

Termoplastia bronquial en pacientes con asma bronquial severo o grave.

Eficacia, seguridad y eficiencia

Bronchial thermoplasty in patients
with severe asthma. Efficacy, safety
and efficiency

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



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



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Termoplastia bronquial
en pacientes con asma
bronquial severo
o grave.

Eficacia, seguridad y
eficiencia

Bronchial thermoplasty in patients
with severe asthma. Efficacy, safety
and efficiency

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

· Márquez-Peláez, Sergio

· Termoplastia bronquial en pacientes con asma bronquial severo o grave. Eficacia, seguridad y eficiencia. Sergio Márquez Peláez, Juan Máximo Molina Linde, Ana María Carlos Gil, María Piedad Rosario Lozano, Soledad Benot López. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2015.

· 81 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

· ISBN: 978-84-15600-87-9

· 1. Asma / tratamiento 2. Termoplastia bronquial 3. Broncoscopia / uso terapéutico I. Molina Linde, Juan Máximo II. Carlos Gil, Ana María III. Rosario Lozano, María Piedad IV. Benot López, Soledad V. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias VI. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VII. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Sergio Márquez-Peláez, Juan Máximo Molina-Linde, Ana María Carlos-Gil, María Piedad Rosario-Lozano, Soledad Benot-López.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud

JUNTA DE ANDALUCIA

Avda. de la Innovación s/n, Edificio Arena 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

Teléfono: 955 006 309 Fax: 955 006 327

Mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Web: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa>

ISBN: 978-84-15600-87-9

NIPO: 680-15-197-6

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Termoplastia bronquial en pacientes con asma bronquial severo o grave Eficacia, seguridad y eficiencia.

Bronchial thermoplasty in patients
with severe asthma. Efficacy, safety
and efficiency

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



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



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de interés

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

Autoría y contribuciones

- Planificación y diseño de la investigación: Juan Máximo Molina-Linde, Ana María Carlos-Gil, Sergio Márquez-Peláez , Soledad Benot-López.
- Búsqueda bibliográfica: María Piedad Rosario-Lozano.
- Localización de documentos: Juan Máximo Molina-Linde, Ana María Carlos-Gil, Sergio Márquez-Peláez.
- Obtención de los datos: Sergio Márquez-Peláez, Juan Máximo Molina-Linde, Ana María Carlos-Gil.
- Análisis y presentación de resultados: Sergio Márquez-Peláez, Juan Máximo Molina-Linde, Ana María Carlos-Gil.
- Elaboración del manuscrito: Sergio Márquez-Peláez, Juan Máximo Molina-Linde, Ana María Carlos-Gil, Soledad Benot-López.
- Revisión del documento: Ana María Carlos-Gil, Sergio Márquez-Peláez, María Piedad Rosario-Lozano, Soledad Benot-López.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de Laila Abdel-Kader-Martín, Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla); Beatriz Romero Romero, Servicio de Neumología del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla); José Gregorio Soto Campos, Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia del Hospital de Jerez (Cádiz) y Alfons Torrego Fernández, Unidad de Broncoscopia, Servicio de Neumología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo al eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras	15
Glosario de abreviaturas	17
Resumen ejecutivo	19
Executive summary	21
Introducción	23
Justificación y objetivo	25
Material y métodos.....	27
Pregunta de investigación en formato PICO	27
Estrategia y búsqueda bibliográfica	29
Selección de los estudios.....	30
Extracción de datos	30
Evaluación de la calidad.....	30
Metodología de análisis económico de novo.....	30
Resultados	33
Resultados de la búsqueda bibliográfica sobre eficacia y seguridad	33
Resultados de la búsqueda bibliográfica sobre aspectos económicos.....	34
Descripción de los estudios incluidos	36
Evaluación de la calidad.....	38
Resultados eficacia, seguridad	39
Resultados Eficacia	39
Resultados seguridad.....	43
Resultados económicos	44
Resultados del análisis económico de novo	50
Discusión.....	53
Conclusiones.....	57
Recomendaciones.....	59
Referencias.....	61
Anexos.....	65
Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	65
Anexo 2. Evaluación de la calidad.....	77
Anexo 3: Resumen metanálisis Torrego <i>et al.</i>	79

Índice de tablas y figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios de eficacia y seguridad.....	34
Figura 2. Diagrama de flujo de la selección de estudios económicos.....	35
Tabla 1. Características descriptivas más relevantes de las evaluaciones económicas incluidas.....	46
Tabla 2. Resultados de coste por paciente en euros según tratamiento de Menzela <i>et al.</i> 2014.....	49
Tabla 3. Coste acumulado por paciente en euros según tratamiento de Menzela <i>et al.</i> 2014.....	49
Tabla 4. Impacto presupuestario, coste total acumulado en euros de Menzela <i>et al.</i> 2014.....	50
Tabla 5. Datos básicos poblacionales.....	50
Tabla 6. Población objetivo y alternativas terapéuticas.....	51

Glosario de abreviaturas

ACQ - *Asthma Control Questionnaire*
ACU - Análisis Coste-Utilidad
AIR - *Asthma Intervention Research*
AMSTAR - *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*
AQLQ - *Asthma Quality of Life Questionnaire*
AVAC - Año de Vida Ajustado por Calidad
CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
CIE-9 MC - Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica
CMBD - Conjunto Mínimo Básico de Datos
CRD - *Centre for Reviews and Dissemination*
CVRS - Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DM- Diferencia de Medias
ECA - Ensayos Clínicos Aleatorizados
EMBASE - *Excerpta Medica dataBASE*
EUnetHTA - *European network for Health Technology Assessment*
FDA - *Food and Drug Administration*
FEM - Flujo Espiratorio Máximo
FEV₁ - Flujo espiratorio forzado en el primer segundo
GRD - Grupo Relacionado de Diagnóstico
HRB - Hiperrespuesta bronquial
INAHTA - *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*
INE - Instituto Nacional de Estadística
ISPOR - *International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research*
LABA - β-adrenérgicos de larga acción (del inglés “*Long-Acting Beta-Agonists*”)
LAMA - Anticolinérgicos de larga duración (del inglés “*Long-Acting Muscarinic Antagonist*”)
ND - No Descrito
NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*
OM - Omalizumab
PICO - Población, Intervención, Comparación, Outcomes/Resultados
PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*
RISA - *Research In Severe Asthma*
SCI - *Science Citation Index expanded*
TB - Termoplastia Bronquial

TENOR - *The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens*

TFH - Tratamiento Farmacológico Habitual

WOS - *Web Of Science*

Resumen ejecutivo

Título: Termoplastia bronquial en pacientes con asma bronquial severo o grave. Eficacia, seguridad y eficiencia.

Autores: Sergio Márquez-Peláez, Juan Máximo Molina-Linde, Ana María Carlos-Gil, María Piedad Rosario-Lozano, Soledad Benot-López.

ANTECEDENTES

El asma es una enfermedad respiratoria que se caracteriza por el aumento de la capacidad de respuesta a uno o varios estímulos y la obstrucción del flujo aéreo. Durante los últimos 20 años, se han realizado importantes avances en el desarrollo de tratamientos, sin embargo, a pesar de estos esfuerzos, el asma sigue siendo una enfermedad mal controlada en una pequeña aunque importante minoría de pacientes. Entre los nuevos tratamientos que han surgido, y sobre el que no existe consenso para su utilización, se encuentra la termoplastia bronquial, que consiste en la liberación de energía de radiofrecuencia en la vía aérea.

OBJETIVO

Evaluar eficacia (en términos de calidad de vida, control del asma, número de exacerbaciones, función pulmonar, medicación y días libres de síntomas de asma), seguridad y los aspectos económicos de la termoplastia bronquial en pacientes adultos, con asma moderado-grave persistente y resistente al tratamiento farmacológico habitual.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática con síntesis cuantitativa de los resultados (metanálisis). Se consultaron las bases de datos MedLine (OVID, PubMed), Embase, *Science Citation Index expanded* y *PubMed ahead of print/inprocess* hasta junio de 2015. Para ello se utilizó tanto lenguaje libre como controlado. Se incluyeron revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados en idioma español, francés, inglés o italiano. Dos autores evaluaron de forma independiente, la calidad y el riesgo de sesgos para cada estudio incluido sobre eficacia y seguridad, utilizando los criterios descritos en AMSTAR. Además se realizó un análisis de impacto presupuestario en el contexto del Sistema Nacional de Salud siguiendo las recomendaciones internacionales de la Guía de Buenas Prácticas de la ISPOR.

RESULTADOS PRINCIPALES

Se incluyó una revisión sistemática que contenía información sobre eficacia y seguridad (calidad metodológica alta) y 4 estudios económicos.

Los resultados mostraron una tasa inferior de exacerbación tras 12 meses de tratamiento en los participantes que recibieron termoplastia bronquial, con una reducción significativa en la proporción de participantes que acudieron a urgencias por síntomas respiratorios, del 15,3% en el tratamiento simulado al 8,4% a los 12 meses después de la termoplastia.

Los participantes tratados que recibieron termoplastia bronquial tuvieron un riesgo mayor de hospitalización por eventos adversos respiratorios durante el período de tratamiento (tres ensayos, 429 participantes; cociente de riesgos 3,50; IC del 95%: 1,26 a 9,68), lo que representa un aumento absoluto del 2% al 8% (IC del 95%: 3% a 23%) durante el período de tratamiento. No se observaron diferencias significativas en el riesgo de hospitalización al final del período de tratamiento. También el número de días perdidos en el trabajo u otras actividades fue menor en el grupo tratado con termoplastia bronquial en comparación con los pacientes que recibieron la intervención simulada ($1,32 \pm 0,36$ días/año vs. $3,92 \pm 1,55$ días/año).

En el resto de las variables estudiadas no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con termoplastia y los pacientes que no la recibieron.

La evidencia sobre aspectos económicos mostró ratios coste-utilidad por debajo de los umbrales de decisión de coste por AVAC habituales, aproximadamente entre 5.500 y 21.500 dólares por AVAC. El análisis de impacto presupuestario mostró un coste de tratamiento con termoplastia para los 1.834 pacientes susceptibles de recibirla (un 7,12% de los pacientes con asma grave mal controlado que requirieron hospitalización) de 40,90 millones de euros el primer año.

CONCLUSIONES

La evidencia localizada sobre la eficacia de la termoplastia en asma moderado-grave resistente al tratamiento farmacológico convencional, mostró una escasa mejora en la reducción de exacerbaciones, ingresos hospitalarios o días perdidos de trabajo y sin diferencias significativas o relevancia clínica en las puntuaciones de control del asma o en la calidad de vida.

La evidencia localizada sobre seguridad fue únicamente a corto y medio plazo (5 años), mostrándose adecuada.

La evidencia localizada sobre aspectos económicos fue escasa si bien indica que la termoplastia es una alternativa eficiente, no obstante lo anterior, no puede considerarse una alternativa que sustituya a otra, sino más bien un escalón terapéutico añadido. La inclusión en cartera de servicio de la técnica requiere importantes costes el primer año de tratamiento aunque parece ofrecer ahorros importantes a medio y largo plazo, siendo la selección de los pacientes candidatos que más se beneficien clave para su utilización.

Executive summary

Title: Bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. Efficacy, safety and efficiency.

Authors: Sergio Márquez-Peláez, Juan Máximo Molina-Linde, Ana María Carlos-Gil, María Piedad Rosario-Lozano, Soledad Benot-López.

BACKGROUND

Asthma is a respiratory disease characterized by increased responsiveness to one or several stimuli and airway obstruction. During the last 20 years, many treatments have been developed with significant progress. However, despite these efforts, asthma is still poorly controlled disease in a small but important minority of patients. Among the new treatments that have arisen, can be found the bronchial thermoplasty, which is the release of radiofrequency energy in the airway but there is no consensus on their use.

OBJECTIVE

To assess efficacy (in terms of quality of life, asthma control, number of exacerbations, lung function, medication and days without asthma symptoms), safety and economic aspects of bronchial thermoplasty in adult patients with moderate to severe persistent asthma, and resistant to standard care.

METHODS

A systematic review with quantitative synthesis (meta-analysis) was carried out. Consulted databases were MedLine (OVID, PubMed), EMBASE, Science Citation Index expanded, and PubMed ahead of print/inprocess up to June 2015. Free and controlled language were used. Systematic reviews and randomized controlled clinical trials in Spanish, French, English or Italian language were included. Two authors independently assessed the quality and risk of bias for each included study of efficacy and safety, using the criteria described in AMSTAR. In addition, a budget impact analysis in the context of the National Health System was conducted in accordance with international recommendations of the Good Practice Principles of the ISPOR.

MAIN RESULTS

A systematic review containing information on efficacy and safety (high methodological quality) and 4 economic evaluation studies were included.

The results showed a lower exacerbation rate after 12 months of treatment in participants who received bronchial thermoplasty, a significant reduction in the proportion of participants who attended the emergency department for respiratory symptoms, from 15.3% in the sham arm to 8.4% at 12 months after the thermoplasty.

Treated participants who received bronchial thermoplasty had a higher risk of hospitalization for respiratory adverse events during the treatment period (three trials, 429 participants; risk ratio 3.50; 95% CI: 1.26 to 9.68). This represents an absolute increase of 2% to 8% (95% CI: 3% -23%) during the treatment period. No significant differences in the risk of hospitalization at the end of the treatment period were observed. The evidence reported that the decrease in severe exacerbations experienced by participants in the bronchial thermoplasty group resulted in fewer days lost from work or other activities because of asthma compared with participants who received the sham intervention (1.32 ± 0.36 days/y vs. 3.92 ± 1.55 days/y).

In the rest of the studied variables no differences between patients treated with thermoplasty and patients who did not receive were observed.

The evidence about cost-effectiveness showed incremental cost-effectiveness ratio under the threshold (from \$5,500 to \$25,500 per QALY). The budget impact analysis showed a cost for the SNS of €40.90 million the first year of treatment with bronchial thermoplasty for the whole patients who received it. This is 834 patients (7.12% of patients with poorly controlled severe asthma requiring hospitalization).

CONCLUSIONS

The included evidence about the efficacy of thermoplasty in moderate to severe asthma resistant to standard care, showed little improvement in reducing exacerbations, hospital admissions and lost work days, and no significant or clinically relevant differences in the scores of control asthma or quality of life.

The evidence about safety, available in short and medium term (5 years), showed this technical as adequate.

The evidence about economic aspects was scarce, but indicates that the thermoplasty is a cost-effective alternative. However, thermoplasty may not be considered an alternative to replace another, but rather an added therapeutic step. The inclusion of the technique requires significant costs in the first year of treatment; however it may offer significant savings over the medium and long term, with the appropriate selection of candidates.

Introducción

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos los cuales comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea espontáneamente o por la acción farmacológica¹. Siendo la primera etapa del tratamiento, el uso de broncodilatadores (agonistas β_2 -adrenérgicos) que tienen como objetivo relajar la musculatura lisa bronquial ya que la contracción del músculo liso bronquial, hipertrofia e hiperplasia juegan un papel fundamental en la obstrucción del flujo aéreo.

El asma presenta como síntomas sibilancias, disnea, opresión torácica y/o tos².

