

# Nuevos procedimientos broncoscópicos en Argentina: Reducción volumétrica pulmonar endoscópica con válvulas endobronquiales

**Autores:** Alonso Alvaro S<sup>1,2</sup>, Gando Sebastián<sup>1,2</sup>, Violi Damián<sup>3</sup>, Defranchi Héctor<sup>4</sup>, Barimboim Enrique<sup>5</sup>, Saez Scherbovsky Pablo<sup>6</sup>, Grynblat Pedro<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Sanatorio Las Lomas San Isidro, Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Sanatorio Trinidad San Isidro, Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup>Hospital Muñiz, CABA-Argentina

<sup>4</sup>Sanatorio Trinidad Palermo, CABA, Argentina

<sup>5</sup>Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Argentina

<sup>6</sup>Fundación Scherbovsky y Escuela Medicina Nuclear de Mendoza, Mendoza, Argentina

<sup>7</sup>Hospital María Ferrer y CEMIC, CABA, Argentina

**Correspondencia:**

Alvaro Alonso

e-mail: alvarosalonso@gmail.com

Recibido: 10.02.2016

Aceptado: 29.04.2016

## Resumen

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad caracterizada por limitación del flujo aéreo espiratorio donde el atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación dinámica conducen a la producción de disnea que muchas veces incapacita al paciente a pesar de un correcto tratamiento farmacológico y de rehabilitación. Los tratamientos quirúrgicos destinados a paliar esta situación como la cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP) presentan una morbimortalidad que limita su uso. La búsqueda de formas menos invasivas para conseguir el mismo propósito dieron origen a una serie de procedimientos broncoscópicos para la reducción de volumen pulmonar dentro de los cuales, las válvulas endobronquiales (VEB), son las que acumulan mayor desarrollo y experiencia. Si bien los estudios con VEB son heterogéneos y en su conjunto, muestran modestos beneficios en los test de función pulmonar, ejercicio y calidad de vida relacionada con la salud, existe un grupo de pacientes con enfisema pulmonar heterogéneo, cisura interlobar intacta, atrapamiento aéreo severo y baja tolerancia al ejercicio que muestra beneficios estadística y clínicamente significativos. Nuevos estudios se encuentran en desarrollo para dar más peso de evidencia a la acumulada en la actualidad.

**Palabras clave:** enfisema, EPOC, válvulas endobronquiales, reducción volumétrica, broncoscopia intervencionista

## Abstract

### Bronchoscopic lung volume reduction. New bronchoscopic procedures in Argentina

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized by airflow limitation, air trapping and dynamic hyperinflation that lead to disabling dyspnea despite appropriate pharmacologic treatment and pulmonary rehabilitation. Though surgical treatments such as lung transplant surgery and lung volume reduction (LVRS) are available, their high morbidity and mortality limit their use. To avoid these complications multiple procedures for bronchoscopic lung volume reduction have been developed, among which endobronchial valves (EBV) have accumulated the largest amount of evidence. While studies with EBV are heterogeneous and show modest benefits in pulmonary function tests, exercise capacity and quality of life, there is a group of patients with heterogeneous emphysema, intact interlobar fissure, severe air trapping and low exercise tolerance that show a statistically and clinically significant benefits. New studies are under way to further support the growing evidence.

**Key words:** emphysema, COPD, endobronchial valves, lung volume reduction surgery, interventional bronchoscopy

## Introducción

La EPOC es una enfermedad caracterizada por limitación del flujo aéreo espiratorio, usualmente progresivo y asociado con un aumento de la respuesta inflamatoria crónica en las vías aéreas y pulmón a partículas o gases tóxicos<sup>1</sup>.

Esta definición engloba varios fenotipos de EPOC. Nos abocaremos en este artículo al paciente con el subtipo enfisema pulmonar, definido como el agrandamiento anormal y permanente de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal asociado con destrucción de las paredes alveolares<sup>2</sup>.

Esta destrucción lleva a pérdida de la elasticidad normal del pulmón, cierre prematuro de la vía aérea en espiración, atrapamiento aéreo e hiperinsuflación, disminución de la superficie de intercambio gaseoso y desventaja mecánica para los músculos respiratorios. Estos procesos condicionan la aparición o agravamiento de disnea.

La hiperinsuflación pulmonar dentro de una cavidad torácica menos complaciente determina que el pulmón ventile con dificultad produciendo un conflicto de espacio y presión que involucra no solo a las áreas enfisematosas sino también al parénquima pulmonar normal o más conservado y también al corazón y grandes vasos.

La hiperinsuflación también puede influir negativamente en el rendimiento cardíaco aumentando las presiones intratorácicas y por lo tanto reduciendo el retorno venoso, los volúmenes ventriculares, y el volumen de eyección ventricular izquierda<sup>3, 4</sup>. Estos cambios son acentuados con el ejercicio<sup>3-5</sup>.

Solucionar o paliar este conflicto de espacio-presión es parte de lo buscado con las terapias farmacológicas (broncodilatadores, oxígeno, etc.) y la rehabilitación respiratoria con buenos resultados en la gran mayoría de los casos.

Sin embargo, existen situaciones en que toda la terapéutica empleada en tiempo, forma y combinación correctas más la rehabilitación respiratoria (RR), no bastan para mitigar lo suficiente la disnea experimentada, sometiendo al paciente a una calidad de vida pobre. Por este motivo, se desarrollaron opciones quirúrgicas: bullectomía, trasplante de pulmón y cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP)<sup>4-6</sup>.

Los procedimientos realizados en el estudio National Emphysema Treatment Trial (NETT) referidos a CRVP demostraron beneficios en un

pequeño grupo de pacientes selectos con enfisema a predominio de los lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio, pero con una alta morbilidad y con elevados costos asociados que restringen su indicación<sup>7</sup>.

