



Editorial

Luces y sombras del tratamiento endoscópico del enfisema

Pros and Cons of Endoscopic Treatment of Emphysema

Luis Seijo Maceiras

Departamento de Neumología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Luces y sombras del tratamiento endoscópico del enfisema severo

Los neumólogos llevamos mucho tiempo buscando una alternativa mínimamente invasiva a la cirugía de reducción de volumen pulmonar, sobre todo desde que el estudio NETT demostró que la técnica quirúrgica mejora la capacidad funcional y la calidad de vida de algunos pacientes con enfisema severo¹. Lo más llamativo del NETT fue que un subgrupo de pacientes con enfisema de predominio en lóbulos superiores y con mala tolerancia a los esfuerzos, logró un aumento sin precedentes de la supervivencia. Por extraño que parezca, fue ese mismo ensayo el que firmó la defunción de la reducción quirúrgica de volumen pulmonar en los EE.UU. al poner en evidencia el alto precio que tenían que pagar algunos pacientes por esa mejoría (mortalidad del 5,5% y una morbilidad que supera el 50%), incluyendo un aumento notable de la mortalidad en algunos subgrupos de alto riesgo². En la actualidad y a pesar de los resultados positivos del NETT, se realizan menos de 200 intervenciones quirúrgicas al año en los EE.UU.³. El paradójico fracaso del estudio NETT dio lugar a una espectacular proliferación de dispositivos médicos cuya meta es encontrar una alternativa mínimamente invasiva a la cirugía.

Los pioneros del tratamiento endoscópico del enfisema intentaron reproducir los beneficios del NETT evitando las complicaciones frecuentes de esta opción terapéutica como las fugas aéreas y hospitalizaciones prolongadas. Inicialmente se postuló como hipótesis de trabajo el objetivo de conseguir una mejoría clara de las pruebas funcionales respiratorias, seleccionando a pacientes con enfisema heterogéneo de predominio en los lóbulos superiores. Mas tarde, cambió el paradigma. Algunos optaron por evitar la reducción de volumen pulmonar, centrándose en la redistribución del mismo, y utilizando la tomografía axial computerizada (TAC) como baremo en lugar de las pruebas funcionales. Además, se plantearon objetivos menos ambiciosos como alternativas a la espirometría, sobre todo la mejoría en cuestionarios de calidad de vida específicos como el St. George (SGRQ). Este cambio de estrategia, plasmado en los estudios aleatorizados del sistema IBV® de Spiration^{4,5}, ambiciona un beneficio modesto a cambio de garantizar la seguridad del

enfermo. Huelga decir, que los pacientes con enfisema severo son extremadamente delicados, y que incluso un tratamiento endoscópico puede ser mortal para ellos. El cambio de paradigma también fue motivado por la observación de que la magnitud de reducción de volumen pulmonar por vía endoscópica era inferior a la quirúrgica, y el hecho de que los sujetos que experimentaban una mejoría clara de la espirometría solían tener mayor riesgo de complicaciones⁶. Además, quedó claro en el estudio piloto de las válvulas de Spiration que el tratamiento endoscópico, a pesar de no conseguir una mejoría de la capacidad funcional, aeróbica, o reducción manifiesta del volumen pulmonar, puede mejorar la calidad de vida de pacientes con enfisema severo (8 puntos de media en el SGRQ)⁷. Todo ello es motivo de debate, y continúan explorándose varias alternativas. Algunos investigadores como Felix Herth en Heidelberg opinan que la reducción de volumen pulmonar es irrenunciable y debe ser el objetivo principal de estas técnicas, motivo por el que aboga por la exclusión lobar en la mayoría de los casos (comunicación personal. Hamburgo 2010).

El tratamiento con válvulas endobronquiales, sin duda el más estudiado hasta la fecha, parece haber suscitado más preguntas que respuestas. Tanto es así, que el primer dispositivo en solicitar la aprobación de la FDA fracasó por un amplio margen tras considerar el panel de expertos que los resultados del estudio VENT no fueron lo suficientemente robustos⁸. Se trataba de un ensayo clínico multicéntrico bien diseñado y controlado, aunque no por placebo, y con un tamaño muestral considerable, empleando las válvulas Zephyr® de Emphasys. Los resultados fueron estadísticamente significativos pero no contundentes. Se objetivaron mejorías del VEMS (60 ml), de la distancia recorrida en 6 minutos (19 metros), y cambios favorables en el SGRQ con el tratamiento (3,4 puntos de media)⁹. Si bien estos resultados pueden considerarse esperanzadores por su significación estadística, el número de hospitalizaciones por exacerbaciones de EPOC fue mucho mayor en el grupo de tratamiento (17 vs 1) al igual que la incidencia de hemoptisis. El miedo ha empeorado las cosas pudo más que la esperanza depositada en los tímidos resultados favorables.