Los datos disponibles sobre la epidemiología del asma grave son dispares, especialmente en adultos, al carecer de estudios bien diseñados que hayan utilizado una definición homogénea. La prevalencia del asma grave varía de un país a otro (18% en Europa occidental, 19% en Estados Unidos y 32% en Europa central), estimándose que un 50% de estos pacientes graves tienen un mal control de su enfermedad. En nuestro país, en un estudio realizado en 2011, la prevalencia del asma grave con mal control fue de un 3,9% del total de asmáticos³.

Durante los últimos 20 años, se han realizado importantes avances en la comprensión de la fisiopatología de la musculatura lisa bronquial, así como en el desarrollo de tratamientos como los corticosteroides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada. La aplicación de estos avances, en combinación con la adherencia a las guías de diagnóstico y tratamiento, ha tenido un impacto positivo importante en la morbilidad, la mortalidad y la calidad de vida de las personas con asma⁴.

A pesar de estos esfuerzos, el asma sigue siendo una enfermedad mal controlada en una pequeña aunque importante minoría de pacientes, incluso cuando hay adherencia al tratamiento; como tal, sigue siendo una causa frecuente de visita a consultas de urgencias. Por otra parte, entre el 3% y el 6% de los pacientes con asma no responden bien al tratamiento⁵, incluida la terapia con corticoides orales, y continúan presentando sintomatología y una disminución en la calidad de vida. El cuidado de los pacientes con un estadio más grave de la enfermedad representa una importante carga para la salud pública, lo que pone de manifiesto que se requieren nuevos tratamien-

tos para mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes⁶. Entre los nuevos tratamientos que han surgido se encuentra la termoplastia bronquial.

Esta técnica fue aprobada para el tratamiento asma por la FDA (*Food and Drug Administration*)⁷ en abril de 2010 para los pacientes mayores de 18 años o más, con asma grave y persistente, no controlado, con corticosteroides inhalados y de fármacos de acción prolongada agonistas beta. Esta aprobación se obtuvo a raíz de los resultados obtenidos en el estudio AIR2⁸.

El procedimiento que se realiza con la termoplastia consiste en la aplicación de calor generado por radiofrecuencia¹, mediante un catéter que se introduce en el árbol bronquial con un broncoscopio flexible, para reducir la cantidad y contractilidad del músculo liso. Una vez que el broncoscopio se ha colocado en la vía aérea, el catéter avanza por un segmento bronquial y se expande de manera que entra en contacto con la mucosa bronquial⁹. Posteriormente, la energía de radiofrecuencia se aplica en pulsos cortos por el catéter, secuencialmente, a través de los puntos de contacto, de forma circunferencial, pasando de la zona distal (diámetro >3 mm) a la proximal (bronquios principales) a intervalos de 5 mm. El procedimiento de la termoplastia se divide en 3 sesiones, separadas por 3 semanas entre sí para tratar todas de las vías respiratorias (excepto el lóbulo medio derecho). Tras realizar una sesión de tratamiento, se reevalúan las vías respiratorias mediante broncoscopia, antes de realizar una nueva sesión de tratamiento¹⁰.

El objetivo del tratamiento mediante termoplastia consiste, por tanto, en la disminución de los síntomas del asma y sus exacerbaciones, al reducir la contractilidad del músculo liso, lo que conllevaría un mejor control del asma y la calidad de vida.

Justificación y objetivo

Algunos autores han señalado la necesidad de evaluar la termoplastia apoyándose en que, el estudio que permitió su autorización y comercialización presentó riesgo de sesgos y el seguimiento realizado fue únicamente a corto plazo⁸.

Por este motivo, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía propone la evaluación de la termoplastia bronquial desde la perspectiva de la eficacia y la eficiencia entendiéndose ésta, como la presencia de beneficio en salud a un coste determinado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

Los objetivos de este proyecto son evaluar eficacia (en términos de calidad de vida, control del asma, número de exacerbaciones, función pulmonar, medicación y días libres de síntomas), seguridad y los aspectos económicos de la termoplastia bronquial en pacientes adultos, con asma moderado-grave persistente y resistente al tratamiento farmacológico habitual.

El presente trabajo pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es la termoplastia bronquial eficaz, segura y eficiente en el tratamiento del asma moderado-grave resistente al tratamiento farmacológico convencional?

Material y métodos

Se realizó un informe de evaluación, para lo cual se llevó a cabo una revisión sistemática de estudios que valoraran la eficacia y seguridad de la termoplastia, así como de estudios económicos.

Para la elaboración de este informe se han seguido las recomendaciones de la declaración PRISMA¹¹.

Además, se han consultado documentos metodológicos de EUnetHTA para la elección del comparador y variables de resultados, aplicabilidad y seguridad.

Pregunta de investigación en formato PICO

La pregunta de investigación planteada en el objetivo, se definió siguiendo el formato PICOS (Población, Intervención, Comparación, *Outcomes/* Resultados, diseño de los estudios/*study design*) y los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- **Población:** Se incluyeron estudios cuyos participantes fueran adultos con asma persistente moderada o grave según los criterios de la *Global Initiative for Asthma*¹² resistentes o no candidatos a recibir anticuerpos monoclonales (omalizumab). Se consideró paciente candidato a recibir tratamiento con omalizumab aquellos pacientes con asma grave persistente mediada por Ig E y los siguientes criterios:
 - ✓ Síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y con múltiples exacerbaciones (es decir, al menos 2) graves, documentadas o riesgo de episodios de asma “casi fatal”, hospitalización o mortalidad, a pesar de recibir tratamiento con dosis altas de corticoides y agonistas beta de acción larga durante al menos 6 meses previos a la indicación de omalizumab.
 - ✓ Que hayan optimizado previamente las medidas de educación, sobre todo medidas de evitación, correcto cumplimiento de la medicación y correcta administración del tratamiento y no hayan respondido a otras opciones terapéuticas añadidas a los corticoides inhalados y agonistas beta de acción larga (Montelukast, y LAMA en los casos que estén indicados) durante al menos 6 meses antes de establecer la indicación con omalizumab y siempre que no exista contraindicación o efectos secundarios importantes con la anterior medicación.

Además debe valorarse si:

1. Se han evaluado y tratado en su caso las comorbilidades que pueden agravar el asma y producir un aumento de exacerbaciones.
 2. Los pacientes presentan valores de $FEV_1 < 80\%$, en los episodios de agudización, en los últimos 6 meses, si se dispone del valor.
- **Intervención:** termoplastia bronquial como adyuvante al tratamiento convencional para los participantes con asma persistente moderada a grave.
 - **Comparador:** tratamiento convencional o broncoscopia de control simulada.
 - **Resultados**
 - Eficacia
 - a. **primarios.** Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), número de exacerbaciones que requieren ingreso hospitalario, visitas a los servicios de urgencia o visitas médicas no programadas, aumento de medicación de rescate o dosis habituales e ingresos hospitalarios
 - b. **secundarios.** Pruebas de la función pulmonar, hiperreactividad bronquial evaluada mediante pruebas de estimulación bronquial, flujo espiratorio máximo (FEM), flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), medicación habitual para el control del asma, días libres de síntomas de asma, días perdidos de trabajo o de otras actividades.
 - Seguridad

Eventos adversos graves (eventos mortales, riesgo de muerte, discapacidad permanente o significativa)
 - Evaluación económica

Costes, relación coste-efecto (ratio coste-efectividad y coste-utilidad) y medidas de impacto presupuestario.
 - **Diseño de los estudios/study design:** revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados que compararan la termoplastia bronquial frente al tratamiento convencional, con o sin uso de un placebo. Para los aspectos económicos se revisarán análisis de evaluación económica de tipo minimización de costes, coste-efectividad, coste utilidad, coste-beneficio y análisis de impacto presupuestario.

Criterios de exclusión:

- Estudios fetales, en neonatos, niños y adolescentes menores de 18
- Estudios realizados en animales, *ex vivo* o con modelos de simulación
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aportaron resultados significativamente relevantes
- Estudios escritos en un idioma diferente al español, francés, inglés o italiano
- Estudios que comparan termoplastia con omalizumab, excepto para las evaluaciones económicas donde la información registrada aunque sea frente a omalizumab se considera de interés.

La gestión de la documentación se realizó con ayuda de *Reference Manager 11*, que fue utilizado para identificar los documentos duplicados en las diferentes bases de datos y contabilizar los artículos.

Se realizó una lectura de título y resumen de los documentos, efectuándose una selección de artículos con base en los criterios de inclusión y exclusión descritos. Posteriormente, se localizaron los artículos seleccionados para la lectura y análisis a texto completo.

Estrategia y búsqueda bibliográfica

Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta junio de 2015: MEDLINE (Ovid), EMBASE (*Excerpta Medica dataBASE*), *Science Citation Index expanded* (SCI) y *PubMed ahead of print/inprocess* mediante PubMed, utilizando términos *MeSH* y *Emtree*. En estas búsquedas se limitó por idioma a español, francés, inglés o italiano, no se realizó limitación por fecha de publicación.

Asimismo, se realizó una búsqueda manual en bases de datos específicas con la finalidad de localizar informes de evaluación, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica utilizando palabras clave como *thermoplasty*, *bronchial thermoplasty*, *asthma management*.

Se consultaron manualmente las bases de datos de *Cochrane*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), *Nacional Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), páginas web de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales y POP Database (EUnetHTA).

Además se realizó la búsqueda específica para artículos de contenido económico en las bases de datos referenciales MEDLINE (Ovid), EMBASE

(*Excerpta Medica dataBASE*) y WOS (*Web Of Science*). Así como las bases mantenidas por CRD (*Center for Reviews and Dissemination*) y la interface *PubMed Ahead of Print*.

En el Anexo 1 se adjuntan las estrategias de búsqueda de las principales bases de datos referenciales consultadas.

Selección de los estudios

La selección de los estudios sobre eficacia y seguridad se realizó por dos investigadores de manera independiente y la resolución de discrepancias se realizó por consenso, mientras que la selección de estudios de evaluación económica la realizó un único investigador.

Para la selección de documentos se siguieron los criterios de inclusión y exclusión definidos previamente.

Extracción de datos

Dos evaluadores independientes realizaron la selección de todos los documentos localizados en la búsqueda bibliográfica, resumieron los detalles pertinentes y evaluaron la metodología empleada. Un único evaluador extrajo la información sobre número y descripción de los participantes; características de la intervención, tipo y método de medición de los resultados. En relación con la revisión de estudios económicos, un único investigador seleccionó, extrajo la información y valoró la calidad de los mismos.

Evaluación de la calidad

Dos autores evaluaron de forma independiente, la calidad y el riesgo de sesgos para cada estudio incluido sobre eficacia y seguridad, utilizando los criterios descritos en AMSTAR¹³ que se adjuntan en el Anexo 2. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y consenso. Para los estudios de evaluación económica un investigador valoró su calidad mediante el cuestionario reflejado así mismo en el Anexo 2, propuesto por Drummond *et al.*¹⁴ y para valorar los análisis de impacto presupuestario se utilizó la guía de buenas prácticas del grupo de trabajo de ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomic Outcomes and Research*), de Mauskopf *et al.*¹⁵

Metodología de análisis económico de novo

Además de la revisión sobre aspectos económicos, se planteó realizar un análisis económico propio adaptado al Sistema Nacional de Salud. Para ello, se planteó la necesidad de realizar un análisis de impacto presupuestario en el contexto nacional de la incorporación del uso de esta tecnología.

Para este análisis de impacto presupuestario, siguiendo las recomendaciones internacionales propuestas de la última Guía de Buenas Prácticas

de ISPOR para el análisis de impacto presupuestario¹⁶ se definieron dos escenarios o entornos: el escenario de uso actual y el escenario nuevo de uso de la tecnología estudiada. Para ambos se consideraron las siguientes variables: población total, población enferma, población objetivo y utilización de recursos, así como el coste total de cada escenario. De esta forma puede verse el impacto global en términos de recursos y de costes, por la diferencia entre ambos escenarios.

La perspectiva del análisis fue la del sistema, en nuestro caso, la del Sistema Nacional de Salud español, considerando los costes directos sanitarios, dado que se trata de un informe para el Sistema Nacional de Salud. El horizonte temporal elegido fue de 5 años, bajo la idea recogida en la literatura que indica que una intervención que tiene un coste inicial elevado se puede ver compensada con los ahorros a largo plazo en términos de recursos evitados. Se planeó realizar análisis de la incertidumbre mediante un análisis de sensibilidad determinístico sobre los valores de los parámetros introducidos en el modelo de análisis presupuestario para comprobar la variabilidad de los resultados.

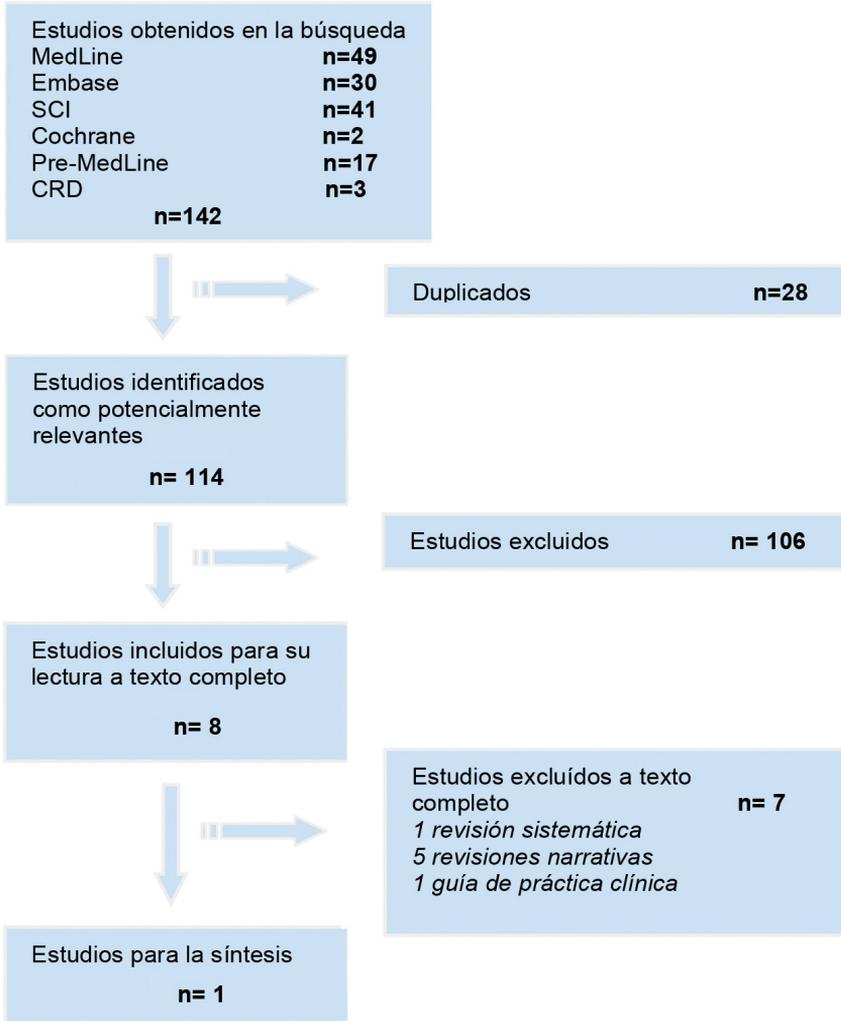
Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica sobre eficacia y seguridad

Se localizaron 142 referencias bibliográficas, de las cuales 28 fueron duplicados. Por tanto, 114 documentos se consideraron potencialmente relevantes para su lectura por título y resumen. Una vez se realizó esta lectura, se excluyeron 106 documentos, considerándose sólo 8 de ellos adecuados para su lectura a texto completo. De estos 8 documentos, sólo uno cumplió los criterios de inclusión planteados y dio respuesta a la pregunta de investigación desde el punto de vista de eficacia y seguridad, por lo que se utilizó como punto de partida para realizar el análisis económico que supondría la inclusión de la termoplastia bronquial en nuestro sistema sanitario. El motivo de exclusión de los 7 artículos incluidos tras su lectura a texto completo fue el tipo de estudio, al tratarse de revisiones narrativas^{8,17-20}, una guía de práctica clínica²¹ o ser una revisión sistemática que contenía los mismos estudios primarios²² que los incluidos en una revisión Cochrane²³. La Figura 1 muestra el diagrama de flujo de la selección de los estudios.

