</td> </tr> <tr> <td>DLCOc</td> <td>8.86 (7.94-10.91)</td> <td>8.91 (7.14-10.41)</td> <td>0.490</td> <td>9.28 (7.08-0368)</td> <td>0.388</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Conclusiones de los autores:</b> la TB mejora la calidad de vida relacionada con el asma y la función pulmonar en pacientes con asma grave, pero incrementa las visitas médicas y el uso de corticoides orales y antibióticos.</p>		Basal	12 meses	p	24 meses	p	N (pac)	16	16		14		Admisión hospitalaria	0	0	0.084	0	0.158	Ingreso UCI	0	0	-	0	0.317	↑bronco inhalado	0	1 (6.2%)	0.310	0 (0%)	-	↑corticost inhalado	0	0	-	1 (7.1%)	0.277	GCO rescate	0	6 (37.5%)	0.007	5 (35.7%)	0.009	Antibióticos	0	4 (25.0%)	0.033	6 (42.9%)	0.003	Síntomas infección respiratoria	0	4 (25.0%)	0.003	6 (42.9%)	0.003	TLC	5.82 (5.48-7.28)	6.14 (5.36-7.37)	0.955	6.09 (5.02-.66)	0.197	DLCOc	8.86 (7.94-10.91)	8.91 (7.14-10.41)	0.490	9.28 (7.08-0368)	0.388
	TB																																																																																											
N	16																																																																																											
Edad años (mediana) RIC	50 (31-57)																																																																																											
Hombre % (n)	56 (9)																																																																																											
Mujer % (n)	43 (7)																																																																																											
FEV <sub>1</sub> L (mediana, RIC)	1.98 (1.65-2.45)																																																																																											
FEV <sub>1</sub> % predecido (RIC)	62 (48-73)																																																																																											
FEV <sub>1</sub> /FCV (mediana, RIC)	59.9 (55.3-69.8)																																																																																											
Medicación GINA 4 (% , n)	31 (5)																																																																																											
Medicación GINA 5 (% , n)	69 (11)																																																																																											
Síntomas: escala ACQ7, mediana)(RIC)	2.9 (2.1-3.7)																																																																																											
Síntomas: escala mini-AQLQ (mediana, RIC)	4.0 (3.2-4.9)																																																																																											
	Basal	12 meses	p	24 meses	p																																																																																							
N (pac)	16	16		14																																																																																								
Admisión hospitalaria	0	0	0.084	0	0.158																																																																																							
Ingreso UCI	0	0	-	0	0.317																																																																																							
↑bronco inhalado	0	1 (6.2%)	0.310	0 (0%)	-																																																																																							
↑corticost inhalado	0	0	-	1 (7.1%)	0.277																																																																																							
GCO rescate	0	6 (37.5%)	0.007	5 (35.7%)	0.009																																																																																							
Antibióticos	0	4 (25.0%)	0.033	6 (42.9%)	0.003																																																																																							
Síntomas infección respiratoria	0	4 (25.0%)	0.003	6 (42.9%)	0.003																																																																																							
TLC	5.82 (5.48-7.28)	6.14 (5.36-7.37)	0.955	6.09 (5.02-.66)	0.197																																																																																							
DLCOc	8.86 (7.94-10.91)	8.91 (7.14-10.41)	0.490	9.28 (7.08-0368)	0.388																																																																																							

Estudio	Características del estudio	Resultados																														
<p><b>Seeley et al (2019) (47).</b></p> <p><b>Lugar:</b> EE.UU. (California) (1 centro).</p> <p><b>Período reclutamiento:</b> jun 2011- nov 2013 (seguimiento hasta enero de 2015)</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar el impacto de la TB en la calidad de vida y en el uso de la medicación necesaria para controlar la enfermedad.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 12 meses.</p> <p><b>Conflicto interés:</b> Declaran ausencia de conflicto.</p> <p><b>Financiación:</b> sin financiación.</p>	<p><b>Diseño:</b> cohorte prospectiva.</p> <p><b>Criterios de selección:</b></p> <p><u>Inclusión:</u> (similares a AIR-2) pacientes adultos 18-65 años, con asma estable <math>\geq 6</math> semanas, que precisan altas dosis de GC inhalados y LABA. Además, terapia adicional con GCO y/o omalizumab y/o montelukast.</p> <p><u>Exclusión:</u> fumadores en el último año, enfisema, enfermedad senos nasales.</p> <p><b>N=</b> 25 pacientes asma persistente grave</p> <p><b>Pérdidas:</b> sin pérdidas.</p> <p><b>Intervención:</b> 25 TB (Protocolo similar AIR/AIR2): 3 sesiones separadas 3 semanas; dispositivo Alair (<i>Asthmatx Inc.