El desarrollo de métodos endoscópicos para obtener la reducción de volumen deseada, resulta promisorio en cuanto a reducción del riesgo quirúrgico y la morbilidad postoperatoria de una intervención a cielo abierto.

Se han desarrollado diversas técnicas para conseguir la reducción del volumen pulmonar mediante endoscopia: bypass de las vías respiratorias, colocación de espumas sellantes, coils, válvulas y hasta cicatrización por medio de vapor<sup>8-15</sup>.

Esta revisión se centra en válvulas endobronquiales (VEB), técnica que tiene la mayor y amplia base de pruebas desarrollada durante la última década<sup>16-22</sup>.

Las VEB han demostrado que el grupo respondedor, la morbilidad es inferior a la opción quirúrgica. Se pueden tratar varios lóbulos pulmonares en diferentes oportunidades y, si se lo requiere, las válvulas se pueden retirar haciendo el proceso potencialmente reversible.

Por último, el tiempo de internación y el costo económico es mucho menor<sup>23</sup>.

La reciente aprobación en nuestro país por ANMAT de VEB para el tratamiento del enfisema y su difusión en los medios masivos de comunicación han suscitado multiplicidad de consultas por parte de pacientes y colegas interesados por tratar esta patología tan prevalente.

El laboratorio que produce las válvulas Zephyr® (PulmonX®) informa que a la fecha de la redacción de este artículo se colocaron aproximadamente 23.000 VEB en 8000 pacientes. El primer paciente en 2004, lleva más de 10 años de supervivencia.

Los países que han aprobado su uso son: Alemania, Australia, Austria, Gran Bretaña, Holanda, Italia, España, Brasil, Colombia y Argentina.

Con respecto a Estados Unidos de Norteamérica, la FDA solicitó un ensayo clínico complementario para su aprobación que actualmente está en curso (LIBERATE study-Clinical Trials.gov).

Según datos provistos por los representantes de la comercialización de válvulas en Argentina, se informa que desde 2013 fueron colocadas VEB en 28 pacientes en diferentes centros asistenciales sin reporte de seguimiento, por lo cual se desconoce la evolución de los mismos.

Debido a que es un procedimiento relativamente nuevo, no existe literatura que fundamente con fuerza de alto nivel de evidencia los efectos a largo plazo.

El propósito de esta publicación es realizar una “puesta al día” respecto de la utilización de VEB para reducción pulmonar volumétrica por broncoscopia poniendo énfasis en la adecuada indicación y selección del paciente que potencialmente se beneficiará con esta técnica.

Con esta intención, representantes de las secciones de Neumonología Clínica y Crítica, Obstructivas y Endoscopía de la AAMR elaboraron en forma conjunta puesta al día del tema cuyo objetivo principal es revisar las condiciones que deben reunir los eventuales candidatos para obtener beneficio del procedimiento.

## Método

Para la estrategia de búsqueda y criterios de selección, se realizaron búsquedas en PubMed y Embase, bases de datos desde su inicio hasta febrero de 2014. Se utilizó una combinación de las siguientes palabras clave: “endobronchial valves”, “oneway valves”, “lung volumen reduction surgery”, and “emphysema”. Operadores booleanos “AND” y “OR” se utilizaron para emparejar palabras clave de búsqueda. Se incluyeron los ensayos prospectivos no aleatorizados

y controlados aleatorizados (ECA), meta-análisis que nombraban datos pre y post-intervención (números absolutos) o la diferencia (entre el pre y post-intervención).

El objetivo de la búsqueda fue la evolución de la función pulmonar pre y post procedimiento y secundariamente la seguridad del procedimiento.

Posteriormente se desarrollaron grupos de trabajo, de redacción y un revisor para la etapa final del manuscrito.

## Procedimiento

### Selección de pacientes

Los pacientes para ser considerados para este tratamiento son adultos con enfisema severo, principalmente heterogéneo que a pesar de tratamiento farmacológico completo y rehabilitación respiratoria persisten con mala calidad de vida y baja capacidad de ejercicio. Deben encontrarse en abstinencia tabáquica por lo menos desde 6 meses antes y no presentar contraindicaciones para el procedimiento (ej: otras causas de disnea, hipertensión pulmonar de grado moderado a severo o hipercapnia).

Como datos objetivos se mencionan los siguientes: edad 45-80 años, volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) 15-45%, volumen residual (RV) > 150%, capacidad pulmonar total (TLC) > 100%, escala de disnea mMRC  $\geq$  2. (Tabla 1)

**TABLA 1.** Criterios de selección de pacientes

<p>Criterios iniciales de Selección de pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes EPOC con enfisema pulmonar heterogéneo por TACAR</li> <li>• VEF1 &lt;50%, GOLD 3/4</li> <li>• Hiperinsuflación, TLC &gt; 100% RV &gt; 150%</li> <li>• DLCO &gt; 20%</li> <li>• Test de caminata de 6 minutos entre 150 a 450mts</li> <li>• Manejo médico óptimo y limitados por disnea</li> <li>• Ex fumador de al menos 6 meses</li> </ul>
<p>Criterios de exclusión clínicos globales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comorbilidades en la TACAR: Nódulo pulmonar no estable, fibrosis pulmonar, aneurisma aórtico significativo.</li> <li>• Enfisema paraseptal, bullas gigantes. (evaluar detenidamente situación individual)</li> <li>• Comorbilidades que limiten el ejercicio o el pronóstico del paciente.</li> <li>• Hipoxemia (45 mm Hg, 6.0 kpascales kPA); hipercapnia (&gt; 60 mm Hg, 8 kPA)</li> <li>• Cirugía pulmonar previa. (evaluar detenidamente situación individual),</li> <li>• Lobectomía o neumonectomía previas.</li> <li>• Función pulmonar: no existe parámetro mínimo, se sugiere criterio clínico de no tolerancia al procedimiento o de tolerar neumotórax</li> <li>• FEV1 &lt; 20%</li> <li>• TM6M &gt; 400 m</li> <li>• Hipertensión pulmonar &gt; 50 mm Hg por ecocardiograma</li> </ul>

### La medición de la ventilación colateral

Una de las principales limitaciones en la evaluación de las cisuras en la TAC por el ojo humano es su naturaleza subjetiva y la inconsistencia en la cuantificación del grado de integridad.