Adicionalmente, se comprobó mediante búsquedas específicas, la ausencia de ensayos clínicos con fecha de publicación posterior al documento localizado y tomado como punto de partida²³, con el objetivo de actualizar el metanálisis realizado por los autores y obtener mayor robustez en los resultados, sin embargo no se localizó ningún documento que cumpliera los criterios de inclusión propuestos. El resultado del metanálisis se adjunta en el Anexo 3.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios de eficacia y seguridad

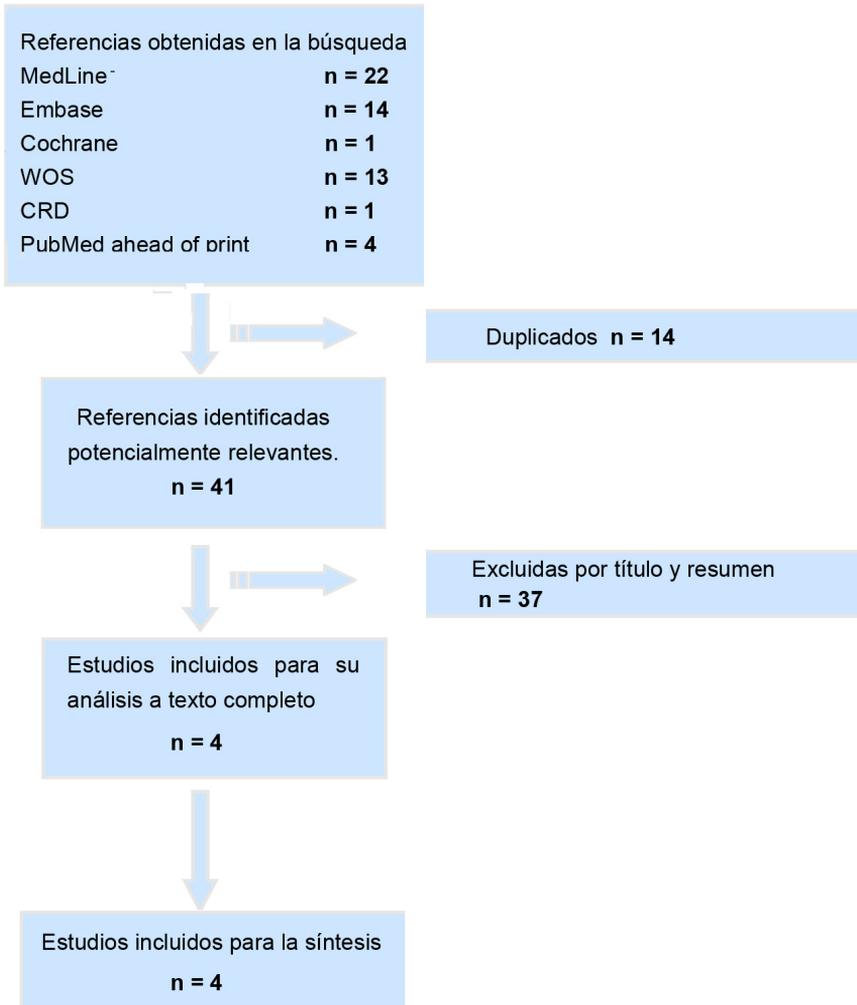


Resultados de la búsqueda bibliográfica sobre aspectos económicos

La búsqueda estructurada de estudios sobre aspectos económicos de la termoplastia bronquial en el tratamiento de pacientes asmáticos no controlados, de junio de 2015, localizó un total de 55 referencias, de las que 14 fueron eliminadas por encontrarse duplicadas. De las 41 referencias restan-

tes se procedió a seleccionar 4 por título y resumen, mientras que 37 fueron descartadas principalmente por no coincidir con los pacientes estudiados o no ser la intervención estudiada (ver diagrama de flujo, Figura 2). Finalmente, cuatro estudios fueron seleccionados a texto completo e incluidos, que fueron clasificados como tres análisis coste-utilidad y un análisis de impacto presupuestario (Figura 2).

Figura 2. Diagrama de flujo de la selección de estudios económicos



Descripción de los estudios incluidos

El único documento localizado e incluido para la valoración de eficacia y seguridad de la termoplastia fue una revisión sistemática²³. Esta revisión incluyó 3 documentos (ensayos clínicos) que comparaban la termoplastia bronquial frente a la atención habitual (AIR²⁴; RISA^{25,26}) y frente a un procedimiento de broncoscopia simulada (AIR²⁷), dicha revisión describe los tres ensayos clínicos de la siguiente forma:

- El AIR²⁴ (NCT00214526) reclutó a 112 participantes con asma de moderada a grave (predosis FEV₁: 65% del valor de referencia) que fueron tratados antes de la incorporación al estudio con corticosteroides inhalados de acción prolongada más agonistas β₂-adrenérgico (LABA) y en los que el control de los síntomas empeoró cuando el tratamiento con LABA fue retirado. Al inicio del estudio, las principales características de los participantes fueron equilibradas entre los grupos comparados.

El ensayo AIR asignó aleatoriamente a los participantes para recibir termoplastia bronquial más el tratamiento médico con corticoides inhalados y LABA (N = 56) o tratamiento médico solamente (grupo control; N = 56). Antes de que se proporcionara el tratamiento con la intervención de interés, los participantes recibieron la terapia de mantenimiento durante cuatro semanas, con corticosteroides inhalados, LABA en las dos primeras semanas y LABA durante dos semanas adicionales. La terapia de mantenimiento se reanudó durante el periodo de tratamiento. A los participantes asignados a termoplastia bronquial se les realizaron tres procedimientos de broncoscopia con tres semanas de diferencia al menos, y con el sistema Alair (*Asthmatx*). Los participantes fueron seguidos a las seis semanas y a los tres, seis y doce meses. Sus principales variables resultados fueron:

El resultado primario en el ensayo AIR fue la diferencia entre los grupos en el cambio de porcentaje de las exacerbaciones leves del asma entre la línea de base y el seguimiento. Los autores analizaron sólo las exacerbaciones anotadas en los registros diarios y que se produjeron durante el período de dos semanas de abstinencia de LABA, antes del tratamiento y luego a los tres, seis y doce meses. Por tanto, esta medida de resultado fue diferente de la de los otros dos estudios. Los resultados secundarios fueron los cambios en el FEM, el uso de medicación de rescate, el número de días libres de síntomas, comprobados a partir de una puntuación en síntomas y cambios en los cuestionarios ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) y AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*). Los eventos adversos se registraron a partir de

vistas telefónicas realizadas a los participantes que se recogieron en sus diarios y se clasificaron como respiratorios o no respiratorios.

Los participantes que completaron los 12 meses de seguimiento en este ensayo fueron invitados a participar en un estudio de extensión para evaluar la seguridad a largo plazo del procedimiento durante cinco años (NCT00448812).

- El ensayo RISA²⁵ (NCT00214539) reclutó a 34 participantes con asma sintomática, grave (predosis FEV₁: 74% del valor de referencia) que habían recibido una dosis de corticosteroide inhalado mayor de 750 µg por día de fluticasona o prednisolona oral. Después de la asignación aleatoria, las características de los participantes no estaban bien equilibradas, como por ejemplo la puntuación basal de los síntomas, que era más alta en los participantes asignados al grupo de termoplastia bronquial (5,6 ± 3,0 vs. 3,4 ± 1,8; valor de $p = 0,02$). Esta puntuación comprendía el registro diario de seis mediciones de síntomas de asma con una puntuación máxima de 18 puntos (las puntuaciones más bajas muestran un mejor control del asma).

El ensayo RISA también asignó al azar a los participantes para recibir termoplastia bronquial más el tratamiento médico con corticoides inhalados y LABA (N = 17) o tratamiento médico solo (n = 17). Antes del tratamiento con termoplastia bronquial, los participantes entraron en un periodo de pre-inclusión de dos semanas. Durante el período de tratamiento, a los participantes asignados a termoplastia bronquial se les sometió a tres procedimientos de broncoscopia realizadas con el sistema Alair con un intervalo de tres semanas. Durante estas fases iniciales, todos los participantes mantuvieron su medicación para el asma. Después de la recuperación, los participantes entraron en una fase estable con esteroides de 16 semanas (semana 6 a 22), seguido de una fase de retirada de esteroides de 14 semanas (semanas 22 a 36) y un período final de 16 semanas con una reducción del tratamiento con esteroides (semanas 36 a 52).

El ensayo RISA fue diseñado para evaluar la seguridad de la termoplastia bronquial, con los eventos adversos respiratorios por participante como resultado primario de interés. Aunque la publicación principal del ensayo²⁵ no especificó los resultados primarios o secundarios, el protocolo del ensayo propuso los siguientes resultados secundarios: uso de medicamentos de mantenimiento, uso de medicamentos de rescate, puntuación de síntomas de asma, días libres de síntomas, pre y post-broncodilatador FEV₁ y puntuaciones en los cuestionarios ACQ y AQLQ.

- El ensayo AIR2²⁷ (NCT00231114) asignó aleatoriamente a 288 participantes con asma sintomática, persistente (predosis FEV₁: 78% del valor de referencia), tratados con dosis altas de corticoides inhalados más LABA. Las características basales fueron similares en ambos grupos en este estudio.

En ensayo AIR2 asignó en una proporción de 2: 1 a los participantes a recibir termoplastia bronquial (N = 190) o una intervención simulada (N = 98) para asegurar el cegamiento de los participantes y de los evaluadores. Ambos grupos de participantes continuaron con su tratamiento médico convencional con corticoides inhalados y LABA. Al igual que en los otros ensayos incluidos, los participantes se sometieron a tres procedimientos de broncoscopia realizadas con el sistema Alair a intervalos de tres semanas. Los participantes en el grupo de control se sometieron a tres bronoscopias simuladas en los mismos intervalos de tiempo que los tratados con termoplastia bronquial. Después de la última broncoscopia, los participantes fueron evaluados tras seis semanas después del último procedimiento, que se definió como el final del período de tratamiento. El período post-tratamiento se extendió de las 6 a las 52 semanas después del último procedimiento, con la finalización de las evaluaciones a los tres, seis, nueve y doce meses.

Sus principales variables de resultados fueron las siguientes:

El ensayo AIR2²⁷ fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del procedimiento y estableció como el resultado primario de interés, la diferencia entre los grupos de estudio, atendiendo al cambio en las puntuaciones del cuestionario AQLQ desde la línea de base. Los resultados secundarios incluyeron cambios en las puntuaciones del cuestionario ACQ, días libres de síntomas, días con necesidad de medicación de rescate y función pulmonar (FEV₁ y FEM). Estos resultados se recogieron en diarios electrónicos. En este ensayo se utilizó un enfoque bayesiano para el análisis de sus resultados y estableció un objetivo de probabilidad del 96,4% para el resultado primario (cambios en las puntuaciones del cuestionario AQLQ) y del 95% para el resto de resultados.

Evaluación de la calidad

La revisión localizada²³ presento una calidad alta, cumpliendo todos los ítems de la herramienta AMSTAR¹³. En el estudio se proporcionó un diseño a priori y se realizó la selección de estudios y extracción de datos por duplicado y una búsqueda exhaustiva de la literatura, de forma manual en revistas y reuniones científicas. Se facilitó un listado de estudios incluidos y excluidos. De los estudios incluidos se identificaron las características de los mismos, su calidad científica fue valorada y documentada, de tal forma que se incluyó apropiadamente para formular las conclusiones. Se realizó

metanálisis, de forma adecuada y, aunque no se exploró la probabilidad de sesgo de publicación, sí se consideró para su futura actualización. Por último, se manifestaron posibles conflictos de intereses.

Las herramientas y la evaluación de la calidad se adjuntan en el Anexo 2.

Con respecto a la calidad de los estudios sobre aspectos económicos de la termoplastia bronquial, el análisis coste-utilidad de Cangelosi *et al.*²⁸ puede considerarse de buena calidad, según la valoración realizada utilizando la lista de comprobación para valorar evaluaciones económicas propuesta por Drummond *et al.*¹⁴ que se aporta cumplimentada en el Anexo 2, si bien ha de considerarse que se trata de un trabajo financiado y elaborado en parte por empleados una empresa comercializadora de la tecnología. La valoración de los trabajos de Koh *et al.*²⁹ y de Cox *et al.*³⁰ no pudo realizarse de forma completa al tratarse de publicaciones provenientes de actas o resúmenes publicadas de congresos, lo que no permitió conocer con detalles algunos aspectos de la metodología ambos trabajos, indicándose como “no descrito” en las correspondientes columnas de tabla del Anexo 2. En concreto destacamos que no pudo valorarse si en los trabajos se realizó un análisis de forma independiente de los recursos y costes, si utilizaron tasa de descuento y las fuentes concretas de eficacia utilizada.

La calidad del análisis de impacto presupuestario de Menzella *et al.*³¹ se consideró alta según la valoración positiva a las respuestas basadas en el cuestionario *ad hoc* creado a partir de los principios de buenas prácticas de ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research*) y que también se encuentra en el Anexo 2.

Resultados eficacia, seguridad

Resultados Eficacia

A continuación se detallan cada una de las variables incluidas en la revisión realizada por Torrego *et al.*²³ y que se tomaron como punto de partida para realizar el análisis económico que valora los costes de su incorporación al esquema terapéutico actual. Además se incluyó en el Anexo 3, un resumen del metanálisis realizado en esta revisión

Calidad de vida relacionada con la salud

En dicha revisión sistemática²³ los autores realizaron un metanálisis que mostró un aumento clínicamente pequeño aunque estadísticamente significativo en las puntuaciones del cuestionario *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ)³² a los 12 meses de seguimiento entre los participantes que recibieron la termoplastia bronquial.

Así mismo, se señala que los resultados del ensayo AIR2 sugieren un efecto placebo importante en los estudios con una intervención simulada. El seguimiento a los 12 meses del ensayo AIR2 (el único que tuvo grupo control con broncoscopia simulada) mostró cambios similares en los resultados del AQLQ tanto para los participantes que recibieron la termoplastia bronquial (de $4,30 \pm 1,17$ a $5,66 \pm 1,06$) como para los participantes tratados con broncoscopias simuladas (desde $4,32 \pm 1,21$ a $5,48 \pm 1,15$).