</i>); pacientes sedados con anestesia general; todos los procedimientos los realiza el mismo broncoescopista con amplia experiencia en TB; prescripción de 50 mg prednisona oral durante 5 días (comenzando 3 días antes de cada sesión)</p> <p><b>Control:</b> -</p> <p><b>Características pacientes:</b></p>	<p><b>Eficacia:</b></p> <table border="1" data-bbox="1070 311 1899 545"> <thead> <tr> <th></th> <th>Basal</th> <th>12 meses</th> <th>Cambio</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>N (pac)</b></td> <td>25</td> <td>25</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Mini AQLQ</b></td> <td>3.6<math>\pm</math>0.3</td> <td>5.6<math>\pm</math>0.3</td> <td>2.0<math>\pm</math>0.4</td> <td>&lt;0.05</td> </tr> <tr> <td><b>Montelukast (% pac)</b></td> <td>83</td> <td>52</td> <td>-37 %</td> <td>&lt;0.05</td> </tr> <tr> <td><b>Omalizumab (% pac)</b></td> <td>46</td> <td>17</td> <td>-63%</td> <td>&lt;0.05</td> </tr> <tr> <td><b>Corticoides orales crónicos (% pac)</b></td> <td>29</td> <td>21</td> <td>-28%</td> <td>0.43</td> </tr> </tbody> </table> <p>Al año de seguimiento informan de un incremento medio mini-AQLQ de 0.2<math>\pm</math>0.4 puntos; globalmente, el 88% de los pacientes experimentó un aumento AQLQ <math>\geq 0.5</math> y el 8% mostró una disminución. También muestran una disminución significativa del uso de todas las medicaciones (montelukast, omalizumab, GCO). Cese de medicación tras la intervención al cabo de 1 año de la intervención: 2/3 pac que recibían omalizumab, 2/3 pac que recibían GCO y 2/3 pac montelukast.</p> <p><b>Seguridad:</b> No registran complicaciones mayores perioperatorias.</p> <p><b>Resultados adicionales:</b> Número de activaciones por sesión de tratamiento: 1ª sesión: 53<math>\pm</math>13.4; 2ª sesión: 52<math>\pm</math>13.3; 3ª sesión: 83.6<math>\pm</math>23.8 (Total media: 173.4<math>\pm</math>65.7). No encuentran asociación entre el número total de activaciones durante las 3 sesiones y la puntuación AQLQ (R=-0.33, p=0.129).</p> <p><b>Conclusiones de los autores:</b> en los pacientes con asma persistente grave y baja calidad de vida (puntuación escala mini-AQL), la TB mejora la calidad de vida y disminuye la necesidad de tratamiento farmacológico adicional. Informan de la necesidad de realizar más investigaciones no financiadas por la industria, preferiblemente estudios multicéntricos y con gran tamaño muestral, para corroborar sus hallazgos.</p>		Basal	12 meses	Cambio	P	<b>N (pac)</b>	25	25			<b>Mini AQLQ</b>	3.6 $\pm$ 0.3	5.6 $\pm$ 0.3	2.0 $\pm$ 0.4	<0.05	<b>Montelukast (% pac)</b>	83	52	-37 %	<0.05	<b>Omalizumab (% pac)</b>	46	17	-63%	<0.05	<b>Corticoides orales crónicos (% pac)</b>	29	21	-28%	0.43
	Basal	12 meses	Cambio	P																												
<b>N (pac)</b>	25	25																														
<b>Mini AQLQ</b>	3.6 $\pm$ 0.3	5.6 $\pm$ 0.3	2.0 $\pm$ 0.4	<0.05																												
<b>Montelukast (% pac)</b>	83	52	-37 %	<0.05																												
<b>Omalizumab (% pac)</b>	46	17	-63%	<0.05																												
<b>Corticoides orales crónicos (% pac)</b>	29	21	-28%	0.43																												

Estudio	Características del estudio	Resultados																														
	<table border="1" data-bbox="465 236 1003 782"> <thead> <tr> <th></th> <th>TB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Edad años (media, rango)</td> <td>49±12.4 (28-71)</td> </tr> <tr> <td>IMC (media, rango)</td> <td>33±9.2 (22-55)</td> </tr> <tr> <td>Hombre % (n)</td> <td>40 (10)</td> </tr> <tr> <td>Mujer % (n)</td> <td>60 (15)</td> </tr> <tr> <td>Siempre fumador (%)</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> % pred.</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> L (post-bronc)</td> <td>2.3±0.7 (0.79-3.42)</td> </tr> <tr> <td>Mini-AQLQ (media, rango)</td> <td>3.7±1.3 (1.2-5.7)</td> </tr> <tr> <td>Anticolinérgicos inh % (n)</td> <td>75 (18)</td> </tr> <tr> <td>Montelukast % (n)</td> <td>83 (20)</td> </tr> <tr> <td>OCS crónicos % (n)</td> <td>29 (7)</td> </tr> <tr> <td>Omalizumab % (n)</td> <td>46 (11)</td> </tr> <tr> <td>GCO uso al año</td> <td>2.7 (0-12)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="477 790 992 837">IMC: índice masa corporal; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; OCS: corticoide oral.</p> <p data-bbox="465 866 1048 978"><b>VARIABLES DE RESULTADO:</b>  - <u>Eficacia</u>: puntuación escala mini-AQLQ. Secundarias: cambio uso medicación (inhalada, oral, biológica).  - <u>Seguridad</u>: complicaciones pos intervención.</p> <p data-bbox="465 997 752 1021"><b>Nivel de sesgo; IHE: 14/18</b></p> <p data-bbox="465 1040 1039 1216"><b>DEFINICIONES:</b>  - <i>Escala mini-AQLQ</i>: escala validada de medida de la calidad de vida relacionada con el asma; puntuación oscila entre 1 (mayor impacto en calidad de vida) y 7 (menor impacto); un incremento de 0.5 puntos se considera clínicamente significativo.</p>		TB	N	25	Edad años (media, rango)	49±12.4 (28-71)	IMC (media, rango)	33±9.2 (22-55)	Hombre % (n)	40 (10)	Mujer % (n)	60 (15)	Siempre fumador (%)	45	FEV <sub>1</sub> % pred.	72	FEV <sub>1</sub> L (post-bronc)	2.3±0.7 (0.79-3.42)	Mini-AQLQ (media, rango)	3.7±1.3 (1.2-5.7)	Anticolinérgicos inh % (n)	75 (18)	Montelukast % (n)	83 (20)	OCS crónicos % (n)	29 (7)	Omalizumab % (n)	46 (11)	GCO uso al año	2.7 (0-12)	