En una reciente publicación se evaluó mediante TAC el grado de integridad de las cisuras tanto por radiólogos experimentados como por neumonólogos, siendo la correlación entre ambos muy pobre<sup>24</sup>.

Vida Diagnostics® (ver Figura 2) desarrolló un software semi automatizado que evalúa la integridad de las cisuras en una tomografía computarizada con cortes finos. Este sistema es más preciso que simplemente determinar visualmente la integridad de la cisura, pero requiere comprobar que el software automatizado haya identificado las estructuras correctas. Por otra parte, los volúmenes lobares se pueden estimar y, por lo tanto, el cambio en los volúmenes lobares post tratamiento puede ser medido con precisión.

Sin embargo, hasta este momento, la cuantificación de la de la integridad de la cisura que determina el software y su exactitud en la predicción de la reducción de volumen no se ha validado de manera prospectiva. Por el momento solo se puede considerarse un método orientador.

El sistema Chartis® (PulmonX®) (ver Figura 3) es un sistema disponible en el mercado, que permite cuantificar objetivamente y con gran nivel de certeza la ventilación colateral durante la broncoscopia. Se utiliza para ello un catéter con balón y una consola que alberga los sensores de flujo y presión. El catéter se inserta en el origen del lóbulo blanco y se insufla el balón con el fin de aislar completamente ese lóbulo. El flujo de aire se mide a través de los sensores de la consola.

La disminución progresiva del flujo espiratorio después de la oclusión con balón sugiere que hay ausencia de ventilación colateral, mientras que la persistencia de flujo después de 5 minutos de inflado del balón, especialmente cuando más de un litro de aire ha sido expulsado, sugiere la presencia de ventilación colateral importante. Hay algunas situaciones en las que puede haber canales de bajo flujo colateral donde se disminuye el flujo, pero se mantiene así durante 5 minutos o más.

El sistema Chartis® se ha estudiado de forma prospectiva. Los pacientes se clasificaron en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de ventilación colateral en un lóbulo tratado. Se utilizó este sistema para determinar el estado de la ventilación colateral antes de la inserción de válvulas endobronquiales. En el 90% de los casos, la medición de ausencia de ventilación colateral

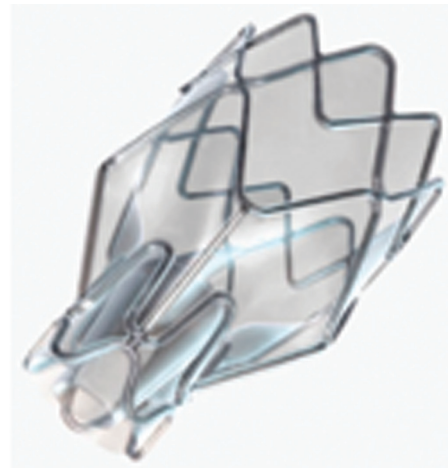


Figura 1. Válvula endobronquial Zephyr.

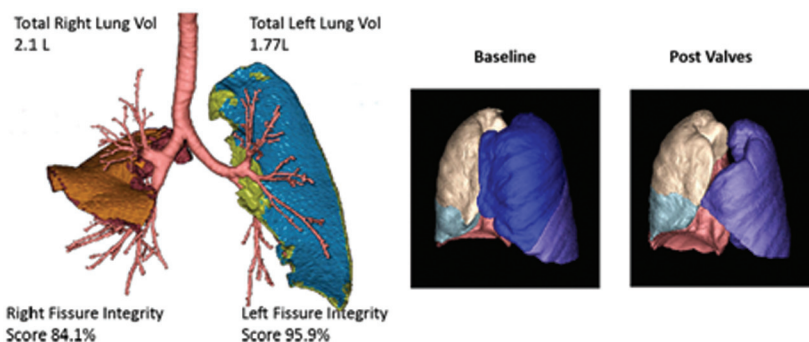
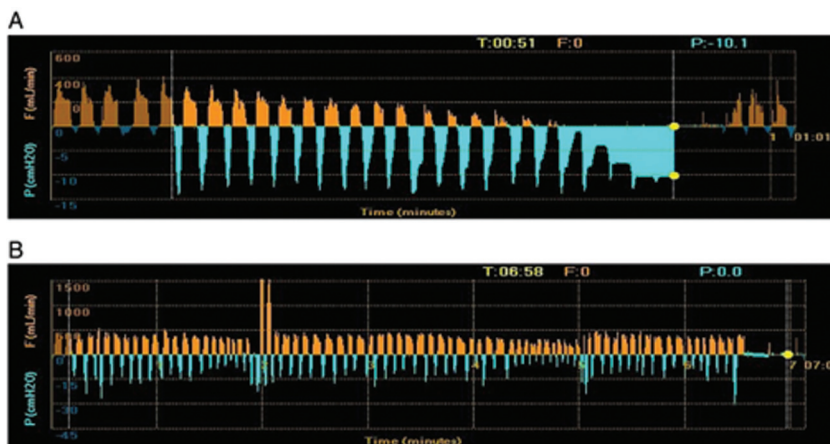


Figura 2. Software semi automatizado Vida Diagnostics® que evalúa la integridad de las cisuras en una tomografía computarizada con cortes finos.



**Figura 3.** Sistema Chartis® (PulmonX®)

(A) Reducción en el flujo de aire espiratorio pero mantenimiento de la presión inspiratoria tras la oclusión con balón en el lóbulo evaluado, indicando ausencia de ventilación colateral.