La revisión incluye resultados del ensayo AIR, que no tuvo grupo control con broncoscopia simulada. Este estudio mostró diferencias entre grupos de 0,46 puntos a los 12 meses de seguimiento, en las puntuaciones AQLQ, considerándose como umbral de relevancia clínica, un cambio en la puntuación de 0,5 puntos.

Por último, del ensayo RISA incluido en esta misma revisión, no informó de los resultados finales de las medidas de la calidad de vida aunque el ensayo sí mostró una mejora estadísticamente significativa de los participantes que recibieron la termoplastia bronquial. Los datos del ensayo aportaron que la mejora desde el inicio del estudio, en las puntuaciones de AQLQ fue mayor en el grupo de termoplastia bronquial ($1,21 \pm 1,05$) que en el grupo control ($0,15 \pm 0,75$).

Control del asma

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el control sintomático, medido mediante el *Asthma Control Questionnaire* (ACQ)³³. A los 12 meses, el único estudio que registró una reducción significativa en las puntuaciones de los participantes que recibieron la termoplastia bronquial (de $2,50 \pm 0,92$ a $1,32 \pm 0,85$) en comparación con la reducción entre los participantes del grupo control (de $2,16 \pm 0,86$ a $1,69 \pm 0,99$) la presentaron independientemente del grupo asignado. Considerándose como umbral de relevancia clínica, un cambio en la puntuación de 0,5 puntos.

Número de exacerbaciones

El porcentaje de exacerbaciones graves por paciente y año fue significativamente menor en todos los participantes que recibieron la termoplastia bronquial a los 12 meses de seguimiento²³.

Concretamente el estudio AIR2 presentó $0,48 \pm 0,067$ vs. $0,70 \pm 0,122$ exacerbaciones por paciente/año, respectivamente. En el grupo de termoplastia bronquial, una proporción considerablemente inferior de participantes experimentó exacerbaciones graves en comparación con los controles, 26,3% de los participantes (50 / 190) vs. 39,8% (39 / 98), respectivamente.

En el ensayo AIR se incluyó información del número de exacerbaciones leves por participante/semana, aunque las exacerbaciones se contaron

sólo a partir de períodos de dos semanas en las que LABA fue retirado de ambos grupos a los tres, seis y doce meses. El cambio en la frecuencia media de exacerbaciones por participante/semana fue diferente y estadísticamente significativo entre los grupos a los 12 meses de seguimiento (termoplastia bronquial $-0,16 \pm 0,37$ vs. $0,04 \pm 0,29$ del control). Los participantes del grupo de termoplastia bronquial, mostraron una disminución de $0,35 \pm 0,32$ exacerbaciones por paciente/semana al inicio del estudio a $0,18 \pm 0,31$ exacerbaciones por paciente/semana a los 12 meses de seguimiento, en comparación con un aumento en el grupo de control al inicio del estudio de $0,28 \pm 0,31$ exacerbaciones por paciente/semana a $0,31 \pm 0,46$ exacerbaciones por participante/semana a los 12 meses de seguimiento. Esta diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa a los 3 meses (información no detallada en el estudio original). No se registraron diferencias estadísticamente significativas en el número de exacerbaciones graves por paciente y semana, ambos grupos presentaron la siguiente disminución a los 12 meses: situación basal de los pacientes con termoplastia bronquial $0,07 \pm 0,18$ vs. $0,09 \pm 0,31$ de grupo control, y a los 12 meses el grupo tratado con termoplastia presentó $0,01 \pm 0,08$ vs. $0,06 \pm 0,24$ en el grupo control.

Pruebas de la función pulmonar

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el FEV₁ entre los grupos después de un año de seguimiento.

En el ensayo AIR, los pacientes tratados con termoplastia bronquial experimentaron una mejora significativa respecto al valor basal en el flujo espiratorio máximo (FEM) matutino al año de seguimiento ($369,4 \pm 97,9$ a $397,4 \pm 100,7$ litros / minuto) en comparación con el grupo control ($394,0 \pm 98,2$ a $395,4 \pm 88,6$ litros / minuto), aunque terminaron de forma muy similar. No se localizaron diferencias estadísticamente significativas en el FEV₁ pre-broncodilatador (% predicho) entre ambos grupos.

El ensayo AIR y AIR2 no encontraron diferencias estadísticas en el FEM matutino ni en las mejoras del FEV₁ cuando se comparó tras un año de seguimiento.

Corticoides

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes tratados con corticoides orales, a las 52 semanas de seguimiento.

El porcentaje medio de reducción en las dosis de esteroides no fue estadísticamente significativo entre los pacientes tratados con termoplastia y el grupo control ($63,5 \pm 45,4\%$ vs. $26,21 \pm 40,7\%$); que tampoco fue significativo para los corticosteroides inhalados ($28,6 \pm 30,4\%$ vs. $20,0 \pm 32,9\%$, respectivamente).

Medicación de rescate

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con termoplastia bronquial y los pacientes incluidos en el grupo control, en relación con la reducción del uso de medicación de rescate (inhalación, nebulización o “*puff*”) a los 12 meses.

Los pacientes tratados con termoplastia bronquial redujeron sus dosis de broncodilatadores de acción corta de $19,8 \pm 17,2$ inhalaciones/semana al inicio del estudio a $10,9 \pm 15,0$ inhalaciones/semana a los 12 meses, en comparación con la reducción de la dosis, en el grupo de control de disminuyó de $16,0 \pm 18,8$ inhalaciones/semana al inicio, a $14,8 \pm 21,2$ inhalaciones/semana a los 12 meses de seguimiento (según datos del ensayo AIR).

La necesidad de medicación de rescate también se redujo significativamente entre los participantes del ensayo RISA. La reducción de la dosis/semana de broncodilatadores de acción corta fue mayor entre los participantes del grupo de termoplastia bronquial en la fase estable de corticoides ($26,6 \pm 40,1$ inhalaciones menos/semana vs. $1,5 \pm 11,7$ inhalaciones menos / semana) y en la evaluación final después de 52 semanas de seguimiento ($25,6 \pm 31,2$ inhalaciones menos/semana vs. $6,1 \pm 12,4$ inhalaciones menos/semana).

Tras un año de seguimiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados (termoplastia bronquial: de $13,4 \pm 19,17$ inhalaciones/semana a $7,4 \pm 15,01$ inhalaciones/semana vs. grupo simulado: de $11,8 \pm 11,24$ inhalaciones / semana a $7,5 \pm 12,60$ inhalaciones/semana), ni tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de días que se utilizó medicación de rescate (ensayo AIR2).

Días libres de síntomas de asma

Los participantes que recibieron tratamiento con termoplastia bronquial experimentaron un aumento significativo en los días libres de síntomas, en comparación con los participantes que recibieron tratamiento farmacológico ($41\% \pm 40\%$ a los 12 meses de seguimiento). Para los participantes del grupo de control, este aumento fue inferior, del $17\% \pm 40\%$.

Días perdidos de trabajo o de otras actividades

Los autores de la revisión señalaron que como consecuencia de la disminución de las exacerbaciones graves sufridas por los pacientes en el grupo tratado con termoplastia bronquial, se observó una reducción del número de días de trabajo perdidos o de otras actividades, en comparación con los pacientes que recibieron la intervención simulada ($1,32 \pm 0,36$ días/año vs. $3,92 \pm 1,55$ días/año).

Resultados seguridad

Los pacientes de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática que fueron tratados con termoplastia bronquial, presentaron un mayor número de eventos adversos. A corto plazo, fueron principalmente leves (69%) y moderados (33%), al compararlos con los participantes del grupo control, según datos del estudio AIR, incluido en la revisión de Torrego *et al.*²³

El número de pacientes que presentaron eventos adversos osciló entre los 3 estudios primarios incluidos en la revisión antes citada. Así el ensayo AIR presentó 407 eventos en el grupo tratado con termoplastia *vs.* 106 en el grupo control, siendo los más comunes la disnea, las sibilancias y la tos.

En el estudio RISA se registraron 136 participantes con eventos adversos en el grupo tratado con termoplastia, frente a los 57 pacientes tratados con tratamiento farmacológico. La mayoría de los eventos adversos (sibilancias, tos y dolor torácico) fueron leves (49%) o moderados (41%).

Del mismo modo se informaron más casos de eventos adversos leves a moderados (sibilancias, tos y dolor torácico) durante el estudio AIR2, en el grupo de pacientes tratados con termoplastia bronquial, frente a los que recibieron el procedimiento simulado (85% *vs.* 76%). Así mismo el grupo de pacientes tratados con termoplastia en este estudio mostraron combinación de varios síntomas asmáticos (52 *vs.* 39).

Los eventos adversos ocurrieron dentro del día siguiente a la broncoscopia y se resolvieron en un plazo de siete días.

En el período post-tratamiento, la tasa de eventos adversos fue similar entre los grupos (control y tratamiento). Presentando, además en el estudio AIR similares tasas de eventos adversos a los dos y tres años de seguimiento.

En relación con los eventos adversos graves, señalar que hubo un aumento significativo en el riesgo de hospitalización, debido a problemas respiratorios, entre los participantes tratados con termoplastia durante el período de tratamiento. Por este motivo, el 6% participantes tratados con termoplastia bronquial requirieron hospitalización (IC del 95% = 1 a 21). Después del período de tratamiento, el riesgo de hospitalización fue similar entre los grupos (RR = 1,12; IC del 95% = 0,44 a 2,85), según datos incluidos en la revisión sobre el ensayo AIR. A los dos o tres años de seguimiento, precisaron más hospitalización por síntomas respiratorios los pacientes que habían recibido termoplastia bronquial que los del grupo de control, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

A los cinco años de seguimiento, el número de participantes que requirieron hospitalización y el número de hospitalizaciones por un evento adverso respiratorio no empeoró en comparación con los primeros 12 meses, según señalan los autores.

En el ensayo RISA, no se registraron diferencias en cuanto al número de hospitalizaciones durante el período de seguimiento.

En el ensayo AIR2, en el período post-tratamiento, cinco participantes del grupo de termoplastia tuvieron seis hospitalizaciones en comparación con las 12 hospitalizaciones de cuatro participantes que recibieron broncoscopias simuladas por síntomas como hemoptisis, infección respiratoria, empeoramiento del asma y atelectasias. Sin embargo, el porcentaje de visitas al servicio de urgencias fue significativo y marcadamente superior entre los participantes del grupo de tratamiento simulado (0,43 visitas/año vs. 0,07 visitas/año). Durante el período de estudio, la proporción de participantes con alguna visita relacionada con patologías de vías respiratorias, al servicio de urgencias, fue del 15,3% de los que recibieron tratamiento simulado y del 8,4% de los tratados con termoplastia, lo que representa una reducción absoluta del 7%.

No se registró ninguna muerte, en el periodo de estudio.

Resultados económicos

El trabajo de Koh *et al.*²⁹ presentaba un análisis coste-utilidad basado en un modelo de Markov con tres estados de salud, que comparaba el tratamiento de pacientes con asma grave con y sin termoplastia bronquial. Utilizaba la perspectiva social, incluyendo los costes de tratamiento, complicaciones, posibles hospitalizaciones posteriores, así como los costes por absentismo laboral. Se realizó análisis de sensibilidad probabilístico. El horizonte temporal del modelo fue de 10 años y el coste medio por paciente con termoplastia bronquial fue de 44.700\$ (25.690 €) y 23.400\$ (13.448 €) sin termoplastia. Los resultados del modelo fueron de 6,28 AVAC por paciente con termoplastia y 5,28 AVAC sin termoplastia bronquial. Las fuentes de eficacia utilizadas no se especifican, únicamente se indica que son de literatura publicada. No se aportaba la tasa de descuento utilizada. La ratio coste-utilidad incremental resultante fue de 21.470\$ (12.339 €) por AVAC ganado al usar termoplastia bronquial frente a no usarla, por tanto los autores afirmaron que con una disponibilidad a pagar de 50.000\$ por AVAC, el uso de termoplastia bronquial puede considerarse una intervención eficiente frente a no usarla, siendo los resultados robustos en los análisis de sensibilidad probabilísticos realizados.

Cox *et al.*³⁰ realizaron un análisis coste-utilidad, desde la perspectiva del pagador, de añadir la termoplastia bronquial al tratamiento habitual para los pacientes con asma grave persistente, pobremente controlado. Plantearon un modelo de Markov con un horizonte temporal de 5 años donde examinaron los costes y consecuencias en términos de calidad de vida (AVAC). Las fuentes de eficacia utilizadas se dice que son ensayos clínicos y datos publicados aunque no se especifican. No se indica la tasa de descuento utilizada en el modelo a pesar de que el modelo es a cinco años como se ha indicado antes.

Los autores aportaron un coste de 5.495\$ por AVAC mostrando también en los análisis de sensibilidad que en un 22% de simulaciones la termoplastia bronquial ahorra costes e incrementa la calidad de vida medida en AVAC.

Ambos trabajos resumidos, presentan información muy limitada, pues se trata de resúmenes de congresos, aunque se han considerado relevantes para su inclusión y aportan información dada la escasez de literatura existente al respecto.

El tercer trabajo incluido, Cangelosi *et al.*²⁸ los autores presentaron un análisis coste-utilidad del uso de la termoplastia bronquial para pacientes con asma grave persistente, pobremente controlado, con un horizonte temporal también de cinco años como en el trabajo de Cox *et al.*³⁰ Utilizaron un modelo de Markov con cinco estados de salud: el paciente parte de un estado de asma crónico y puede tras la exacerbación tener que ir a urgencias, a la consulta médica o ser hospitalizado. Desde cualquier estado de salud puede pasar al estado muerte, basándose en la mortalidad por exacerbación que requiere hospitalización del 1,1% y en la mortalidad por todas las demás causas derivadas tasas de mortalidad específica por edad. Los ciclos utilizados fueron de dos semanas, por los que cada dos semanas el modelo calcula los costes y calidad de vida experimentados por la cohorte de pacientes en función del estado de salud en el que se encuentran. El modelo estima los costes y la calidad de vida del tratamiento con termoplastia bronquial añadido al cuidado estándar frente al cuidado estándar. La definición de cuidado estándar aportada era de tratamiento con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada, con medicación de control cuando es necesaria.

La calidad de vida en los cinco años incrementó en 0,18 AVAC al utilizar la termoplastia bronquial (de 2,96 AVAC a 3,14 AVAC), principalmente según los autores por la disminución de las exacerbaciones al ser tratados con la intervención estudiada (que se basaban en la aplicación de los riesgos relativos del ensayo AIR2). La termoplastia suponía un incremento de costes de 960\$. La ratio coste-utilidad estimada fue de 5.495\$ por AVAC y en un 22% de las iteraciones de los análisis de sensibilidad realizados, la intervención conseguía reducir costes e incrementar la calidad de vida, es decir, resultaba dominante frente al tratamiento farmacológico habitual.

Los autores concluyeron que la termoplastia bronquial es una intervención eficiente en el tratamiento de los pacientes con asma grave persistente.

Resumimos en la Tabla 1 las características descriptivas más relevantes de las tres evaluaciones económicas completas incluidas en la presente revisión con información sobre el país de realización del estudio, la perspectiva utilizada, la moneda y año consideradas, la población y el horizonte temporal.