	TB																															
N	25																															
Edad años (media, rango)	49±12.4 (28-71)																															
IMC (media, rango)	33±9.2 (22-55)																															
Hombre % (n)	40 (10)																															
Mujer % (n)	60 (15)																															
Siempre fumador (%)	45																															
FEV <sub>1</sub> % pred.	72																															
FEV <sub>1</sub> L (post-bronc)	2.3±0.7 (0.79-3.42)																															
Mini-AQLQ (media, rango)	3.7±1.3 (1.2-5.7)																															
Anticolinérgicos inh % (n)	75 (18)																															
Montelukast % (n)	83 (20)																															
OCS crónicos % (n)	29 (7)																															
Omalizumab % (n)	46 (11)																															
GCO uso al año	2.7 (0-12)																															

Estudio	Características del estudio	Resultados																																								
<p><b>Facciolongo et al (2018) (48).</b></p> <p><b>Lugar:</b> Europa (Italia) (1 centro).</p> <p><b>Período reclutamiento:</b> mar 2013- jul 2014</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar el efecto de la TB en las fibras nerviosas y componentes inflamatorios en la mucosa bronquial y su persistencia al año de seguimiento.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 12 meses.</p> <p><b>Conflicto interés:</b> declaran ausencia de conflicto.</p> <p><b>Financiación:</b> Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico.</p>	<p><b>Diseño:</b> serie de casos.</p> <p><b>Criterios de selección:</b></p> <p><u>Inclusión:</u> asma grave persistente estable en las 3 semanas anteriores (libres de exacerbaciones); tratamiento regular con GCI/LABA; AQLQ&lt;6.25; ACQ&gt;2.0; FEV<sub>1</sub> (post-broncodilatador) ≥60%; no fumadores durante al menos 1 año.</p> <p><u>Exclusión:</u> exacerbaciones muy graves; enfermedad respiratoria (enfisema, EPOC); beta-bloqueantes; infección grave activa en las últimas 2 semanas; dispositivos electrónicos implantables; sensibilidad conocida medicación necesaria para broncoscopia (lidocaína, atropina, benzodiacepinas); incapacidad de interrumpir uso de anticoagulantes o AINES; embarazo.</p> <p><b>N=</b> 12 pacientes asma grave no controlada (según criterio GINA y ATS/ERS).</p> <p><b>Pérdidas:</b> 2 pacientes (no describe causas)</p> <p><b>Intervención:</b> 12 TB 3 sesiones separadas 1 mes entre ellas; dispositivo Alair (<i>Boston Scientific</i>); pacientes con sedación profunda (remifentanilo y propofol); N° medio activaciones por lóbulo: 75±20</p> <p><b>Control:</b> -</p> <p><b>Características pacientes:</b></p>	<p><b>Eficacia:</b></p> <table border="1" data-bbox="1070 323 2000 663"> <thead> <tr> <th></th> <th>Basal</th> <th>12 meses</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>N</b></td> <td>12</td> <td>10</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>FEV<sub>1</sub> % (rango)</b></td> <td>77.4±14.7 (56-100)</td> <td>76.2±19.6 (53-98)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td><b>FEV<sub>1</sub> /FVC (rango)</b></td> <td>64.0±10.7 (47-79)</td> <td>62.8±12.3 (39-79)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td><b>OCS (mg/día) (rango)</b></td> <td>21.2±13.8 (0-50)</td> <td>6.6±8.6 (0.25)</td> <td>0.026</td> </tr> <tr> <td><b>AQLQ (rango)</b></td> <td>2.9±0.9 (1.8-4.2)</td> <td>5.7±0.7 (4.4-6.6)</td> <td>0.000</td> </tr> <tr> <td><b>ACQ (rango)</b></td> <td>4.7±0.8 (2.8-5.8)</td> <td>1.8±1.1 (0.2-3.8)</td> <td>0.000</td> </tr> <tr> <td><b>Exacerbaciones/pac/año (rango)</b></td> <td>4.7±2.0 (3-10)</td> <td>0.9±0.9 (0-3)</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td><b>Hospitalizaciones/pac/año (rango)</b></td> <td>1.2±1.7 (0-6)</td> <td>0.1±0.3 (0-1)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td><b>Ausencia laboral (días)</b></td> <td>27.2±21.3</td> <td>0.3±0.8</td> <td>0.024</td> </tr> </tbody> </table> <p>Mejora progresiva significativa en AQLQ y ACQ a los 3 y 12 meses. El número de exacerbaciones se reduce de forma significativa a los 12 meses. El uso de GCO se reduce de forma significativa a los 12 meses y 6 pacientes cesan su uso. El uso de corticoides inhalados no muestra cambios significativos y las exacerbaciones y visitas hospitalarias aumentan significativamente. Se reduce significativamente el número de días que se falta al trabajo (comparado con el año previo). Sin cambios significativos en la función pulmonar tras la TB.</p> <p><b>Seguridad:</b> sin complicaciones significativas durante el procedimiento como desaturación prolongada o sangrado. En un paciente se observó atelectasia recurrente por tapones de fibrina muy temprana tras la intervención.</p> <p><b>Resultados adicionales:</b> Reducción significativa del número total de fibras nerviosas en la submucosa (p=0.0003) y en el músculo liso de las vías respiratorias (p=0.0003) tras la intervención. Observan una aparente tendencia a la regeneración nerviosa en el músculo liso de las vías respiratorias dado un aumento significativo de las fibras nerviosas a los 12 meses (comparado con los 2 meses tras la TB) (p=0.024).