(B) Mantenimiento del flujo aéreo espiratorio tras la oclusión del lóbulo evaluado, indicando la presencia de ventilación colateral.

se correlacionó directamente con la atelectasia visualizada en la radiografía de tórax<sup>25-27</sup>.

La heterogeneidad del enfisema fue otro parámetro que se asoció con una mayor probabilidad de aumentar eficacia del procedimiento. El análisis de subgrupos de los dos estudios con válvulas de Zephyr sugiere que pacientes con mayor heterogeneidad medidos en la TC (es decir, la relación entre el grado de destrucción por enfisema del lóbulo objetivo y el lóbulo adyacente) tenía mayores beneficios que los que tenían una menor heterogeneidad<sup>20-22</sup>. Un mayor grado de heterogeneidad entre zonas adyacentes implicará que un tejido pulmonar más conservado se expanda merced a la atelectasia del lóbulo blanco seleccionado aportando mayor eficiencia en su funcionamiento.

## Técnica

La VEB Zephyr es una estructura metálica enrejada, cilíndrica, con cubierta de silicona y un sistema cónico “en pico de pato” en el extremo proximal que evita la entrada de aire en inspiración y permite la salida de aire y secreciones en espiración (ver Figura 1). Se implanta a través de un catéter de colocación que pasa a través del canal de trabajo del fibrobroncoscopio, permitiendo al médico visualizar directamente la colocación de cada una de las válvulas. El tamaño de la válvula a utilizar puede ser elegido a través de un software, por ejemplo Vida Diagnostics®, o preferentemente

ser medido con las marcas del catéter in situ. Se disponen dos tamaños de VEB: 4.0 (que adapta en bronquios de 4 a 7 mm de diámetro) y 5.5 (que adapta en bronquios de 5.5 a 8.5 mm de diámetro).

Una vez que el lóbulo seleccionado está aislado, su volumen se reduce permitiendo un mejor funcionamiento de las regiones sanas del resto del pulmón. Una intervención de oclusión lobar estándar requiere generalmente tres válvulas y el procedimiento tarda aproximadamente 30 minutos en completarse.

Respecto del modo anestésico, depende de cada institución. En la mayoría de los casos preferimos el acceso a través de máscara laríngea, sin uso de relajantes musculares y en lo posible con respiración espontánea.

## Eficacia

La colocación en población no adecuadamente seleccionada de válvulas hizo que los resultados obtenidos en algunos casos sean de escasa relevancia. En la cohorte norteamericana del estudio VENT, con 321 pacientes aleatorizados, se consiguió un aumento de solo el 4,3%, o 34,5 ml, con iguales resultados en el test de caminata de 6 minutos y el test de calidad de vida relacionada con la salud de Saint George.

La cohorte europea mostró resultados similares. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes que lograron la oclusión lobar (20 pacientes) vs los que

no la lograron (17 pacientes) la mejoría del VEF1 a los 6 meses es  $26 \pm 24\%$  vs  $6 \pm 12\%$   $P = 0.04$ , volumen residual/capacidad pulmonar total (RV/TLC %)  $-14 \pm 11$  vs  $-1 \pm 9$   $P = 0.001$ , la caminata de 6 minutos  $22 \pm 38\%$  vs  $-2 \pm 19\%$   $P = 0.03$ .

Lograr la exclusión lobar no solo está relacionado con factores anatómicos y experiencia del operador en la correcta colocación de las válvulas, sino principalmente con la integridad de las cisuras y la presencia o no de canales interlobulares. Estos canales hacen que la ventilación del lóbulo continúe desde el lóbulo vecino a pesar de la oclusión con válvulas. En esos casos no se logra el efecto de reducción de volumen deseado.

En la cohorte europea del estudio VENT, sólo un tercio de los pacientes tenía cisura completa, y cuando a la misma se le agrega la colocación correcta de las válvulas, el VEF1 a los 6 meses aumentó un  $16 \pm 21\%$ , el test de St George, mejoró en  $-10 \pm 15$  puntos y el test de cicloergómetro  $8 \pm 15$  watts. Todos los datos fueron estadística y clínicamente significativos.

Resultados similares se observaron en dos pequeños estudios que evaluaron a pacientes que lograban o no la atelectasia y en una comunicación de los primeros casos tratados en Asia en pacientes seleccionados con enfisema heterogéneo y cisura completa con resultados similares al grupo beneficiado de pacientes de la corte europea del estudio VENT<sup>24, 26, 28</sup>.

En el metaanálisis de Iftiklar y col<sup>29</sup> sobre la eficacia de la reducción pulmonar por broncoscopia (incluye válvulas 8 estudios, coils 2 estudios, stents 2 estudios, ablación bronquial por vapor 1 estudio y sellador 4 estudios) con una estrategia de búsqueda hasta junio del 2013, se seleccionaron un total de 17 estudios que cumplieron los criterios para el metanálisis, de los cuales solo 8 se referían a válvulas. Presentaban un índice de heterogeneidad mayor al 60% dejando en claro la diversidad de la muestra y los datos obtenidos. El objetivo primario fue describir los valores de la función pulmonar hallados antes y después de la intervención y el objetivo secundario la seguridad del procedimiento. Los resultados demostraron un incremento estadísticamente significativo del FEV1  $0,10$  ( $0-0,19$  Lts)  $p = 0,04$ ; de la caminata de 6 minutos, media de 23, 27 mts (9 a 37,48 mts.)  $p = 0,001$ ; y mejoría del score de calidad de vida SGRQ  $-13,53$  ( $-24,38$  a  $-2,23$ )  $p = 0,01$  con respecto al valor basal.

La conclusión del estudio fue que la RVPV no resultó inferior a la cirugía, además de ser no invasiva y mejor tolerado en los pacientes más severos.

Recientemente se publicaron dos estudios: el estudio BeLieVeR-HIFi<sup>30</sup> y el estudio "Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation"<sup>31</sup>.