Tabla 1. Características descriptivas más relevantes de las evaluaciones económicas incluidas.						
Referencia Tipo estudio	País Perspectiva	Moneda, año	Población Horizonte temporal	Tipo modelo Tasa descuento	Alternativas comparadas	Fuente de datos eficacia
Koh et al. 2015 ²⁹ , ACU	Singapur Social	Dólar, ND.	5 años	Markov ND	Tratamiento con y sin TB	Literatura no especificada
Cox et al. 2015 ³⁰ , ACU	Estados Unidos Pagador	Dólar, ND.	10 años	Markov ND	TB frente a cuidado estándar	Ensayos clínicos no especificados
Cangelosi et al. 2015 ²⁸ , ACU	Estados Unidos Pagador	Dólar, 2013	Cohorte hipotética 5 años	Markov 3% costes y efectos	TB frente a cuidado estándar	Ensayo AIR2 Estudios TENOR

AIR2: Trabajo publicado por Castro et al. 2010²⁷. ACU: análisis coste-utilidad. ND: No descrito. TB: Termoplastia Bronquial.; TENOR: *The Epidemiological and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens* (Miller et al. 2006²⁴)

Observamos por tanto, que los tres análisis son similares, basados en modelos de Markov con un horizonte temporal amplio para medir consecuencias a medio y largo plazo, bajo la hipótesis de recoger los ahorros que pueden conseguirse en las consultas, urgencias y hospitalizaciones evitadas en esos años. Las ratios de coste-utilidad encontradas fueron relativamente bajas respecto a los umbrales habitualmente utilizados de coste por AVAC (50.000 dólares).

El último trabajo sobre aspectos económicos incluido, publicado por Menzella *et al.*³¹ se trata de un estudio diferente, un análisis de impacto presupuestario de la introducción de la termoplastia bronquial para el tratamiento del asma grave en la región de la Emilia Romana. Este estudio partía de dos escenarios de utilización, el primero donde un 80% de los asmáticos graves son tratados con tratamiento habitual y un 20% se tratan con omalizumab y el segundo escenario donde un 76% de los asmáticos graves son tratados con tratamiento farmacológico habitual, un 16,88 con omalizumab y el 7,12% con termoplastia bronquial. Los autores partían de una población total de 4.341.240 habitantes, con 3.652.556 adultos, una tasa de adultos con asma del 6%, de ellos el 15% con asma grave y entre los pacientes con asma grave un 55,2% de asma no controlado, siendo por tanto el número de pacientes susceptibles de recibir algunas de las tres intervenciones de 18.146 pacientes para ambos escenarios.

Los costes de tratamiento considerado fueron de 2.087€ para el cuidado estándar, 15.150€ para los pacientes tratados con omalizumab y 6.550€ para el procedimiento de termoplastia bronquial, a lo que se añaden las consultas médicas de especialista, las urgencias y las hospitalizaciones en cada caso.

Los resultados se presentan en coste por paciente y año, coste acumulado por paciente y año y la estimación de impacto presupuestario total para la región estudiada. Estos costes están basados en la aplicación de un coste unitario para cada recurso que consumiría el paciente en cuanto a medicación de mantenimiento, consultas médicas programadas o no programadas, hospitalizaciones y consultas de urgencia, basándose en datos de la literatura, siendo distinta la utilización de los recursos según la opción de tratamiento. La estimación del coste del tratamiento con termoplastia bronquial se realizó con un enfoque de microcostes y un valor fijo de 3 sesiones por paciente realizadas el primer año. Para el coste de la opción de tratamiento farmacológico se basaron en la dosis media diaria y los precios de venta de los fármacos asumiendo un 75% de pacientes con una inyección y un 25% con dos inyecciones mensuales.

Los resultados de coste por paciente para cada uno de los cinco años analizados se presentan en la Tabla 2, donde puede observarse que el total para el año 1, con la opción de termoplastia bronquial es mucho más elevado que con las opciones de tratamiento farmacológico habitual y omalizumab,

aunque desde el año 2 al año 5, el total de coste por paciente tratado es siempre inferior con termoplastia bronquial, hasta tal punto que, si se analizan las cifras acumuladas, como se presenta en la Tabla 3, el coste acumulado por paciente tratado ya para el segundo año es inferior al de la utilización de omalizumab. En el quinto año el total acumulado asciende a 29.999 euros por paciente con termoplastia bronquial frente a un coste total acumulado por paciente de 85.000 euros con omalizumab.

Una vez que estos datos de coste por paciente fueron aplicados a la población objeto de estudio por parte de los autores del trabajo las cifras de impacto presupuestario que presentaron para tratar a un total de 1.292 pacientes con termoplastia bronquial requeriría de 17,7 millones de euros más que sin termoplastia bronquial el primer año, aunque este coste se vería compensado por los eventos adversos evitados sucesivamente, de hecho, el uso de termoplastia bronquial produciría ahorros de 1 millón de euros aproximadamente tras el tercer año de uso, llegando según los cálculos a 10,5 millones de euros en el cuarto y hasta 19,9 millones de euros tras los cinco años analizados (ver Tabla 4).

Aunque este trabajo consideró pacientes susceptibles de tratamiento a aquellos con asma grave no alérgico que no respondieron a la terapia con omalizumab, la termoplastia bronquial podría aplicarse directamente a pacientes que no están adecuadamente controlados con el cuidado estándar sin utilizar primero omalizumab, de hecho, una pequeña tasa de pacientes puede considerarse que pasarían directamente de cuidado estándar a tratarse con termoplastia bronquial por ser pacientes con alguna contraindicación frente a dicho anticuerpo monoclonal, además de los derivados por los especialistas directamente basados en las preferencias de los pacientes. Esto último incrementaría los ahorros para el sistema de salud de forma importante. Los autores mantienen que omalizumab y la termoplastia bronquial son terapias complementarias para el tratamiento del asma grave. Finalmente, concluyeron que a pesar del coste inicial que supone la termoplastia bronquial, deben considerarse los ahorros futuros en pocos años que pueden conseguirse gracias a la utilización de termoplastia bronquial para los sistemas de salud.

Tabla 2. Resultados de coste por paciente en euros según tratamiento de Menzela et al. 2014

	Año 1			Año 2			Año 3			Año 4			Año 5		
	TB	TFH	OM	TB	TFH	OM	TB	TFH	OM	TB	TFH	OM	TB	TFH	OM
Intervención	19.650	0	15.150	0	0	15.150	0	0	15.150	0	0	15.150	0	0	15.150
Medicación	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153
Consultas	452	464	263	355	464	263	355	464	263	355	464	263	355	464	263
Urgencias	60	198	79	33	198	79	33	198	79	33	198	79	33	198	79
Hospitalizaciones	1.497	993	485	256	993	485	256	993	485	256	993	485	256	993	485
TOTAL	22.812	2.807	17.130	1.797	2.807	17.130									

Cifras en euros. TFH: tratamiento farmacológico habitual. TB: termoplastia bronquial. OM: omalizumab

Tabla 3. Coste acumulado por paciente en euros según tratamiento de Menzela et al. 2014

	Año 1			Año 2			Año 3			Año 4			Año 5		
	TB	TFH	OM	TB	TFH	OM	TB	TFH	OM	TB	TFH	OM	TB	TFH	OM
Intervención TB	19.650	0	0	19.650	0	0	19.650	0	0	19.650	0	0	19.650	0	0
Intervención OM	0	0	15.150	0	0	30.299	0	0	45.449	0	0	60.599	0	0	75.749
Medicación	1.153	1.153	1.153	2.306	2.306	2.306	3.459	3.459	3.459	4.612	4.612	4.612	5.765	5.765	5.765
Consultas	452	464	263	807	927	527	1.161	1.391	790	1.516	1.854	1.053	1.871	2.318	1.317
Urgencias	60	198	79	93	396	157	126	594	236	159	792	315	192	990	393
Hospitalizaciones	1.497	993	485	1.753	1.985	971	2.009	2.978	1.456	2.265	3.971	1.942	2.521	4.963	2.427
TOTAL	22.812	2.807	17.130	24.609	5.615	34.260	26.3406	8.422	51.390	28.203	11.209	68.520	29.999	14.037	85.651

Cifras en euros. TFH: tratamiento farmacológico habitual. TB: termoplastia bronquial. OM: omalizumab

Tabla 4. Impacto presupuestario, coste total acumulado en euros de Menzela et al. 2014

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Sin termoplastia	102.921.864	205.843.728	308.765.592	411.687.456	514.609.321
Con termoplastia	120.658.695	214.166.139	307.673.583	401.181.028	494.688.472
Impacto	17.736.831	8.322.411	-1.092.009	-10.506.428	-19.920.849

Resultados del análisis económico de novo

Para el análisis económico, como se indicó en la metodología, se optó por desarrollar un análisis de impacto presupuestario. Se ha partido de la población en España que según los datos del Instituto Nacional de Estadística para 2015 es de 46.439.864 personas, siendo la cifra de mayores de 18 años de 38.094.051 personas.

Aunque las cifras sobre asma ofrecen cierta variabilidad entre regiones, se estima que la prevalencia de asma se encuentra en torno a un 5% de la población adulta en España, la mayoría de los mismos padecen asma leve o moderado que se pueden controlar y aproximadamente un 10% presenta asma grave y requieren tratamiento a largo plazo. Entre las personas con asma grave se estima que hasta el 62,1% está mal controlado³⁵, por tanto la cifra de partida de pacientes adultos con asma severo mal controlado en España que requieren tratamiento utilizada en este informe es de 118.282 personas (Tabla 5).

Tabla 5. Datos básicos poblacionales

	España	
Población total	INE	46.439.864
Población adulta	INE	38.094.051
Asma adulto	5%*	1.904.703
Asma grave	10%*	190.470
Mal controlado	62,1%*	118.282
Hospitalización	CMBD	25.758

*Datos de Vennera et al. 2014³⁵

Al igual en el trabajo de Menzella et al.³¹ para Italia, se han planteado dos escenarios para evaluar el impacto presupuestario de la introducción de la termoplastia bronquial. En el escenario inicial los pacientes son tratados con cuidado estándar o con omalizumab mientras que en el escenario final, con

la opción de tratamiento de termoplastia bronquial, los pacientes pueden recibir una de las tres alternativas terapéuticas.

Utilizando la terminología propuesta por Sullivan *et al.*¹⁶ para los análisis de impacto presupuestario, la población enferma a considerar sería de 118.282. La población objetivo sin embargo, serían los pacientes adultos que padeciendo asma grave mal controlado, requirieron hospitalización. La estimación de esta cifra se realizó mediante una consulta realizada para obtener la información del Conjunto Mínimo de Datos al alta (CMBD) en agosto de 2014 al Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Se consultaron una selección de códigos CIE-9 MC relacionados con asma (493.00, 493.12, 493.22 y 493.92) disponibles para el ámbito nacional, en cada uno de los 14 campos diagnósticos que ofrece esta base de datos y del último año. Los datos fueron filtrados para seleccionar únicamente los mayores de 18 años y para evitar duplicados. Una vez procesados, el total de pacientes para España obtenido fue de 25.758 casos, siendo por tanto esa cifra la población objetivo.

Los supuestos de las alternativas de tratamiento utilizados en el presente análisis serán los mismos que el trabajo citado de Menzella *et al.*³¹, es decir: en el escenario inicial un 80% recibe tratamiento habitual (corticoides inhalados y fármacos de acción prolongada agonistas- β) y el 20% restante omalizumab, mientras que en el escenario 2, con la introducción de termoplastia se supone que reciben cuidado estándar un 76%, un 16,88% omalizumab y un 7,12% son tratados con termoplastia (Tabla 6). La utilización del supuesto inicial de un primer escenario sin termoplastia está justificada, no sólo para estimar el impacto económico de la introducción de la tecnología, sino también porque tras la consulta realizada para obtener datos del CMBD indicaron que la utilización en España era aún testimonial con 20 procedimientos de termoplastia bronquial broncoscópica, ablación del músculo liso de vía respiratoria (código de procedimiento en la CIE-9 MC 32.27) correspondientes únicamente a 9 pacientes. En esta misma consulta se indicó que el Grupo de Diagnóstico Relacionado (GRD) aplicado a la termoplastia bronquial es el número 75 que se corresponde a un coste de 7.433,65 euros para cada procedimiento realizado.

Tabla 6. Población objetivo y alternativas terapéuticas

Tratamiento	Supuesto escenario 1	Población	Supuesto escenario 2	Población
Termoplastia	-	0	7,12%	1.834
Tratamiento habitual	80%	20.606	76%	19.576
Omalizumab	20%	5.152	16,88%	4.348
Total	100%	25.758	100%	25.758

Debe tenerse en consideración que cada paciente tratado con termoplastia bronquial recibe normalmente 3 intervenciones, por lo que el coste por paciente tratado es de 22.300,95 euros que para el total de 1.834 pacientes (7,12% de los pacientes con asma grave mal controlado que requirieron hospitalización) ascendería a una cifra de 40.899.264,35 millones de euros.

Discusión

La termoplastia bronquial es un tratamiento complementario para pacientes con asma grave que no pueden controlar adecuadamente su enfermedad con los tratamientos farmacológicos convencionales. Este informe ha localizado una revisión sistemática de muy buena calidad metodológica y bajo riesgo de sesgos que respondía a la pregunta de investigación planteada y con fecha de publicación reciente, por lo que se consideró adecuado incluir sus resultados en la síntesis de este documento y utilizar sus datos de eficacia y seguridad en el análisis económico, teniendo como escenario la inclusión de la termoplastia como último escalón terapéutico, en aquellos pacientes con mal control de síntomas y no candidatos a omalizumab o resistente al mismo.

Los resultados obtenidos sobre el efecto de la termoplastia bronquial muestran que el impacto en la calidad de vida observado fue beneficioso, aunque modesto en comparación a placebo (ensayo clínico AIR2), alcanzando la relevancia clínica ($>0,5$ puntos del AQLQ) en el 79% de los pacientes tratados, mostrándose variabilidad en la respuesta entre pacientes²⁷. La mejora más significativa obtenida con el tratamiento mediante termoplastia es una reducción de exacerbaciones, que parece mantenerse a los 5 años. Sin embargo, en relación con la necesidad de medicación de rescate y corticoides, no parece haber diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a los días libres de asma, presentaron una reducción estadísticamente significativa, así como los días perdidos de trabajo u otras actividades aunque con valor escaso.

Los resultados obtenidos en relación con la reducción de las exacerbaciones parecen mantenerse a 5 años³⁶.

En relación con la seguridad, se ha observado un mayor número de eventos adversos en los pacientes tratados con termoplastia, en su mayoría leves y moderados y limitados en el tiempo a una semana. Entre los eventos adversos graves estuvo el aumento de hospitalizaciones debido a problemas respiratorios durante el periodo tratamiento. Tras el periodo tratamiento, a los dos, tres años y cinco años de seguimiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas o no se registraron eventos adversos graves³⁷.

Como principales limitaciones de los estudios hay que destacar que presentaron un seguimiento de los pacientes sólo a corto/medio plazo, siendo este punto de especial relevancia por tratarse de pacientes con una esperanza de vida larga. Como limitación importante habría que destacar también la ausencia de identificación clara del fenotipo que podría beneficiarse de la escasa mejoría obtenida.