</p> <p><b>Conclusiones de los autores:</b> la TB confirmó una mejora importante y persistente de los resultados clínicos en pacientes con asma al año de seguimiento. La reducción significativa de las fibras nerviosas en la submucosa y las capas de músculo liso pueden atenuar reflejos nerviosos que inducen broncoespasmo y proporcionar una explicación de los beneficios de la TB.</p>		Basal	12 meses	P	<b>N</b>	12	10		<b>FEV<sub>1</sub> % (rango)</b>	77.4±14.7 (56-100)	76.2±19.6 (53-98)	NS	<b>FEV<sub>1</sub> /FVC (rango)</b>	64.0±10.7 (47-79)	62.8±12.3 (39-79)	NS	<b>OCS (mg/día) (rango)</b>	21.2±13.8 (0-50)	6.6±8.6 (0.25)	0.026	<b>AQLQ (rango)</b>	2.9±0.9 (1.8-4.2)	5.7±0.7 (4.4-6.6)	0.000	<b>ACQ (rango)</b>	4.7±0.8 (2.8-5.8)	1.8±1.1 (0.2-3.8)	0.000	<b>Exacerbaciones/pac/año (rango)</b>	4.7±2.0 (3-10)	0.9±0.9 (0-3)	0.001	<b>Hospitalizaciones/pac/año (rango)</b>	1.2±1.7 (0-6)	0.1±0.3 (0-1)	NS	<b>Ausencia laboral (días)</b>	27.2±21.3	0.3±0.8	0.024
	Basal	12 meses	P																																							
<b>N</b>	12	10																																								
<b>FEV<sub>1</sub> % (rango)</b>	77.4±14.7 (56-100)	76.2±19.6 (53-98)	NS																																							
<b>FEV<sub>1</sub> /FVC (rango)</b>	64.0±10.7 (47-79)	62.8±12.3 (39-79)	NS																																							
<b>OCS (mg/día) (rango)</b>	21.2±13.8 (0-50)	6.6±8.6 (0.25)	0.026																																							
<b>AQLQ (rango)</b>	2.9±0.9 (1.8-4.2)	5.7±0.7 (4.4-6.6)	0.000																																							
<b>ACQ (rango)</b>	4.7±0.8 (2.8-5.8)	1.8±1.1 (0.2-3.8)	0.000																																							
<b>Exacerbaciones/pac/año (rango)</b>	4.7±2.0 (3-10)	0.9±0.9 (0-3)	0.001																																							
<b>Hospitalizaciones/pac/año (rango)</b>	1.2±1.7 (0-6)	0.1±0.3 (0-1)	NS																																							
<b>Ausencia laboral (días)</b>	27.2±21.3	0.3±0.8	0.024																																							

Estudio	Características del estudio	Resultados																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="465 236 786 260"></th> <th data-bbox="786 236 974 260">TB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="465 260 786 292"><b>N</b></td> <td data-bbox="786 260 974 292">12</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 292 786 347"><b>Edad años (media, rango)</b></td> <td data-bbox="786 292 974 347">54±11.3 (36-70)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 347 786 371"><b>Hombre % (n)</b></td> <td data-bbox="786 347 974 371">50 (6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 371 786 395"><b>Mujer % (n)</b></td> <td data-bbox="786 371 974 395">50 (6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 395 786 419"><b>Fumador/exfumador</b></td> <td data-bbox="786 395 974 419">0/0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 419 786 451"><b>FEV<sub>1</sub> /FVC</b></td> <td data-bbox="786 419 974 451">64.0±10.7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 451 786 507"><b>FEV<sub>1</sub> % (post-bronc)</b></td> <td data-bbox="786 451 974 507">77.4±14.7 (0.79-3.42)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 507 786 531"><b>Uso crónico OCS % (n)</b></td> <td data-bbox="786 507 974 531">58 (7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 531 786 587"><b>Dosis diaria OCS (mg predenisona o equiv)</b></td> <td data-bbox="786 531 974 587">21.2±13.8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 587 786 611"><b>Omalizumab % (n)</b></td> <td data-bbox="786 587 974 611">41.6 (5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 611 786 635"><b>AQLQ (media, desv)</b></td> <td data-bbox="786 611 974 635">2.9±0.9</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 635 786 659"><b>ACQ (media, desv)</b></td> <td data-bbox="786 635 974 659">4.7±0.8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 659 786 715"><b>Exacerbaciones/pac/año previo</b></td> <td data-bbox="786 659 974 715">4.7±2.0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 715 786 770"><b>Hospitalizaciones/pac/año previo</b></td> <td data-bbox="786 715 974 770">1.2±1.7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 770 786 826"><b>Días absentismo laboral/pac/año previo</b></td> <td data-bbox="786 770 974 826">27.2±21.3</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="465 866 1055 1010"><b>Variabes de resultado:</b> Reducción número fibras nerviosas en el músculo liso bronquial, puntuación cuestionario AQLQ y ACQ, exacerbaciones, hospitalizaciones y uso de corticoides orales.</p> <p data-bbox="465 1026 1055 1058"><b>Nivel de sesgo; IHE:</b> 12/18</p>		TB	<b>N</b>	12	<b>Edad años (media, rango)</b>	54±11.3 (36-70)	<b>Hombre % (n)</b>	50 (6)	<b>Mujer % (n)</b>	50 (6)	<b>Fumador/exfumador</b>	0/0	<b>FEV<sub>1</sub> /FVC</b>	64.0±10.7	<b>FEV<sub>1</sub> % (post-bronc)</b>	77.4±14.7 (0.79-3.42)	<b>Uso crónico OCS % (n)</b>	58 (7)	<b>Dosis diaria OCS (mg predenisona o equiv)</b>	21.2±13.8	<b>Omalizumab % (n)</b>	41.6 (5)	<b>AQLQ (media, desv)</b>	2.9±0.9	<b>ACQ (media, desv)</b>	4.7±0.8	<b>Exacerbaciones/pac/año previo</b>	4.7±2.0	<b>Hospitalizaciones/pac/año previo</b>	1.2±1.7	<b>Días absentismo laboral/pac/año previo</b>	27.2±21.3	