BeLieVeR-HIFi<sup>30</sup> fue un estudio aleatorizado, doble ciego contra placebo (grupo control con falsa colocación de válvulas), en pacientes con EPOC grado III- IV de la clasificación GOLD, con hiperinsuflación (TLC > 100% y RV > 150%) con capacidad limitada de ejercicio (test de caminata de 6 minutos (TC6M) < 450 mts) a pesar del tratamiento médico óptimo. Se realizó una evaluación de la heterogeneidad del enfisema y de la integridad de la cisura por tomografía (>90%) y durante el procedimiento se verificó esta última con el sistema Chartis®. Los criterios de exclusión fueron: tener comorbilidades que impliquen límites en la capacidad de ejercicio o en el pronóstico, producción de esputo significativo e hipoxemia. Si bien no existían límites desde el punto de vista de la función pulmonar, se excluyeron aquellos en los cuales se sospechaba que no tolerarían un neumotórax. El objetivo principal fue la mejoría de los test de función pulmonar y secundariamente de la calidad de vida relacionada con la salud y del ejercicio.

Se enrolaron 50 pacientes, 25 por rama de estudio observándose mejores resultados en el grupo tratamiento con válvulas vs placebo: aumento del VEF1 de  $8,77\%$  ( $2,27-35,85\%$ ) vs  $2,88\%$  ( $0-8,51\%$ ), reducción de CPT  $-3,38$  ( $-7,88-1,05$ ) vs  $-1,57$  ( $-3,09-0,89\%$ ), VR  $-6,58\%$  ( $-18,6-2,94\%$ ) vs  $-2,06\%$  ( $-6,51-1,24\%$ ) y aumento en metros recorridos en TC6M, 25 (7-64) vs 3 (-14-20). Todos los resultados fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, no hubo cambios en scores de disnea ni de calidad de vida relacionada con la salud.

Cuatro de 25 pacientes (16%) en el grupo tratamiento tuvieron ventilación colateral constatada por CHARTIS. Excluyendo los mismos del análisis, se lograron los objetivos deseados en términos de: mejoría de VEF1 > 15% en 9 pacientes (47%), reducción de 0,35 lts en el VR en 11 (58%), mejoría de > 25 mts. en el TC6M en 12 (63%), en el test de calidad de vida < 4 puntos en 11 (58%) y del score de síntomas CAT (2 puntos) en 13 (68%). Todos estos cambios fueron estadísticamente significativos vs placebo.

El estudio confirma los beneficios mostrados en estudios anteriores, con una tasa de complicaciones más elevada respecto a lo previamente publicado: 2 muertes en 25 pacientes (8%) vs 4 de 362 (0,8%).

Resultados semejantes se encontraron en el estudio de Klooster y col<sup>31</sup>, donde se asignaron aleatoriamente 68 pacientes, 34 con cisura completa evaluada con tomografía y sistema Chartis® para colocación de válvulas vs controles. A los 6 meses de seguimiento hallaron resultados tanto estadística como clínicamente significativos para el grupo tratado con válvulas, aumento del VEF1: 161 ml (80 a 242 ml), 20,9% (11,1 a 3°,7%); del FVC 416 ml (201 a 631ml), 18,3% (9,3 a 27,3%); de la distancia en el test de caminata de 6 minutos: 60mts (25 a 85 mts) y en el test de calidad de vida de St George -14,87 pto (-21,8 a -7,6 pto).

Se registró una mayor cantidad de efectos adversos en el grupo tratamiento que en los estudios habituales (23/34 pacientes) y una muerte no relacionada al procedimiento. El efecto adverso más frecuente fue el neumotórax (6 pacientes), y los autores hipotetizan que la mejor elección de pacientes y una técnica correcta de colocación de válvulas trae aparejado este tipo de complicaciones. También reportaron que en 15% de pacientes categorizados por TC de tórax como de cisura completa presentaban ventilación colateral con el método Chartis®. Sin embargo, dado el número de pacientes a la fecha, no es posible hacer una recomendación definitiva sobre la obligatoriedad del uso del sistema Chartis® para confirmar la integridad de la cisura. Finalmente, en USA se encuentra en etapa de reclutamiento a pedido de FDA el estudio LIBERATE (clinicaltrials.gov). La "n" calculada es de 183 pacientes y es un estudio similar al BeLieVeR-HiFi<sup>29</sup> cuyos primeros datos estarán disponibles para diciembre del 2016.

## Seguridad

La morbimortalidad de la CRVP es el principal motivo del desarrollo de la reducción de volumen pulmonar por endoscopia (RVPE).

La cirugía tiene una mortalidad del 4% a 90 días, estadía hospitalaria promedio de 13,5 días, 46% de los pacientes tiene fuga de aire por el tubo pleural a los 7 días del procedimiento. La incidencia de neumonía es del 11%, requieren reintubación orotraqueal 7% y nueva cirugía, el 6%<sup>32</sup>.

La mortalidad con la RVPE es del 1,1% siendo en el grupo control, de 0.5%.

Como complicaciones mayores, en el estudio de Klooster<sup>31</sup> dos pacientes del grupo tratado fallecieron: uno por neumotórax y fístula broncopleural secundario a la extracción de una válvula por tos persistente y otro por empeoramiento de su EPOC y cor pulmonar. Dos pacientes tuvieron neumotórax en el grupo tratamiento y otro en el grupo placebo que resolvieron con avenamiento pleural. En 4 casos hubo expulsión de válvulas.

Globalmente, la tasa de eventos adversos severos no llega al 10% a los 12 meses (incluyendo muerte, insuficiencia respiratoria, neumonía distal a las válvulas, hemoptisis masiva, neumotórax o fuga de aire durante más de 7 días) contra un 4,6% del grupo control<sup>22, 32-35</sup>.

La exacerbación de EPOC es el evento más prevalente: 19.7% (vs 20,5% en grupo control)<sup>36</sup>.