Algunos autores coinciden en mostrar cautela ante los resultados obtenidos, señalando las limitaciones que sustentan la utilización de la termoplastia en pacientes con asma, entre ellos Iyer *et al.*⁸, han señalado que la evidencia actual presenta controversias basadas en que los resultados que la FDA⁷ utilizó para aprobar el uso de la termoplastia (hospitalizaciones, visitas a urgencias, exacerbaciones graves y tiempo de trabajo perdidos) no fueron parte del análisis estadístico planeado como objetivos primarios o secundarios. De hecho, las exacerbaciones frecuentes y las hospitalizaciones (tres o más por año) fueron un criterio de exclusión explícita en el ensayo AIR2. Además los cambios observados en la AQLQ fueron significativamente inferiores al mínimo con relevancia clínica (0.5). Estos autores identifican como sesgos y limitaciones relevantes detectados en este estudio AIR2, el sesgo de notificación y uso estadístico inadecuado de múltiples pruebas sin ajustes.

Estos autores señalan además que la comercialización actual de termoplastia destaca su uso para pacientes con asma grave, que es interpretado por la mayoría de los médicos en el sentido de dependencia de corticosteroides orales, exacerbaciones frecuentes, o una reducción significativa del FEV₁, con una pobre calidad de vida. Sin embargo esta subpoblación de pacientes fue específicamente excluida del ensayo AIR2. Por estos motivos, consideraron necesario realizar estudios más adecuado antes hacer cambios en la práctica clínica.

En relación con las limitaciones que presenta este informe, cabe señalar la inclusión de un único documento para la síntesis de los resultados de eficacia y seguridad, que si bien es de buena calidad metodológica y presenta bajo riesgo de sesgos, incluye estudios con desequilibrio o inadecuado balance entre las poblaciones comparadas, sobre todo en el ensayo RISA²⁵, presentando, por ejemplo, en el 100% de los pacientes en el ensayo RISA asma persistente grave en comparación con el 57% y el 87% en los ensayos AIR y AIR2, respectivamente²³.

A pesar de las limitaciones y escasez de resultados clínicos, algunos autores señalan que la incorporación de la termoplastia como tratamiento en pacientes con asma moderado-grave, resistente al tratamiento o no candidato a tratamiento con anticuerpos monoclonales, supone incorporar una alternativa de tratamiento en pacientes mal controlados y mala calidad de vida, para los que no hay ninguna otra alternativa más que la de continuar tratamiento habitual a dosis óptima. Esta circunstancia hace que este tratamiento pueda ser una opción de último recurso, en aquellos pacientes mal controlados, a pesar del tratamiento óptimo y no candidato a tratamiento con nuevos fármacos como los anticuerpos monoclonales (omalizumab), ya sea por no ser candidatos a recibirlo o ser resistente al mismo. Algunos autores señalan que el ámbito de aplicación de la termoplastia sería el de centros con experiencia y en el contexto de investigación³.

En relación con los resultados económicos, los estudios son muy limitados en número y aunque presentan a la termoplastia bronquial como una alternativa coste-efectiva, las limitaciones en cuanto a la eficacia que consideran en los modelos y los comparadores, implica ser cautos en las afirmaciones. En el trabajo de impacto presupuestario se presenta un importante ahorro a medio y largo plazo con la inclusión de la técnica. Aunque este trabajo consideró pacientes susceptibles de tratamiento a aquellos con asma grave que no respondieron a la terapia con omalizumab, la termoplastia bronquial podría aplicarse directamente a pacientes que no están adecuadamente controlados con el cuidado estándar sin utilizar primero omalizumab, de hecho, una pequeña tasa de pacientes puede que pasaran directamente de tratamiento farmacológico habitual a tratarse con termoplastia bronquial por ser pacientes con alguna contraindicación frente a dicho anticuerpo monoclonal, además de los derivados por los especialistas directamente basados en las preferencias de los pacientes. Esto último podría incrementar los ahorros para el sistema de salud de forma importante.

Además, el hecho de que la termoplastia bronquial no pueda considerarse una alternativa sustitutiva del tratamiento farmacológico en todos los casos, sino que en algunos pacientes la termoplastia sería un escalón terapéutico añadido, por lo que resulta complicado diseñar una evaluación económica. Para la evaluación de impacto presupuestario sería conveniente identificar costes reales e implicaciones que podrían surgir en el sistema sanitario considerando las necesidades de recursos y número potencial de pacientes candidatos a recibir el tratamiento (que podría considerarse tras la identificación de aquellos pacientes que más se beneficiarían). Durante el periodo de revisión del presente informe fue detectada una nueva publicación³⁸ sobre aspectos económicos mediante una alerta de búsqueda en PubMed. Se trata de un análisis coste utilidad realizado en Estados Unidos sobre el uso de termoplastia bronquial en pacientes con asma severo no controlado donde se compara su uso con el tratamiento habitual (corticoides inhalados y fármacos de acción prolongada agonistas beta) y que a diferencia del trabajo de Cangelosi *et al.*²⁸ ya descrito, no está financiado por la empresa comercializadora. En esta nueva publicación los autores mediante un modelo de Markov a 5 y a 10 años afirmaban que, dado que el trabajo de Cangelosi *et al.*²⁸ podría haber sobreestimado los beneficios de la termoplastia, incluían en su modelo los valores de los parámetros más conservadores sobre mejora de calidad de vida. Sin embargo, también obtuvieron unos resultados favorables a la técnica, concluyendo que la termoplastia bronquial frente al cuidado habitual puede considerarse una tecnología coste-efectiva con una ratio de coste por AVAC de 29.821\$, cuando el umbral habitual de disponibilidad a pagar considerado en Estados Unidos es de 50.000 dólares por AVAC.

Por último, en relación con la investigación en curso, señalar que en la consulta realizada a <https://clinicaltrials.gov/> se han localizado 19 proyectos que presentan como objetivo evaluar la termoplastia desde diferentes perspectivas (eficacia, estudio de poblaciones específicas, pruebas de imagen complementarias....) de los que 9 están actualmente reclutando pacientes. De ellos cabe destacar dos, un estudio post-aprobación con finalización prevista en 2019, que podrían aportar datos sobre la duración de la eficacia y la seguridad a más largo plazo (NCT01350336) y un proyecto con fecha prevista de finalización de recogida de datos en junio de 2016, que actualmente se encuentra reclutando pacientes (NCT01974921) y que tiene como objetivo esclarecer y detallar una de las áreas de incertidumbre detectada. Esta área es el mecanismo de acción de la termoplastia bronquial en pacientes con asma. Este volumen de proyectos en curso hace ver el interés que la técnica presenta en la comunidad científica y la ausencia de evidencia sólida hasta el momento.

Conclusiones

- La evidencia localizada sobre la eficacia de la termoplastia en asma moderado-grave resistente al tratamiento farmacológico convencional, mostró una escasa mejora en la reducción de exacerbaciones, ingresos hospitalarios o días perdidos de trabajo y sin diferencias significativas o relevancia clínica en las puntuaciones de control del asma o en la calidad de vida.
- La evidencia localizada sobre seguridad fue únicamente a corto y medio plazo (5 años) no habiéndose valorado la seguridad largo plazo. En términos de seguridad a corto plazo la termoplastia se mostró adecuada.
- La evidencia localizada sobre aspectos económicos fue escasa si bien indica que la termoplastia es una alternativa eficiente, con ratios coste-utilidad por debajo de los umbrales de decisión de coste por AVAC habituales, no obstante lo anterior, no puede considerarse una alternativa que sustituya a otra, sino más bien un escalón terapéutico añadido. La inclusión de la técnica en cartera de servicio requiere importantes costes el primer año de tratamiento aunque parece ofrecer ahorros importantes a medio y largo plazo, siendo la selección de los pacientes candidatos que más se beneficien clave para su utilización.

Recomendaciones

Dada la falta de evidencia sobre la eficacia y seguridad de la termoplastia a más de cinco años de seguimiento, la utilización de la termoplastia sería recomendable únicamente en una selección adecuada de pacientes y como último recurso, si bien se requiere una inversión inicial importante, parece que pueden obtenerse ahorros de recursos a medio y largo plazo.

Su uso debería delimitarse en el contexto de un registro de pacientes o como proyecto de investigación donde se haga especial seguimiento al control de los síntomas, necesidad de medicación de rescate y la calidad de vida, con el objetivo de poder conocer su acción en diferentes fenotipos de asma y en pacientes con deterioro importante de la función pulmonar.

Referencias

1. Comité ejecutivo de la GEMA. GEMA^{4.0} Guía Española para el Manejo del Asma [Internet]. Madrid: GEMA; 2015 [citado 30 Oct 2015] Disponible en: www.gemasma.com.
2. Global Initiative for Asthma. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines 2015 [Internet]. Bethesda: GINA; 2015 [citado 30 Oct 2015]. Disponible en: www.ginasthma.org/
3. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sanchez C, Perpina Tordera M, Picado Valles C, Martinez Moragon E, *et al*. Normativa sobre asma grave no controlada. Arch Bronconeumol. 2015;51(5):235-46.
4. Rodríguez-Trigo G, Plaza V, Picado C, Sanchis J. El tratamiento según la guía de la Global Initiative for Asthma (GINA) reduce la morbimortalidad de los pacientes con asma de riesgo vital. Arch Bronconeumol. 2008;44(4):192-6.
5. Torrego Fernandez A. Bronchial thermoplasty in the treatment of asthma. Arch Bronconeumol. 2010;46(2):85-91.
6. Moore WC, Peters SP. Severe asthma: an overview. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(3):487-94.
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Asthmatx, Inc. Alair Bronchial Thermoplasty System. P080032 [Internet]. [citado 27 Ago 2015]. Silver Spring, MD: U.S. FDA, 2010. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080032a.pdf
8. Iyer VN, Lim KG. Bronchial thermoplasty: reappraising the evidence (or lack thereof). Chest. 2014;146(1):17-21.
9. Mayse M, Laviolette M, Rubin A, Lampron N, Simoff M, Duhamel D, *et al*. Clinical pearls for bronchial thermoplasty. How I do it. J Bronchol. 2007;14:115-23.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Bronchial thermoplasty for severe asthma. London: NICE; 2012. Report No: IPG419.
11. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. Med Clin (Barc). 2010;135(11):507-11.

12. Global Initiative for Asthma. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines 2011 [Internet]. Bethesda: GINA; 2011 [citado 10 Jul 2015]. Disponible en: www.ginasthma.org/
13. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, *et al.* AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1013-20.
14. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. Madrid: Díaz de Santos; 2001.
15. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, *et al.* Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health.* 2007;10(5):336-47.
16. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, *et al.* Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health.* 2014;17(1):5-14.
17. Bezzi M, Solidoro P, Patella V, Contoli M, Scichilone N. Bronchial thermoplasty in severe asthma: food for thoughts. *Minerva Med.* 2014 Jul 4.
18. Kaukel P, Herth FJ, Schuhmann M. Bronchial thermoplasty: interventional therapy in asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2014;8(1):22-9.
19. Kynyk J, Benninger C, Wood KL. Bronchial thermoplasty. *Otolaryngol Clin North Am.* 2014;47(1):77-86.
20. Sheshadri A, McKenzie M, Castro M. Critical review of bronchial thermoplasty: where should it fit into asthma therapy? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(11):470.
21. 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.
22. Grant MD. Bronchial thermoplasty for treatment of inadequately controlled severe asthma. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ.* 2015;29(12):1-5.
23. Torrego A, Solà I, Munoz AM, Roqué I Figuls M, Yepes-Nuñez JJ, Alonso-Coello P, *et al.* Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD009910.

24. 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.
25. 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 15;176(12):1185-91.
26. Pavord ID. 5-year safety of bronchial thermoplasty demonstrated in patients with severe refractory asthma: Research in severe asthma (RISA) Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(1):A6382.
27. 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.
28. Cangelosi MJ, Ortendahl JD, Meckley LM, Bentley TG, Anene AM, Shriner KM, *et al.* Cost-effectiveness of bronchial thermoplasty in commercially-insured patients with poorly controlled, severe, persistent asthma. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(2):357-64.
29. Koh MS, Ang SY, Lam SW, Zhang J, Nguyen HV. Cost-effectiveness of bronchial thermoplasty (BT) treatment relative to no BT treatment option for patients with severe asthma. *European Respir J.* 2014;44(Suppl 58).
30. Cox JB, Cangelosi MJ, Ortendahl JD, Meckley LM, Bentley TGK, Shriner K, *et al.* Cost-effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with poorly controlled, severe, persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):AB49.
31. Menzella F, Zucchi L, Piro R, Galeone C, Castagnetti C, Facciolongo N. A budget impact analysis of bronchial thermoplasty for severe asthma in clinical practice. *Adv Ther.* 2014;31(7):751-61.
32. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(1):81-7.
33. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999;14(4):902-7.

34. Miller MK, Lee JH, Blanc PD, Pasta DJ, Gujrathi S, Barron H, *et al.* TENOR risk score predicts healthcare in adults with severe or difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2006;28(6):1145-55.
35. Vennera MC, Picado C, Herráez L, Galera J, Casafont J. Factores asociados con el asma grave no controlada y con la percepción del control por parte de médicos y pacientes. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50(9):384-91.
36. 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.
37. 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.
38. Zein JG, Menegay MC, Singer ME, Erzurum SC, Gildea TR, Cicensia JC, *et al.* Cost effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe uncontrolled asthma. *J Asthma.* 2016;53(2):194-200.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

MEDLINE

- 1 exp Asthma/
- 2 asthma\$.mp.
- 3 (antiasthma\$ OR anti-asthma\$).mp.
- 4 Respiratory Sounds/
- 5 wheez\$.mp.
- 6 Bronchial Spasm/
- 7 bronchospas\$.mp.
- 8 (bronch\$ ADJ3 spasm\$).mp.
- 9 bronchoconstrict\$.mp.
- 10 exp Bronchoconstriction/
- 11 (bronch\$ ADJ3 constrict\$).mp.
- 12 Bronchial Hyperreactivity/
- 13 Respiratory Hypersensitivity/
- 14 ((bronchial\$ OR respiratory OR airway\$ OR lung\$) ADJ3 (hyper-
sensitiv\$ OR hyperreactiv\$ OR allerg\$ OR insufficiency)).mp.
- 15 ((dust OR mite\$) ADJ3 (allerg\$ OR hypersensitiv\$)).mp.
- 16 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 OR 15
- 17 Bronchi/re, su [Radiation Effects, Surgery]
- 18 Catheter Ablation/mt [Methods]
- 19 Muscle, Smooth/pa, su [Pathology, Surgery]
- 20 Pulsed Radiofrequency Treatment/ae, mt [Adverse Effects, Methods]
- 21 Bronchoscopy/mt [Methods]
- 22 (thermoplast* OR bronchoscop* OR ((surg* OR surgical) AND bron-
chi*) OR thermal* OR (thermal* ADJ3 energy) OR catheter).mp.
- 23 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22
- 24 16 AND 23
- 25 exp Clinical Trial/
- 26 (randomised OR randomised).ab,ti.
- 27 placebo.ab,ti. 1
- 28 dt.fs.
- 29 randomly.ab,ti.
- 30 trial.ab,ti.