	TB																																	
<b>N</b>	12																																	
<b>Edad años (media, rango)</b>	54±11.3 (36-70)																																	
<b>Hombre % (n)</b>	50 (6)																																	
<b>Mujer % (n)</b>	50 (6)																																	
<b>Fumador/exfumador</b>	0/0																																	
<b>FEV<sub>1</sub> /FVC</b>	64.0±10.7																																	
<b>FEV<sub>1</sub> % (post-bronc)</b>	77.4±14.7 (0.79-3.42)																																	
<b>Uso crónico OCS % (n)</b>	58 (7)																																	
<b>Dosis diaria OCS (mg predenisona o equiv)</b>	21.2±13.8																																	
<b>Omalizumab % (n)</b>	41.6 (5)																																	
<b>AQLQ (media, desv)</b>	2.9±0.9																																	
<b>ACQ (media, desv)</b>	4.7±0.8																																	
<b>Exacerbaciones/pac/año previo</b>	4.7±2.0																																	
<b>Hospitalizaciones/pac/año previo</b>	1.2±1.7																																	
<b>Días absentismo laboral/pac/año previo</b>	27.2±21.3																																	

Estudio	Características del estudio	Resultados																																			
<p><b>Puente-Maestu et al (2018) (49).</b></p> <p><b>Lugar:</b> España (Madrid) (1 centro).</p> <p><b>Período reclutamiento:</b> jun 2013 - sep 2015.</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar eficacia y seguridad de la TB en la práctica clínica.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 12 meses.</p> <p><b>Conflicto interés:</b> el autor principal declara realizar ponencias/conferencias patrocinadas por la industria <i>Boston International</i>. El resto de autores no presentaron ningún conflicto.</p> <p><b>Financiación:</b> no indica.</p>	<p><b>Diseño:</b> estudio de cohorte (post-autorización).</p> <p><b>Criterios de selección:</b></p> <p><b>Inclusión:</b> diagnóstico confirmado asma grave, <math>\geq 2</math> exacerbaciones en el año previo que precisan asistencia médica urgente o admisión hospitalaria, control deficiente de síntomas (ACT<math>&lt;20</math>). Reciben máximo tratamiento farmacológico (incluido tratamiento biológico) y no alcanzan el control deseado.</p> <p><b>Exclusión:</b> presencia de poliposis nasal, sinusitis alérgica, reflujo gastroesofágico, disfunción de las cuerdas vocales, estenosis tráquea o broncoestasia difusa, admisión en UCI en el año previo, embarazo, marcapasos, paciente no adecuado para broncoscopia.</p> <p><b>N=</b> 23 pacientes.</p> <p><b>Pérdidas:</b> 2 pacientes no completaron el tratamiento (3 sesiones): uno se trasladó al extranjero y el otro tuvo una exacerbación grave después de la primera sesión que precisó ventilación no invasiva.</p> <p><b>Intervención:</b> 23 TB 3 sesiones separadas 3 semanas; dispositivo Alair (Boston Scientific); paciente intubado con anestesia general, equipo de broncocoescopistas formados por el fabricante (experiencia previa 10 sesiones TB supervisadas por expertos); 3 días antes de la intervención prescribe 50mg prednisona oral y 30-90 minutos antes de cada sesión nebulización salbutamol (5 mg); Nº medio activaciones por paciente: 147<math>\pm</math>16.</p> <p><b>Características pacientes:</b></p> <p><b>Control:</b> -</p>	<p><b>Eficacia:</b></p> <table border="1" data-bbox="1070 320 1955 539"> <thead> <tr> <th></th> <th>Basal</th> <th>12 meses</th> <th>Cambio</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACT</td> <td>7.2<math>\pm</math>1.9</td> <td>14.3<math>\pm</math>2.1</td> <td>7.1<math>\pm</math>3.7</td> <td>0.018</td> </tr> <tr> <td>Exacerbaciones/pac/año</td> <td>4.8<math>\pm</math>3.6</td> <td>1.2<math>\pm</math>1.2</td> <td>3.5<math>\pm</math>4.0</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>Admisiones hospitalarias</td> <td>0.8<math>\pm</math>1.3</td> <td>0.5<math>\pm</math>1.0</td> <td>0.3<math>\pm</math>0.6</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>Reducción uso OCS % pac</td> <td>66% (14/21)</td> <td>57.1% (8/14)</td> <td>Cese: 28.5 (4/14) ↓: 28.5 (4/14)</td> <td>0.094</td> </tr> </tbody> </table> <p>ACT mostró una mejora del 98% (aumento puntuación 7.1 puntos). Ningún paciente empeoró la ACT al año y en el 76% (16/21) la mejoría superó la diferencia clínicamente relevante de 3 puntos. El número de exacerbaciones se redujo un 75%; en 3 pacientes las exacerbaciones graves aumentaron o no mostraron cambios con respecto al año anterior. Reducción del 38% en las admisiones hospitalarias; en 7 pacientes se redujo y en 1 paciente aumentó.</p> <p>Al año, 4/14 (28%) cesaron el uso de GCO, 4/14 (28%) redujeron la dosis, 3/14 (21%) sin cambios y 3/14 (21%) aumentaron la dosis. Un paciente que no tomaba GCO en basal comenzó a tomarlos tras el tratamiento. Reducción media dosis GCO fue de 4<math>\pm</math>11 (p=0.094). Sin cambios en los pacientes que recibían antagonistas de leucotrienos u omalizumab.</p> <p>Sin cambios en la función pulmonar con una diferencia media de -0.5 (2.77%) en FEV<sub>1</sub>.