El neumotórax es una complicación de la RVPE que se produce por el aumento de tensión sobre la pared de las bullas al producir la atelectasia<sup>36</sup>. Solo en un 2.2% la fuga permanece más de 7 días. En caso de no mejorar con el avenamiento bajo agua, se puede retirar una válvula y, de persistir, eventualmente recurrir al tratamiento quirúrgico.

## Resultados a largo plazo

Se analizaron 3 artículos de seguimiento de pacientes sometidos a reducción de volumen pulmonar por endoscopia.

Kotecha y col<sup>37</sup> en 2011 publicaron un estudio retrospectivo de seguimiento de más de 180 días de las primeras experiencias en colocación de VEB, mientras se desarrollaba el estudio VENT<sup>20</sup>.

Tomaron 23 pacientes consecutivos con enfisema severo que fueron sometidos en su mayoría a procedimientos bilaterales y sin evaluación previa de ventilación colateral. 16 de 23 pacientes fueron seguidos durante una media de 64 (15-90) meses. Tres pacientes no demostraron beneficios y se les realizó trasplante pulmonar.

13/16 pacientes mejoraron los datos de función pulmonar: VEF1 de 30,8 a 34,1% (p=0,03), con una media de tiempo hasta la mejoría de 2 meses y 50% mostró una mejoría de más de 12% en los valores de VEF1. Al final del seguimiento 6/16 pacientes (37%) permanecían con VEF1 superiores a los valores pre procedimientos. Estos pacientes eran los que tenían más hiperinsuflación pulmonar.

Cuatro pacientes fallecieron con un tiempo medio al deceso de 36 meses por causas no relacionadas a complicaciones por las válvulas. La sobrevida al año fue de 100% y a los 5 años 63%. Los autores compararon la sobrevida con el estudio NETT<sup>7</sup>, que tenía para el grupo tratamiento una sobrevida de 58% y para el grupo control de 51%.

En 2011, Hopkinson y col<sup>38</sup> publicaron los efectos de lograr atelectasia luego de la colocación de VEB Emphasys en términos de mortalidad como seguimiento de un estudio publicado con anterioridad<sup>38</sup>.

En este caso, 19 pacientes fueron seguidos por 6 años. Se realizaron colocaciones unilaterales, lobares y se definió atelectasia como el cambio de posición de la cisura interlobar a un mes de colocación de la válvula.

Solo 5 pacientes lograron atelectasia y seguían con vida a los 5 años (26%). Ninguna muerte se produjo antes de los 6 meses del procedimiento por lo que se descarta la asociación al mismo. De los pacientes fallecidos (ocho), la mitad ocurrió dentro de los 3 años de procedimiento, lo que representa una tasa de mortalidad de 16% para el total del grupo y una tasa de mortalidad de 29% para el grupo de no atelectasia.

En un modelo de regresión por pasos, la atelectasia se mantuvo como un factor independiente de sobrevida a los 6 años ( $r=0.51$ ;  $p=0.026$ ).

Con respecto a las complicaciones: se produjo 1 neumotórax al día siguiente de la colocación que solo requirió observación y 2 casos de empiemas a los 2 y 4 años.

En 2012, Venuta y colaboradores<sup>40</sup> en un estudio prospectivo no randomizado, de un solo centro, realizaron un seguimiento longitudinal supervisado durante 5 años a 40 pacientes. En este estudio la mortalidad global en su seguimiento fue de 40% (16 ptes) siendo las causas de las muertes cáncer de pulmón 25%, infarto agudo de miocardio 18%, postransplante 12% y fallo respiratorio 43%.

En cuanto a los resultados funcionales, el VEF1 mejoró al mes 1 y 3 de seguimiento, La presencia de la cisura completa se correlacionó con mejores valores de VEF1 a los 6 y 12 meses y con mayor presencia en la sobrevida a los 5 años, (72% tenía cisura completa al momento del tratamiento). El resto de los parámetros no fueron significativos. También mejoraron la caminata de 6 minutos y el MRC (escala de disnea) durante los 5 años.

En síntesis, se encontraron 3 reportes de efectos a largo plazo de estudios con pequeñas cantidades

de pacientes (en total 75) lo que hace imposible llegar a conclusiones categóricas. No obstante, se encuentran indicios reiterados en los diferentes estudios tales como mejoría de los pacientes con mayor hiperinsuflación y quienes producen atelectasia, mejoría en la función pulmonar y falta de asociación entre las causas de mortalidad y la colocación de las válvulas.

Se necesitan estudios de seguimientos con mayor número de pacientes para corroborar lo hallado.

## Comentarios

El ítem más importante en término de impacto del tratamiento es la mortalidad. Ciertamente es difícil mejorar el pronóstico de pacientes con EPOC, especialmente en EPOC severos, con un grado elevado de hiperinsuflación pulmonar y disminución de la capacidad de ejercicio: todos estos, factores de mal pronóstico.

Sólo el 40% de los pacientes con EPOC muere de insuficiencia respiratoria<sup>40</sup>, el resto muere por insuficiencia cardíaca, infecciones pulmonares, arritmias cardíacas, embolia de pulmón o cáncer de pulmón.

Si bien las terapias farmacológicas son eficaces en el alivio de la disnea, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, sólo la cesación de fumar, la oxigenoterapia en pacientes hipoxémicos y en menor medida, la rehabilitación respiratoria, han demostrado mejorar la sobrevida<sup>41</sup>.

Sin duda, se requiere una terapéutica de alto impacto, o una muy alta cantidad de pacientes enrolados en un protocolo de investigación para poder probar cambios en la mortalidad de este grupo de pacientes.