- 31 groups.ab,ti.
- 32 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31
- 33 Animals/
- 34 Humans/
- 35 33 NOT (33 AND 34)
- 36 32 NOT 35
- 37 16 AND 23 AND 36
- 38 limit 37 to (yr="2014 -Current" and (english OR french OR italian OR spanish))

PUBMED AHEAD OF PRINT/INPROCESS

- #1 "Asthma"[Mesh]
- #2 asthm* OR antiasthma* OR anti-asthma* OR wheez* OR bronchospas* OR (bronch* AND spasm*) OR bronchoconstrict* OR (bronch* AND constrict*)
- #3 (((("Respiratory Sounds"[Mesh]) OR "Bronchial Spasm"[Mesh]) OR "Bronchoconstriction"[Mesh]) OR "Bronchial Hyperreactivity"[Mesh]) OR "Respiratory Hypersensitivity"[Mesh])#4 ((bronchial* respiratory OR airway* OR lung*) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allerg* OR insufficiency))
- #5 ((dust OR mite*) AND (allerg* OR hypersensitiv*))
- #6 (((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5
- #7 (((((("Bronchi/radiation effects"[Mesh] OR "Bronchi/surgery"[Mesh]))) OR "Catheter Ablation/methods"[Mesh]) OR ("Muscle, Smooth/pathology"[Mesh] OR "Muscle, Smooth/surgery"[Mesh])) OR ("Pulsed Radiofrequency Treatment/adverse effects"[Mesh] OR "Pulsed Radiofrequency Treatment/methods"[Mesh])) OR "Bronchoscopy/methods"[Mesh]
- #8 (thermoplast* OR bronchoscop* OR ((surg* OR surgical) AND bronchi*) OR thermal* OR (thermal* AND energy) OR catheter)
- #9 (#7) OR #8
- #10 (clinical trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trial OR randomization OR single blind procedure OR double blind procedure OR crossover procedure OR placebo OR random* OR placebo OR blind* OR trial)#11 pubstatusaheadofprint OR inprocess[sb]
- #12 (((#6) AND #9) AND #10) AND #11 Filters: English; French; Italian; Spanish

EMBASE

#1 'asthma'/exp
 #2 'asthma?'
 #3 antiasthma* OR anti AND asthma*
 #4 'abnormal respiratory sound'/exp
 #5 wheez?
 #6 'bronchospasm'/exp
 #7 bronchospas?
 #8 (bronch* NEAR/3 spasm*):ab,ti
 #9 bronchoconstrict*:ab,ti
 #10 'bronchoconstriction'/exp
 #11 (bronch* NEAR/3 constrict*):ab,ti
 #12 'bronchus hyperreactivity'/exp
 #13 'respiratory tract allergy'/exp
 #14((bronchial* OR respiratory OR airway* OR lung*) NEAR/3 (hyper-
 sensitiv* OR hyperreactiv* OR allerg* OR insufficiency)):ab,ti
 #15 ((dust OR mite*) NEAR/3 (allerg* OR hypersensitiv*)):ab,ti
 #16 #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 OR #15
 #17 'bronchus'/exp
 #18 #17 AND 'surgery'/lnk
 #19 'ablation catheter'/exp
 #20 'smooth muscle'/exp
 #21 'pulsed radiofrequency treatment'/exp
 #22 'bronchoscopy'/exp
 #23 #22 AND 'surgery'/lnk
 #24thermoplast*:ab,ti OR bronchoscop*:ab,ti OR (surg*:ab,ti OR
 surgical:ab,ti AND bronchi*:ab,ti) OR thermal*:ab,ti OR (thermal*
 NEAR/3energy):ab,ti OR catheter:ab,ti
 #25 #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #23 OR #24
 #26 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR 'clinical trial (topic)'/exp OR
 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'OR
 'randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'controlled clinical trial'/
 exp OR 'controlled clinical trial' OR 'controlled clinical trial (topic)'/exp
 #27 'randomization'/exp
 #28 'single blind procedure'/exp
 #29 'double blind procedure'/exp
 #30 'crossover procedure'/exp
 #31 'placebo'/exp
 #32 'randomi?ed controlled trial?'
 #33 'rct':ab,ti
 #34 'random allocation'
 #35 'randomly allocated'

#36 'allocated randomly'
 #37 allocated NEAR/2 random
 #38 'single blind?'
 #39 'double blind?'
 #40 treble OR triple AND near AND blind*
 #41 placebo*
 #42 #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34
 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41
 #43 #16 AND #25 AND #42
 #44 #43 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
 #45 #44 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'con-
 ference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'short
 survey'/it)
 #46 #44 NOT #45 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR
 [spanish]/lim) AND [2014-2015]/py

SCI

- # 1 TS=(asthma OR asthma\$ OR (antiasthma\$ OR anti-asthma\$) OR
 "Respiratory Sounds" OR wheez\$ OR "Bronchial Spasm" OR bron-
 chospas\$ OR (bronch\$ NEAR/3 spasm\$) OR bronchoconstrict\$ OR
 Bronchoconstriction OR (bronch\$ NEAR/3 constrict\$) OR "Bronchial
 Hyperreactivity" OR "Respiratory Hypersensitivity" OR ((bronchial\$
 OR respiratory OR airway\$ OR lung\$) NEAR/3 (hypersensitiv\$ OR
 hyperreactiv\$ OR allerg\$ OR insufficiency)) OR ((dust OR mite\$)
 NEAR/3 (allerg\$ OR hypersensitiv\$))) Índices=SCI-EXPANDED
 Período de tiempo=Todos los años
- # 2 TS=("Catheter AND Ablation" OR "Muscle AND Smooth" OR
 "Pulsed Radiofrequency Treatment" OR "Bronchoscopy") Índices=SCI-
 EXPANDED Período de tiempo=Todos los años
- # 3 TS=((thermoplast* OR bronchoscop* OR ((surg* OR surgical) AND
 bronchi*) OR thermal* OR (thermal* NEAR/3 energy) OR catheter))
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años
- # 4 #2 OR #3 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años
- # 5 TS=(clinical trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled
 trial OR randomization OR single blind procedure OR double blind
 procedure OR crossover procedure OR placebo OR random* OR
 placebo OR blind* OR trial) Índices=SCI-EXPANDED Período de
 tiempo=Todos los años
- # 6 (#1 AND #4 AND #5) AND Idioma: (English OR French OR Italian
 OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=2014-2015

#7 (#1 AND #4 AND #5) AND Idioma: (English OR French OR Italian OR Spanish) Refinado por: [excluyendo] Tipos de documento: (EDITORIAL MATERIAL OR PROCEEDINGS PAPER)
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=2014-2015

CRD

- 1 MeSH DESCRIPTOR Asthma EXPLODE ALL TREES
- 2 (asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma*)
- 3 MeSH DESCRIPTOR Respiratory Sounds EXPLODE ALL TREES
- 4 (wheez* OR bronchospas* OR (bronch* ADJ3 spasm*) OR bronchoconstrict*)
- 5 MeSH DESCRIPTOR Bronchial Spasm EXPLODE ALL TREES
- 6 MeSH DESCRIPTOR Bronchoconstriction EXPLODE ALL TREES
- 7 MeSH DESCRIPTOR Bronchial Hyperreactivity EXPLODE ALL TREES
- 8 MeSH DESCRIPTOR Respiratory Hypersensitivity EXPLODE ALL TREES
- 9 ((bronch* ADJ3 constrict*) OR ((bronchial* OR respiratory OR airway* OR lung*) ADJ3 (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allerg* OR insufficiency)))
- 10 (((dust OR mite*) ADJ3 (allerg* OR hypersensitiv*)))
- 11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
- 12 MeSH DESCRIPTOR Bronchi EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIERS RE, SU
- 13 MeSH DESCRIPTOR Catheter Ablation EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER MT
- 14 MeSH DESCRIPTOR Muscle, Smooth EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIERS PA, SU
- 15 MeSH DESCRIPTOR Pulsed Radiofrequency Treatment EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIERS AE, MT
- 16 MeSH DESCRIPTOR Bronchoscopy EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER MT
- 17 ((thermoplast* OR bronchoscop* OR ((surg* OR surgical) AND bronchi*) OR thermal* OR (thermal* ADJ3 energy) OR catheter))
- 18 ((thermoplast* OR bronchoscop* OR ((surg* OR surgical) AND bronchi*) OR thermal* OR (thermal* ADJ3 energy) OR catheter))

- 19 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
- 20 ((clinical trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trial OR randomization OR single blind procedure OR double blind procedure OR crossover procedure OR placebo OR random* OR placebo OR blind* OR trial))
- 21 #11 AND #19 AND #20
- 22 (#11 AND #19 AND #20) FROM 2014 TO 2015

COCHRANE

- #1 MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees
- #2 asthma? OR antiasthma? OR anti-asthma?
- #3 MeSH descriptor: [Respiratory Sounds] explode all trees
- #4 wheez?
- #5 bronchospas? OR (bronch? NEAR/3 spasm?) OR bronchoconstrict?: ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #6 (bronch? NEAR/3 constrict?)
- #7 ((bronchial? OR respiratory OR airway? OR lung) NEAR/3 (hypersensitiv? OR hyperreactiv? OR allerg? OR insufficiency))
- #8 ((dust OR mite*) NEAR/3 (allerg* OR hypersensitiv*))
- #9 MeSH descriptor: [Bronchial Spasm] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Bronchoconstriction] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Bronchial Hyperreactivity] explode all trees
- #12 MeSH descriptor: [Respiratory Hypersensitivity] explode all trees
- #13 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
- #14 MeSH descriptor: [Catheter Ablation] explode all trees and with qualifier(s): [Methods - MT]
- #15 MeSH descriptor: [Bronchi] explode all trees and with qualifier(s): [Radiation effects - RE, Surgery - SU]
- #16 MeSH descriptor: [Bronchi] explode all trees and with qualifier(s): [Pathology - PA, Surgery - SU]
- #17 MeSH descriptor: [Pulsed Radiofrequency Treatment] explode all trees and with qualifier(s): [Adverse effects - AE, Methods - MT]
- #18 MeSH descriptor: [Bronchoscopy] explode all trees and with qualifier(s): [Methods - MT]

#19 (thermoplast? OR bronchoscop? OR ((surg? OR surgical) AND bronchi?) OR thermal? OR (thermal? NEAR/3 energy) OR catheter)

#20 #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19

#21 #13 AND #20 Publication Year from 2014 to 2015, in Trials

Evaluaciones económicas COCHRANE

#1 MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees

#2 asthma? OR antiasthma? OR anti-asthma?

#3 MeSH descriptor: [Respiratory Sounds] explode all trees

#4 wheez?

#5 bronchospas? OR (bronch? NEAR/3 spasm?) OR bronchoconstrict?:
ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#6 (bronch? NEAR/3 constrict?)

#7 ((bronchial? OR respiratory OR airway? OR lung) NEAR/3 (hypersensitiv? OR hyperreactiv? OR allerg? OR insufficiency))

#8 ((dust OR mite*) NEAR/3 (allerg* OR hypersensitiv*))

#9 MeSH descriptor: [Bronchial Spasm] explode all trees

#10 MeSH descriptor: [Bronchoconstriction] explode all trees

#11 MeSH descriptor: [Bronchial Hyperreactivity] explode all trees

#12 MeSH descriptor: [Respiratory Hypersensitivity] explode all trees

#13 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12

#14 MeSH descriptor: [Catheter Ablation] explode all trees and with qualifier(s): [Methods - MT]

#15 MeSH descriptor: [Bronchi] explode all trees and with qualifier(s): [Radiation effects - RE, Surgery - SU]

#16 MeSH descriptor: [Bronchi] explode all trees and with qualifier(s): [Pathology - PA, Surgery - SU]

#17 MeSH descriptor: [Pulsed Radiofrequency Treatment] explode all trees and with qualifier(s): [Adverse effects - AE, Methods - MT]

#18 MeSH descriptor: [Bronchoscopy] explode all trees and with qualifier(s): [Methods - MT]

#19 (thermoplast? OR bronchoscop? OR ((surg? OR surgical) AND bronchi?) OR thermal? OR (thermal? NEAR/3 energy) OR catheter)

#20 #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19

#21 #13 AND #20 Publication Year from 2014 to 2015, in Economic Evaluations

Evaluaciones económicas CRD

- 1 MeSH DESCRIPTOR Asthma EXPLODE ALL TREES
- 2 (asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma*)
- 3 MeSH DESCRIPTOR Respiratory Sounds EXPLODE ALL TREES
- 4 (wheeze* OR bronchospas* OR (bronch* ADJ3 spasm*) OR bronchoconstrict*)
- 5 MeSH DESCRIPTOR Bronchial Spasm EXPLODE ALL TREES
- 6 MeSH DESCRIPTOR Bronchoconstriction EXPLODE ALL TREES
- 7 MeSH DESCRIPTOR Bronchial Hyperreactivity EXPLODE ALL TREES
- 8 MeSH DESCRIPTOR Respiratory Hypersensitivity EXPLODE ALL TREES
- 9 ((bronch* ADJ3 constrict*) OR ((bronchial* OR respiratory OR airway* OR lung*) ADJ3 (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allerg* OR insufficiency)))
- 10(((dust OR mite*) ADJ3 (allerg* OR hypersensitiv*)))
- 11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
- 12 MeSH DESCRIPTOR Bronchi EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIERS RE, SU
- 13 MeSH DESCRIPTOR Catheter Ablation EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER MT
- 14 MeSH DESCRIPTOR Muscle, Smooth EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIERS PA, SU
- 15 MeSH DESCRIPTOR Pulsed Radiofrequency Treatment EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIERS AE, MT
- 16 MeSH DESCRIPTOR Bronchoscopy EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER MT
- 17 ((thermoplast* OR bronchoscop* OR ((surg* OR surgical) AND bronchi*) OR thermal* OR (thermal* ADJ3 energy) OR catheter))
- 18 ((thermoplast* OR bronchoscop* OR ((surg* OR surgical) AND bronchi*) OR thermal* OR (thermal* ADJ3 energy) OR catheter))
- 19 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
- 20 #11 AND #19

21 (*) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS))

22 #20 AND #21

23 (#20 AND #21) FROM 2014 TO 2015

Evaluaciones económicas MedLine via Ovid.

1 exp Asthma/

2 asthma\$.mp

3 (antiasthma\$ OR anti-asthma\$).mp.

4 Respiratory Sounds/

5 wheez\$.mp

6 Bronchial Spasm/

7 bronchospas\$.mp.

8 (bronch\$ ADJ3 spasm\$).mp

9 bronchoconstrict\$.mp.

10 exp Bronchoconstriction/

11 (bronch\$ ADJ3 constrict\$).mp.

12 Bronchial Hyperreactivity/

13 Respiratory Hypersensitivity/

14 ((bronchial\$ OR respiratory OR airway\$ OR lung\$) ADJ3 (hypersensitiv\$ OR hyperreactiv\$ OR allerg\$ OR insufficiency)).mp.

15 ((dust OR mite\$) ADJ3 (allerg\$ OR hypersensitiv\$)).mp.