</p> <p><b>Seguridad:</b></p> <table border="1" data-bbox="1070 959 1615 1134"> <thead> <tr> <th></th> <th>% pac (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Exacerbaciones de asma</td> <td>10.6 (7)</td> </tr> <tr> <td>Atelectasias</td> <td>3.0 (2)</td> </tr> <tr> <td>Dolor pecho</td> <td>9.2 (6)</td> </tr> <tr> <td>Hemoptisis grave (a los 23 días)</td> <td>1.5 (1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>La complicación más frecuente fueron las exacerbaciones graves en los días posteriores a la intervención: retraso en el alta &lt;7días (9.1%, n=6) y retraso en el alta <math>\geq 7</math> días con ventilación mecánica (1.5% (n=1)). Un paciente precisó ventilación mecánica consecuencia de hemoptisis grave a los 23 días de la última sesión. El 9% desarrolló dolor en pecho en los días posteriores a la intervención que se trató con AINES.</p> <p><b>Conclusiones de los autores:</b> consideran que la TB en pacientes con asma muy grave es eficaz y segura. En un número seleccionado de pacientes se retiró el uso de GCO.</p>		Basal	12 meses	Cambio	p	ACT	7.2 $\pm$ 1.9	14.3 $\pm$ 2.1	7.1 $\pm$ 3.7	0.018	Exacerbaciones/pac/año	4.8 $\pm$ 3.6	1.2 $\pm$ 1.2	3.5 $\pm$ 4.0	<0.001	Admisiones hospitalarias	0.8 $\pm$ 1.3	0.5 $\pm$ 1.0	0.3 $\pm$ 0.6	0.03	Reducción uso OCS % pac	66% (14/21)	57.1% (8/14)	Cese: 28.5 (4/14) ↓: 28.5 (4/14)	0.094		% pac (n)	Exacerbaciones de asma	10.6 (7)	Atelectasias	3.0 (2)	Dolor pecho	9.2 (6)	Hemoptisis grave (a los 23 días)	1.5 (1)
	Basal	12 meses	Cambio	p																																	
ACT	7.2 $\pm$ 1.9	14.3 $\pm$ 2.1	7.1 $\pm$ 3.7	0.018																																	
Exacerbaciones/pac/año	4.8 $\pm$ 3.6	1.2 $\pm$ 1.2	3.5 $\pm$ 4.0	<0.001																																	
Admisiones hospitalarias	0.8 $\pm$ 1.3	0.5 $\pm$ 1.0	0.3 $\pm$ 0.6	0.03																																	
Reducción uso OCS % pac	66% (14/21)	57.1% (8/14)	Cese: 28.5 (4/14) ↓: 28.5 (4/14)	0.094																																	
	% pac (n)																																				
Exacerbaciones de asma	10.6 (7)																																				
Atelectasias	3.0 (2)																																				
Dolor pecho	9.2 (6)																																				
Hemoptisis grave (a los 23 días)	1.5 (1)																																				

Estudio	Características del estudio	Resultados																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Edad años (media)</td> <td>51±8</td> </tr> <tr> <td>Hombre % (n)</td> <td>26 (6)</td> </tr> <tr> <td>Mujer % (n)</td> <td>71 (15)</td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub> % (media)</td> <td>79 (17)</td> </tr> <tr> <td>ACT (media)</td> <td>7.2±1.5</td> </tr> <tr> <td>Dosis GCI µg (media)</td> <td>1.621±1.015</td> </tr> <tr> <td>Tiotropio % (n)</td> <td>83 (19)</td> </tr> <tr> <td>Montelukast % (n)</td> <td>76 (16)</td> </tr> <tr> <td>OCS % (n)</td> <td>66 (14)</td> </tr> <tr> <td>Teofilina % (n)</td> <td>33 (7)</td> </tr> <tr> <td>Omalizumab % (n)</td> <td>14 (3)</td> </tr> <tr> <td>Exacerbaciones graves/año previo</td> <td>4.5±4.1</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones/año previo</td> <td>0.85±1.3</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Variables de resultado:</b>  -<u>Eficacia</u>: control del asma, tasa de exacerbaciones y admisiones hospitalarias, reducción tratamiento farmacológico (GCI y CO), cambios en la función pulmonar.  -<u>Seguridad</u>: complicaciones.</p> <p><b>Nivel de sesgo; IHE:</b> 13/18</p>		TB	N	21	Edad años (media)	51±8	Hombre % (n)	26 (6)	Mujer % (n)	71 (15)	FEV <sub>1</sub> % (media)	79 (17)	ACT (media)	7.2±1.5	Dosis GCI µg (media)	1.621±1.015	Tiotropio % (n)	83 (19)	Montelukast % (n)	76 (16)	OCS % (n)	66 (14)	Teofilina % (n)	33 (7)	Omalizumab % (n)	14 (3)	Exacerbaciones graves/año previo	4.5±4.1	Hospitalizaciones/año previo	0.85±1.3	
	TB																															
N	21																															
Edad años (media)	51±8																															
Hombre % (n)	26 (6)																															
Mujer % (n)	71 (15)																															
FEV <sub>1</sub> % (media)	79 (17)																															
ACT (media)	7.2±1.5																															
Dosis GCI µg (media)	1.621±1.015																															
Tiotropio % (n)	83 (19)																															
Montelukast % (n)	76 (16)																															
OCS % (n)	66 (14)																															
Teofilina % (n)	33 (7)																															
Omalizumab % (n)	14 (3)																															
Exacerbaciones graves/año previo	4.5±4.1																															
Hospitalizaciones/año previo	0.85±1.3																															

**Abreviaturas:** ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; DLCOc: capacidad de difusión de monóxido de carbono corregida por hemoglobina; ERS/ATS: *European Respiratory Society / American Thoracic Society*; FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: Capacidad vital forzada; GCO: glucocorticoides orales; IMC: índice de masa corporal; MP: mepolizumab; OCS: corticosteroides orales; SABA: agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico de acción corta; TB: termoplastia bronquial; TLC: capacidad pulmonar total.