Basándonos en el estudio NETT, con un seguimiento a 2,4 años, el grupo global de cirugía no demostró mejorar la mortalidad vs el grupo de tratamiento médico. No obstante, en una publicación posterior del seguimiento a 5 años<sup>42</sup>, el grupo de tratamiento quirúrgico tuvo mayor sobrevida que el grupo de tratamiento médico, 42 vs 49%  $p = 0,02$ , y cuando se tomó el grupo más beneficiado ("grupo de mayor resultado"), se observó que era aquel que poseía un enfisema heterogéneo, predominio de los lóbulos superiores y en quienes la rehabilitación respiratoria no había logrado mejorar su performance de ejercicio.



Por ser el procedimiento quirúrgico el que obtiene la seguridad de la exclusión lobar del lóbulo elegido, por el volumen de pacientes, los datos obtenidos de mortalidad, variación de la función pulmonar, capacidad de ejercicio calidad de vida y costos, el NETT constituye un punto de comparación ineludible. Sin embargo, hay varios elementos a tener en cuenta:

- La mortalidad inicial cercana al 8% en perioperatorio probablemente influya en los resultados iniciales del NETT, ya que se requirió un seguimiento a mayor plazo para demostrar mejoría en la mortalidad.
- La selección de los mejores candidatos quirúrgicos excluyó un grupo de pacientes con enfisema no predominante en lóbulos superiores que no serían excluidos para RVPE.
- Dado la envergadura del estudio, el NETT requirió financiamiento del National Health Institute de Estados Unidos de América lo que da una idea del coste económico del estudio y, sin dudas, limita experiencias similares.
- Es sumamente importante señalar que en NETT se identificó a un grupo que se beneficiaba significativamente más que la media del total, tal como ocurre con la RVPE.

Los trabajos publicados en relación con la RVPE plantean que pacientes con enfisema heterogéneo, con atrapamiento aéreo, sin comunicación interlobar y atelectasia del lóbulo intervenido son los pacientes con mejores resultados.

Creemos que los parámetros a seguir a largo plazo deberían ser la función pulmonar, la capacidad de ejercicio, la disnea y la calidad de vida relacionada con la salud como objetivos primarios, y la mortalidad como objetivo concurrente pero no fundamental, por la dificultad de probar cambios en la misma. (Tabla 2)

Resumiendo, la evidencia inicial del seguimiento de pacientes sometidos a RPVE muestra, a largo plazo, indicios de mejoría de la función pulmonar y probablemente de la mortalidad.

## Conclusiones

Es opinión de los autores en base a la evidencia actual que en un muy seleccionado grupo de pacientes se logran beneficios con la colocación de VEB. Éstos son los que presentan EPOC en grado severo, sintomáticos y limitados por su disnea a pesar del mejor tratamiento médico disponible y que presentan test de función pulmonar con atrapamiento aéreo severo, test de ejercicio con disminución de los valores teóricos esperados, TAC de tórax con enfisema heterogéneo y cisura lobar íntegra.

Asimismo, parece de primordial importancia determinar la ausencia de ventilación colateral por el método menos falible hasta el momento como lo es la medición directa por enclavamiento en bronquio lobar elegido como blanco para la oclusión.

Resulta difícil y quizás prematuro en la actualidad fijar una posición concluyente sobre el tema.

La recomendación de la colocación de VEB debe ser evaluada según un criterio estricto de selección y siguiendo la evidencia disponible a la fecha. Proponemos la creación de una base única nacional de datos de pacientes sometidos a la colocación de válvulas unidireccionales a fin de obtener nuestras propias conclusiones. No obstante, nuevos estudios internacionales se encuentran en desarrollo para dar más peso a la evidencia acumulada en la actualidad.

**Agradecimientos:** Al Profesor Dr Juan Carlos Figueroa Casas por el invalorable trabajo en la revisión, crítica y corrección del presente artículo.

**TABLA 2.** Plan de estudios sugeridos

Pre quirúrgico	24-72 hs	1º mes	3º mes	6º mes	1º año	3º año	5º año
Radiografía (F/P)	X	X	X	-	X	X	X
Espirometría		X	X	X	X	X	X
Plestimografía	-	-	X	-	X	X	X
DLCO	-	-	X	-	X	X	X
HRTC	-	-	-	X	-	-	-
TM6M	-	X	X	X	X	X	X
MRC	X	X	X	X	X	X	X
St. George	-	-	X	-	X	X	X
Broncoscopia	X						

**Conflictos de inter6s:** El Dr Grynblat declara haber recibido apoyo financiero de Micromedial Argentina para cursos de entrenamiento en Brasil (2011) y Alemania (2014). El Dr. Barimboim declara haber recibido financiamiento para asistencia a congresos de parte de Laboratorios Dosa, Bayer, Astra Seneca y GlaxoSmithKline. El resto de los autores del trabajo declaran no tener conflictos de intereses relacionados con esta publicaci6n.