16 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 OR 15

17 Bronchi/re, su [Radiation Effects, Surgery]

18 Catheter Ablation/mt [Methods]

19 Muscle, Smooth/pa, su [Pathology, Surgery]

20 Pulsed Radiofrequency Treatment/ae, mt [Adverse Effects, Methods]

21 Bronchoscopy/mt [Methods]

22 (thermoplast* OR bronchoscop* OR ((surg* OR surgical) AND bronchi*) OR thermal* OR (thermal* ADJ3 energy) OR catheter).mp.

23 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22

24 16 AND 23

25 ec.fs.xs.

26 exp Socioeconomic Factors/
27 exp Economics/
28 (fiscal OR financial OR finance OR (cost* OR pric* OR effectiven* OR economic*) OR funding).ti,ab.
29 25 OR 26 OR 27 OR 28
30 24 AND 29
31 limit 30 to (yr="2014 - 2015" AND (english OR french OR italian OR spanish))

Evaluaciones económicas EMBASE

#1 'asthma'/exp
#2 'asthma?
#3 antiasthma* OR anti AND asthma*
#4 'abnormal respiratory sound'/exp
#5 wheez?
#6 'bronchospasm'/exp
#7 bronchospas?
#8 (bronch* NEAR/3 spasm*):ab,ti
#9 bronchoconstrict*:ab,ti
#10 'bronchoconstriction'/exp
#11 (bronch* NEAR/3 constrict*):ab,ti
#12 'bronchus hyperreactivity'/exp
#13 'respiratory tract allergy'/exp
#14 ((bronchial* OR respiratory OR airway* OR lung*) NEAR/3 (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allerg* OR insufficiency)):ab,ti
#15 ((dust OR mite*) NEAR/3 (allerg* OR hypersensitiv*)):ab,ti
#16 #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 OR #15
#17 'bronchus'/exp
#18 #17 AND 'surgery'/lnk
#19 'ablation catheter'/exp
#20 'smooth muscle'/exp
#21 'pulsed radiofrequency treatment'/exp
#22 'bronchoscopy'/exp

#23 #22 AND 'surgery'/lnk
 #24 thermoplast*:ab,ti OR bronchoscop*:ab,ti OR (surg*:ab,ti OR surgical:ab,ti AND bronchi*:ab,ti) OR thermal*:ab,ti OR (thermal* NEAR/3 energy):ab,ti OR catheter:ab,ti
 #25 #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #23 OR #24
 #26 OR 'economic aspect'/exp OR 'financial management'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'health care financing'/exp OR 'health economics'/exp OR 'hospital cost'/exp OR fiscal:ab,ti OR financial:ab,ti OR finance:ab,ti OR funding:ab,ti OR 'cost minimization analysis'/exp OR cost*:ti OR pric*:ti OR effective*:ti OR economic*:ti OR benefit*:ti
 #27 #16 AND #25 AND #26
 #28 #27 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
 #29 #27 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [spanish]/lim) AND [2014-2015]/py

Evaluaciones económicas: PubMed Ahead of Print

#1 Search "Asthma"[Mesh]Search asthm* OR antiasthma* OR anti-asthma* OR wheez* OR bronchospas* OR (bronch* AND spasm*) OR bronchoconstrict* OR (bronch* AND constrict*)
 #3 Search (((("Respiratory Sounds"[Mesh]) OR "Bronchial Spasm"[Mesh]) OR "Bronchoconstriction"[Mesh]) OR "Bronchial Hyperreactivity"[Mesh]) OR "Respiratory Hypersensitivity"[Mesh])
 #4 Search ((bronchial* respiratory OR airway* OR lung*) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allerg* OR insufficiency))
 #5 Search ((dust OR mite*) AND (allerg* OR hypersensitiv*))
 #6 Search (((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5
 #7 Search (((((("Bronchi/radiation effects"[Mesh] OR "Bronchi/surgery"[Mesh]))) OR "Catheter Ablation/methods"[Mesh]) OR ("Muscle, Smooth/pathology"[Mesh] OR "Muscle, Smooth/surgery"[Mesh])) OR ("Pulsed Radiofrequency Treatment/adverse effects"[Mesh] OR "Pulsed Radiofrequency Treatment/methods"[Mesh])) OR "Bronchoscopy/methods"[Mesh])
 #8 Search (thermoplast* OR bronchoscop* OR ((surg* OR surgical) AND bronchi*) OR thermal* OR (thermal* AND energy) OR catheter)
 #9 Search (#7) OR #8
 #10 Search pubstatusaheadofprint OR inprocess[sb] 802077

- #11 Search ((economics[Subheading:noexp] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR health care costs[MeSH:noexp] OR cost effectiveness[Title/Abstract] OR “costs and cost analysis”[MeSH Term] OR cost effective*[Title/Abstract])) OR (randomized controlled trial[Publication Type] OR cost effectiveness[Title/Abstract] OR cost effective[Title/Abstract] OR sensitivity analys*[Title/Abstract] OR cost*[Title/Abstract] OR “costs and cost analysis”[MeSH:noexp] OR cost benefit analys*[Title/Abstract] OR cost-benefit analysis[MeSH Term] OR health care costs[MeSH:noexp])
- #12 Search (((#6) AND #9) AND #10) AND #11
- #13 Search (((#6) AND #9) AND #10) AND #11 Filters: English; French; Italian; Spanish

Evaluaciones económicas Web Of Science

- # 1 TS=(asthma OR asthma\$ OR (antiasthma\$ OR anti-asthma\$) OR “Respiratory Sounds” OR wheez\$ OR “Bronchial Spasm” OR bronchospas\$ OR (bronch\$ NEAR/3 spasm\$) OR bronchoconstrict\$ OR Bronchoconstriction OR (bronch\$ NEAR/3 constrict\$) OR “Bronchial Hyperreactivity” OR “Respiratory Hypersensitivity” OR ((bronchial\$ OR respiratory OR airway\$ OR lung\$) NEAR/3 (hypersensitiv\$ OR hyperreactiv\$ OR allerg\$ OR insufficiency)) OR ((dust OR mite\$) NEAR/3 (allerg\$ OR hypersensitiv\$))) Indices=SCI-EXPANDED Periodo de tiempo=1900-2015
- # 2 TS=(“Catheter AND Ablation” OR “Muscle AND Smooth” OR “Pulsed Radiofrequency Treatment” OR “Bronchoscopy”) Indices=SCI-EXPANDED Periodo de tiempo=1900-2015
- # 3 TS=((thermoplast* OR bronchoscop* OR ((surg* OR surgical) AND bronchi*) OR thermal* OR (thermal* NEAR/3 energy) OR catheter)) Indices=SCI-EXPANDED Periodo de tiempo=1900-2015
- # 4 #3 OR #2 Indices=SCI-EXPANDED Periodo de tiempo=1900-2015
- # 5 TS=(economics OR economic* OR cost OR health care costs OR cost effectiveness OR “costs and cost analysis” OR cost effective* OR cost effectiveness OR cost effective OR sensitivity analys* OR cost* OR “costs and cost analysis” OR cost benefit analys* OR cost-benefit analysis OR health care costs) Indices=SCI-EXPANDED Periodo de tiempo=1900-2015
- # 6 (#5 AND #4 AND #1) AND Idioma: (English OR French OR Italian OR Spanish) Indices=SCI-EXPANDED Periodo de tiempo=2014-2015

Anexo 2. Evaluación de la calidad

Evaluación de la calidad de la revisión sistemática con AMSTAR¹³		
Autor, año	Torrego et al. 2014²³	
1. ¿Se proporcionó un diseño a priori?	Sí	
2. ¿Hubo selección de estudios y extracción de datos por duplicado?	Sí	
3. ¿Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	Sí	
4. ¿Se usó el estado de publicación (ej. literatura gris) como un criterio de inclusión?	Sí	
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	Sí	
6. ¿Fueron identificadas las características de los estudios incluidos?	Sí	
7. ¿Fue valorada y documentada la calidad científica de los estudios incluidos?	Sí	
8. ¿Fue usada apropiadamente la calidad científica de los estudios incluidos para formular las conclusiones?	Sí	
9. ¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios?	Sí	
10. ¿Fue valorada la probabilidad de sesgo de publicación?	Sí	
11. ¿Fue incluido el conflicto de intereses?	Sí	
Evaluación de la calidad de evaluaciones económicas incluidas.		
	Cangelosi et al. 2015²⁸	Koh et al. 2015²⁹
1-. ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?	Sí	Sí
2-. ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí (es decir, puede decirme quién hizo qué a quién, dónde y con qué frecuencia)?	Sí	ND
3-. ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?	Sí	ND
4-. ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?	Sí	Sí
5-. ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas (por ejemplo, horas de enfermería, número de visitas médicas, días de trabajo perdidos, o años de vida ganados)?	Sí	ND
6-. ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?	Sí	Sí
7-. ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?	Sí	ND
8-. ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?	Sí	Sí
9-. ¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?	Sí	Sí
10. ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio en salud todos los temas de interés para los usuarios?	Sí	No
Questionario adaptado de Drummond <i>et al.</i> 2001 ¹⁴ . ND: No descrito.		

Evaluación de la calidad del Análisis de Impacto Presupuestario*.

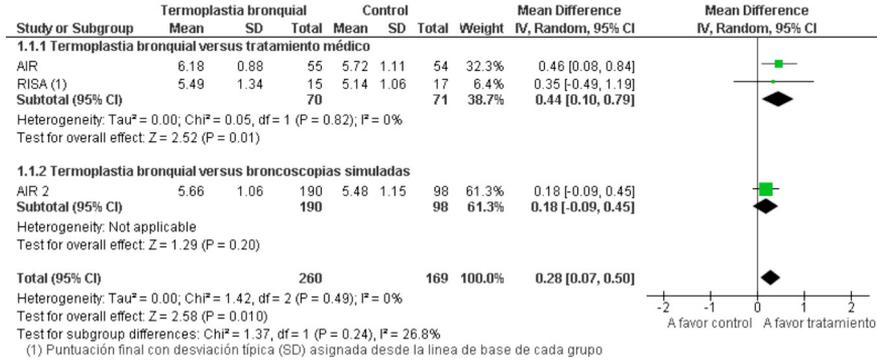
	Menzella et al. 2014³¹
1. ¿Se describe y es pertinente el diseño del análisis?	Sí
2. ¿Se especifica y justifica la perspectiva del análisis?	Sí
3. ¿Se describen los escenarios a comparar y los supuestos utilizados?	Sí
4. ¿Se incluyen los pacientes adecuados en cada escenario?	Sí
5. ¿Se indica y justifica el horizonte temporal del análisis?	Sí
6. ¿Se incluyen todos los costes actuales y futuros para cada escenario?	Sí
7. ¿Se realiza análisis de sensibilidad?	Sí
8. ¿Se indica y justifica la tasa de descuento utilizada?	Sí
9. ¿El modelo utilizado ha sido validado?	No se indica

*Cuestionario *ad hoc* realizado a partir de los Principios de Buenas Prácticas para los Análisis de Impacto Presupuestario de ISPOR (Mauskopf *et al.* 2007¹⁵).

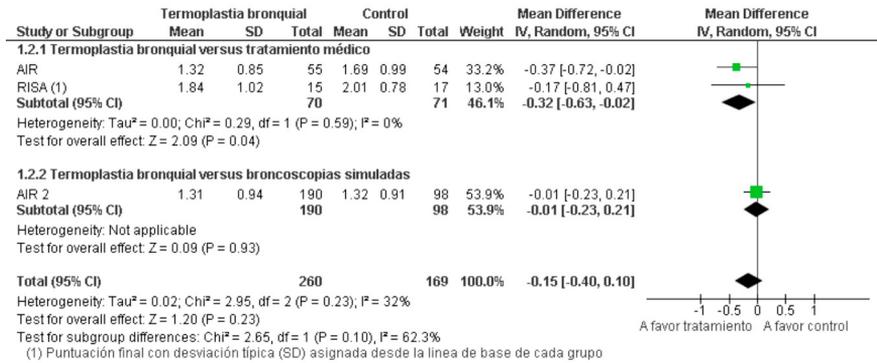
Anexo 3: Resumen metanálisis Torrego *et al.*²³

Resultado o subgrupo	Nº de estudios	Participantes	Método estadístico	Estimación del efecto
1.1 Puntuación final en el AQLQ a los 12 meses de seguimiento	3	429	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.28 [0.07, 0.50]
1.1.1 Termoplastia bronquial versus tratamiento médico	2	141	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.44 [0.10, 0.79]
1.1.2 Termoplastia bronquial versus broncoscopías simuladas	1	288	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.18 [-0.09, 0.45]
1.2 Puntuación final en el ACQ a los 12 meses de seguimiento	3	429	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.15 [-0.40, 0.10]
1.2.1 Termoplastia bronquial versus tratamiento médico	2	141	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.32 [-0.63, -0.02]
1.2.2 Termoplastia bronquial versus broncoscopías simuladas	1	288	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.01 [-0.23, 0.21]
1.3 Participantes ingresados en el hospital debido a eventos adversos respiratorios (periodo de tratamiento)	3	429	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.50 [1.26, 9.68]
1.4 Participantes ingresados en el hospital debido a eventos adversos respiratorios (periodo post-tratamiento)	3	429	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.12 [0.44, 2.85]
1.5 Uso de medicación de rescate a los 12 meses de seguimiento (inhalaciones por semana de broncodilatadores de acción corta)	3	429	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.68 [-3.63, 2.28]
1.5.1 Termoplastia bronquial versus tratamiento médico	2	141	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-2.65 [-11.24, 5.95]
1.5.2 Termoplastia bronquial versus broncoscopías simuladas	1	288	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.10 [-3.38, 3.18]

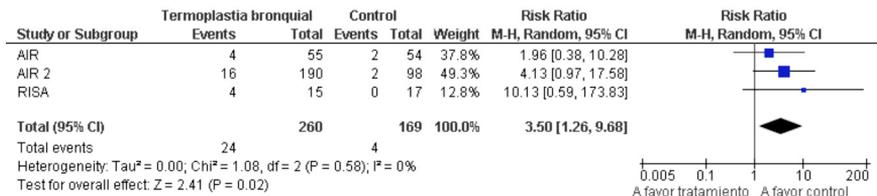
Análisis 1.1 Puntuación final en el AQLQ a los 12 meses de seguimiento



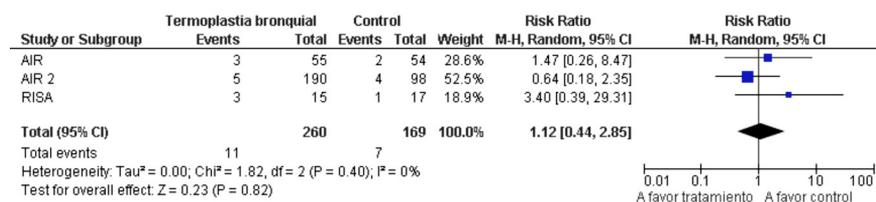
Análisis 1.2 Puntuación final en el ACQ a los 12 meses de seguimiento



Análisis 1.3 Participantes ingresados en el hospital debido a eventos adversos respiratorios (periodo de tratamiento)



Análisis 1.4 Participantes ingresados en el hospital debido a eventos adversos respiratorios (periodo post-tratamiento)



Análisis 1.5 Uso de medicación de rescate a los 12 meses de seguimiento (inhalaciones por semana de broncodilatadores de acción corta)