## ANEXO F. ARTÍCULOS EXCLUIDOS

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
<b>INFORMES DE EVALUACIÓN Y REVISIONES SISTEMÁTICAS</b>	
Márquez Peláez S, Molina Linde JM, María Carlos Gil AM, Lozano MPR, Benot López S. Termoplastia bronquial en pacientes con asma bronquial severo o grave. Eficacia, seguridad y eficiencia. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. 2015	Actualizado en un estudio posterior
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Bronchial Thermoplasty for severe asthma: a review of the clinical and cost-effectiveness and guidelines. 2015;08:27. PubMed PMID: 26985548.	Actualizado en un estudio posterior
Medical Services Advisory C. Bronchial thermoplasty for the treatment of severe persistent asthma. Canberra: Medical Services Advisory Committee (MSAC); 2015.	Actualizado en un estudio posterior
Hauté Autorité de Santé. Evaluation de la thermoplastie bronchique pour le traitement de l'asthme sévère non contrôlé. Rapport d'évaluation technologique. 2016.	Actualizado en un estudio posterior
Hayes, Inc. Bronchial thermoplasty for treatment of asthma. Lansdale, PA: HAYES, Inc; 2016.	Actualizado en un estudio posterior
D'Anci KE, Lynch MP, Leas BF, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Kaczmarek JL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in management of asthma. Comparative Effectiveness Review No. 202. (Prepared by the ECRI Institute–Penn Medicine Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00005-I.) Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2017.	Actualizado en un estudio posterior
<b>ESTUDIOS PRIMARIOS</b>	
Prasad KT, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Agarwal R. A real-world evaluation of severe asthmatics referred for bronchial thermoplasty. Lung India. 2022;39(2):209-11. PubMed PMID: 637542555.	Carta al editor
Garner JL, Shah PL. Endobronchial treatment of severe asthma and severe emphysema with hyperinflation. Curr Opin Pulm Med. 2022;28(1):52-61. PubMed PMID: 34720098.	Narrativa; estudios primarios ya incluidos
Chhor L, Thien F. Bronchial thermoplasty for severe asthma: A tertiary centre experience. Respirology. 2022;27(SUPPL 1):95. PubMed PMID: 637794848.	Comunicación congreso

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Svenningsen S, Cox G, Nair P. Eosinophilia and Response to Bronchial Thermoplasty. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2021;203(1):148. PubMed PMID: 2010547266.	Carta al editor
Soo CI, Mak WW, Nasaruddin MZ, Ismail R, Ban AY, Abdul Rahaman JA. Bronchial thermoplasty for severe asthmatics: a 'real-world' clinical study from Malaysia. <i>Singapore Med J.</i> 2021;07:07. PubMed PMID: 34617697.	Estudio retrospectivo
Samant M, Krings JG, Lew D, Goss C, Koch T, McGregor M, et al. Identifying responders to bronchial thermoplasty in severe asthma. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS.</i> 2021;203(9). PubMed PMID: 635308941.	Comunicación congreso
Perotin JM, Dewolf M, Launois C, Dormoy V, Deslee G. Bronchoscopic management of asthma, COPD and emphysema. <i>Eur.</i> 2021;30(159):31. PubMed PMID: 33650526.	Estudio narrativo
Menzella F, Fontana M, Galeone C, D'Amato M, Canonica GW, Ghidoni G, et al. A Real-World Evaluation of Clinical Outcomes of Biologicals and Bronchial Thermoplasty for Severe Refractory Asthma (BIOTERM). <i>Journal of asthma and allergy.</i> 2021;14:1019-31. PubMed PMID: 34413654.	Estudio retrospectivo
Bilaceroglu S. Bronchial thermoplasty for severe asthma: From past to present and future. <i>Curr Respir Med Rev.</i> 2021;17(2):100-7. PubMed PMID: 2014641992.	Revisión narrativa
Aftab GM, Rehman S, Ahmad M, Akram A, Bukhari A. Bronchial Thermoplasty in Patients with Severe Persistent Asthma: A Literature Review. <i>J Community Hosp Intern Med Perspect.</i> 2021;11(4):518-22. PubMed PMID: 34211661.	Estudio narrativo
Garner JL, Shah PL. Endobronchial treatment of severe asthma and severe emphysema with hyperinflation. <i>Curr Opin Pulm Med.</i> 2022 01 01;28(1):52-61. PubMed PMID: 34720098.	Narrativa; estudios primarios ya incluidos
Vijayan K, Karakattu SM, Bansal A, Thomas A, Alazzeah A, El Minaoui W, et al. Immediate complications and flow volume changes during treatment phases of bronchial thermoplasty: a single-center descriptive study. <i>J Asthma.</i> 2021. PubMed PMID: 2011533144.	Seguimiento <1 año