## Bibliograf6a

- Han AU Ann MK. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Clinical correlations of computed tomography imaging in chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2014. *Am Thorac Soc*. 2013 Dec; 10 Suppl: 131-7.
- Rennard SI. COPD: overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. *Chest*. 1998; 113(4 Suppl): 235S.
- Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010; 138: 32-8.
- Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010; 362: 217-27.
- Naunheim KS. Lung volumen reduction surgery. A vanishing lung volumen operation? *Thorax Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1412-3
- Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059.
- National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung volume reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1075-1083.
- Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378: 997-1005.
- Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F, et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal®). *Respiration* 2011; 82: 36-45.
- Kramer MR, Refaely Y, Maimon N, et al. Bilateral endoscopic sealant lung volume reduction therapy for advanced emphysema. *Chest* 2012; 142: 1111-17.
- Gompelmann D, Heussel CP, Eberhardt R, et al. Efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation and lobar fissure completeness in patients with heterogeneous emphysema. *Respiration* 2012; 83: 400-6.
- Herth FJ, Ernst A, Baker KM, et al. Characterization of outcomes 1 year after endoscopic thermal vapor ablation for patients with heterogeneous emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 397-405.
- Snell G, Herth FJ, Hopkins P, et al. Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39: 1326-33.
- Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, et al. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2012; 142: 574-82.
- Shah PL, Zoumot Z, Singh S, et al. Randomised control trial of endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET). *Lancet Respir* 2013; 1: 233-40.
- Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 453-60.
- Venuta F, de Giacomo T, Rendina EA, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogeneous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 411-16.
- Snell GI, Holsworth L, Borrill ZL, et al. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. *Chest* 2003; 124: 1073-80.
- Wan IY, Toma TP, Geddes DM, et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. *Chest* 2006; 129: 518-26.
- Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363: 1233-44.
- Herth FJ, Noppen M, Valipour A, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012; 39: 1334-42.
- Ninane V, Geltner C, Bezzi M, et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012; 39: 1319-25.
- Reducci6n de volumen pulmonar por broncoscopia: 7 lecciones aprendidas. Editorial. *Flandez, J arch bronconeumol*. 2012; 48(7): 221-222.
- Koenigkam-Santos M, Puderbach M, Gompelmann D, et al. Incomplete fissures in severe emphysematous patients evaluated with MDCT: incidence and interobserver agreement among radiologists and pneumologists. *Eur J Radiol* 2012; 81: 4161-6.
- Gompelmann D, Eberhardt R, Michaud G, et al. Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. *Respiration* 2010; 80: 419-25.
- Diso D., Anile M., Carillo C., Ruberto F., Patella M., Russo E., Fraioli F., De Giacomo T., Mantovani S., Rendina E., Venuta F. Correlation between Collateral Ventilation and Interlobar Lung Fissures. *Respiration* 2014; 88: 315-319.
- Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, et al. Complete unilateral versus partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012; 142: 900-8.
- Tai Sun Park, Yoonki Hong, Jae Seung Lee, et al. Efficacy of Bronchoscopic Lung Volume Reduction by Endobronchial Valves in Patients with Heterogeneous Emphysema: Report on the First Asian Cases. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1404-1410.
- Iftikhar I, McGuire FR, Musani A. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *International Journal of COPD* 2014; 9: 481-491.
- Shah, P, Hertz, F. Current status of bronchoscopic lung volumen reduction with endobronchial valves. *Thorax* 2014; 69: 280-286C Davey, Z Zoumot, S Jordan, D H Carr, M I Polkey, P L Shah, N S Hopkinson, Bronchoscopic lung volumen reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (The BeLieVeR-HiFi trial): study design and rationale *Thorax* 2014; 0: 1-3.

31. Klooster, K, Haken, N, Hartman, J, Kertsjens, H, Rikxoort, E, Slebos, DJ, Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373: 2325-35.
32. Yussen RD, Lefrak SS, Gierada DS, et al. A prospective evaluation of lung volume reduction surgery in 200 consecutive patients. *Chest* 2003; 123: 1026-37.
33. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012; 39: 1334-42.
34. Sterman DH, Mehta AC, Wood DE, et al. A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration* 2010; 79: 222-33.
35. Wood DE, McKenna RJ Jr, Yussen RD, et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 65-73.
36. Shah P L, Herth F. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax* 2014; 69: 3 280-286.
37. Kootchar S, West all G P, Bosworth L, et al. Long-term outcomes from bronchoscopic lung volume reduction using a bronchial prosthesis. *Respirology* (2011) 16, 167-173.
38. Hopkinson, S.V. Kemp, T.P. Toma, D.M. Hansell, D.M. Geddes, P.L. Shah and M.I. Polkey. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011; 37: 1346-51.
39. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 453-460.
40. Venuta F, Anile M, Diso D, Carillo C, De Giacomo T, D'Andrilli A et al. Long term follow up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39: 1084-9.
41. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1997 Feb; 52(1):43-7.
42. Russell RE. Chronic obstructive pulmonary disease: getting it right. Does optimal management of chronic obstructive pulmonary disease alter disease progression and improve survival? *Curr Opin Pulm Med.* 2014 Mar; 20(2): 127-31.
43. Naunheim KS, Wood D E, Mohsenifar Z, et al. Long-Term Follow-Up of Patients Receiving Lung-Volume-Reduction Surgery Versus Medical Therapy for Severe Emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 431- 43.

## Comentario

**Radiografía:** Estudio previo al procedimiento de bajo costo, con poca irradiación, necesario para comparar el seguimiento en los plazos estipulados

**Espirometría:** Estudio previo al procedimiento de bajo costo, útil para el seguimiento en los plazos estipulados. El VEF<sub>1</sub> es el único valor espirométrico que demostró mejoría en los pacientes respondedores

**Plestimografía/DLCO (Difusión de CO)** Estudio previo al procedimiento es de alto costo (comparado con la espirometría), mide objetivamente los cambios en la capacidad inspiratoria, capacidad pulmonar y volumen residual.

**HRTC (tomografía computada alta resolución):** Estudio de alto costo e irradiación, comparada con la radiografía convencional. Se utiliza para evaluar la presencia o no de cisura completa previa al procedimiento. El fundamento de realizarla al 6º mes del procedimiento es documentar la aparición de atelectasia 2ª a la colocación de válvulas.

**TM6M (Caminata de 6 minutos):** Estudio previo al procedimiento de bajo costo, necesario para comparar el seguimiento en los plazos estipulados. Junto al FEV<sub>1</sub> demostró mejoría en los pacientes respondedores. Este estudio deja en evidencia la hiperinsuflación dinámica

**MRC:** Escala utilizada para valorar disnea, previo a realizar el procedimiento y como seguimiento en los plazos estipulados

**St George:** Escala utilizada para valorar calidad de vida previo al procedimiento y como seguimiento en los plazos estipulados

**Broncoscopia:** Se utiliza como estudio previo, junto al CHARTIS para evaluar la vía aérea y medir la permeabilidad de la cisura. Y posteriormente para control de interurrencias (primeras 72 hs)