Langton D, Ing A, Fielding D, Hersch N, Sha J, Plummer V, et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty when FEV1 less than 50. <i>Chest.</i> 2020;157(3):509-15.	Comparador no adecuado, seguimiento <1 año
Rali PM, Baffour-Awuah NY, Gupta R, Rali G, Rali M. Asthma: newer Tx options mean more targeted therapy. <i>Journal of Family Practice.</i> 2020;69(3):135-44. PubMed PMID: 32289127.	Narrativo

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Haj Salem I, Gras D, Joubert P, Boulet LP, Lampron N, Martel S, et al. Persistent Reduction of Mucin Production after Bronchial Thermoplasty in Severe Asthma. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2019;199(4):536-8. PubMed PMID: 30540915.	Carta al editor; no describe metodología; no variables de interés
Sano A, Sano H, Iwanaga T, Takahiko H, Tohda Y. Nationwide questionnaire-based survey on the safety of bronchial thermoplasty for severe asthma patients in Japan. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2019;199(9).	Comunicación congreso <i>Conference paper</i>
Munoz-Fernandez AM, Rodrigo-Troyano A, Pajares V, Torrego A. Safety of a Modified Protocol of Bronchial Thermoplasty. <i>Arch Bronconeumol.</i> 2018;54(6):345-6. PubMed PMID: 29496284.	Carta al editor
Goorsenberg AWM, D'Hooghe JNS, Ten Hacken NHT, Weersink EJM, Bel EH, Shah PL, et al. Towards optimal patient selection for bronchial thermoplasty treatment in severe asthma: results from the TASMA randomized trial. <i>Eur Respir J.</i> 2019;54. PubMed PMID: CN-02084928.	Comunicación congreso <i>Conference paper</i>
Chaudhuri R, Rubin A, Da Costa Fiterman J, Sumino K, JRL ES, Niven R, et al. Ten-year follow-up of subjects who received bronchial thermoplasty (BT) in 3 randomized controlled studies (BT10+). <i>Eur Respir J.</i> 2019;54. PubMed PMID: CN-02086613.	Comunicación congreso <i>Conference paper</i>
Munoz-Fernandez AM, Rodrigo-Troyano A, Pajares V, Torrego A. Safety of a Modified Protocol of Bronchial Thermoplasty. <i>Arch Bronconeumol.</i> 2018;54(6):345-6. PubMed PMID: 29496284.	Narrativa
Menzella F, Lusuardi M, Galeone C, Montanari G, Cavazza A, Facciolongo N. Heat-induced necrosis after bronchial thermoplasty: A new concern? <i>Allergy. Allergy Asthma Clin Immunol.</i> 2018;14 (1):25. PubMed PMID: 622669120.	Incluido en NICE 2018
Funatsu A, Kobayashi K, Iikura M, Ishii S, Izumi S, Sugiyama H. A case of pulmonary cyst and pneumothorax after bronchial thermoplasty. <i>Respirol Case Rep.</i> 2018;6 (2):e00286. PubMed PMID: 619967136.	Incluido en NICE 2018
Likura M, Hojo M, Nagano N, Sakamoto K, Kobayashi K, Yamamoto S, et al. Bronchial thermoplasty for severe uncontrolled asthma in Japan. <i>Allergol.</i> 2018;67(2):273-5. PubMed PMID: 28764942.	Carta al editor
Goorsenberg AWM, d'Hooghe JNS, Srikanthan K, Ten Hacken NHT, Weersink EJM, Roelofs J, et al. Bronchial Thermoplasty Induced Airway Smooth Muscle Reduction and Clinical Response in Severe Asthma. The TASMA Randomized Trial. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2021;203(2):175-84. PubMed PMID: 32721210.	Resultados desglosados a 6 meses
Burn J, Sims AJ, Patrick H, Heaney LG, Niven RM. Efficacy and safety of bronchial thermoplasty in clinical practice: a prospective, longitudinal, cohort study using evidence from the UK Severe Asthma Registry. <i>BMJ Open.</i> 2019;9(6):e026742. PubMed PMID: 31221880.	Incluido en NICE 2018.

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Kang J, Cho YS, Choi DK, Lee JS, Oh YM, Lee SD, et al. Bronchial Thermoplasty in Patients with Severe Uncontrolled Asthma: First Korean Cases. J Korean Med Sci. 2019;34(15):e120. PubMed PMID: 31001937.	Descripción de casos ( <i>case report</i> )
Ishii S, Iikura M, Shimoda Y, Izumi S, Hojo M, Sugiyama H. Evaluation of expiratory capacity with severe asthma following bronchial thermoplasty. Respirol Case Rep. 2019;7 (1):e00387. PubMed PMID: 625270591.	Seguimiento 4 semanas, no describe metodología ( <i>case report</i> )



Axencia de Coñecemento en Saúde	
Avalia-t	47
Análise e estudos	E

Termoplasia bronquial en asma persistente grave no controlada.