El estudio europeo de las válvulas de Spiration, más pequeño que el VENT, pero controlado por placebo, tampoco ha sido capaz de demostrar que las técnicas endoscópicas representan una alternativa clara a la cirugía. Los pacientes tratados en este estudio en el que participaron dos centros españoles, presentaron una mejoría inicial de más de 4 puntos del SGRQ combinada con

Correo electrónico: lmseijo@unav.es

una reducción significativa del volumen pulmonar de los lóbulos superiores. Curiosamente, la magnitud del efecto placebo fue similar a los tres meses, momento en el que los pacientes del grupo control recibieron válvulas por exigencias del protocolo y de la lógica ética médica. Al finalizar el estudio, un 31% de los pacientes tratados experimentaron un descenso de 8 puntos en el SGRQ y una reducción significativa del volumen pulmonar de los lóbulos superiores tratados¹⁰. El ensayo paralelo realizado en los EE.UU. permitirá matizar el impacto del efecto placebo, puesto que la aleatorización se prolonga durante 6 meses.

Los que continuamos investigando las posibilidades de las válvulas endobronquiales, seguimos esperanzados puesto que se trata de buscar una opción mínimamente invasiva a la cirugía. La ventaja más obvia es su reducida morbi-mortalidad, pero tiene otras entre las que destaca su reversibilidad. La opción de retirar válvulas de la vía aérea en caso de complicaciones resulta especialmente atractiva, y de hecho fue necesaria en un 20% de los pacientes del ensayo piloto de Spiration⁷. Por desgracia, seguimos sin saber si deberíamos centrarnos en un tratamiento bilateral o unilateral. Ignoramos si es preferible tratar el lóbulo más dañado o debemos seguir la estela del NETT y tratar sólo a los pacientes con enfisema lobar superior. No queda claro cómo evitar la ventilación colateral para conseguir una mayor reducción de volumen pulmonar en los pacientes sometidos a exclusión lobar (el dispositivo endobronquial Chartis[®] fue desarrollado por Pulmonx con este fin)¹¹. Por otro lado, seguimos buscando una explicación científica que justifique la mejoría de la calidad de vida en sujetos que no experimentan cambios funcionales, mejoría en el intercambio de gases, o una mayor tolerancia a los esfuerzos. Tampoco queda claro si basta con demostrar cambios en el SGRQ para que el tratamiento merezca la pena. Una de las grandes incógnitas y quizá la observación más interesante de los ensayos aleatorizados realizados hasta la fecha es la magnitud del efecto placebo de la broncoscopia, hallazgo común a otras técnicas endoscópicas como la termoplastia bronquial¹², y que dificulta poderosamente la interpretación de cuestionarios como el SGRQ en los ensayos no controlados por placebo. Por último, preocupa el elevado coste del tratamiento estimado en torno a los \$12.000-20.000 por paciente¹³.

Al margen del debate creciente en torno a las válvulas unidireccionales, han surgido otras técnicas que rivalizan con estas en el imaginario científico y están siendo objeto de estudio. Destacan entre ellas, el tratamiento con pegamento biológico, la reducción de volumen pulmonar por vapor, y la colocación de prótesis transbronquiales que facilitan la exhalación del aire atrapado. El biopegamento y las prótesis de Broncus ofrecen la posibilidad de tratamiento para pacientes con enfisema de distribución homogénea¹⁴. El primero, desarrollado por Aeris en los EE.UU., ha dado paso a un polímero que será objeto en el 2011 de un estudio multicéntrico en nuestro país. De momento el biopegamento consigue mejorías de la función pulmonar y de la calidad de vida, que se asocian a la cicatrización de los subsegmentos tratados¹⁵. Este sistema tiene la ventaja de producir una reducción de volumen progresiva, evitando el riesgo de neumotórax. Afortunadamente, al tratarse de un gel que cubre la superficie subsegmentaria no se ve perjudicado por la ventilación colateral, tan problemática para otras opciones endoscópicas como las válvulas endobronquiales. Su mayor desventaja es la inflamación que produce con el consiguiente riesgo que conlleva de exacerbación de EPOC, y el hecho de ser un tratamiento irreversible. En caso de empeoramiento no hay vuelta atrás. Además, la cicatrización que produce en pacientes de alto riesgo, dificulta la interpretación de tomografías futuras para el despistaje de cáncer de pulmón.

Las prótesis han sido objeto de estudio en el ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado por placebo conocido como EASE.

Los resultados fueron presentados en el Congreso Europeo de Barcelona de este mismo año. Se incorporaron más de 300 pacientes en todo el mundo, y aunque no se pudo demostrar una mejoría del VEMS, sí se consiguió un descenso significativo del volumen residual en torno al medio litro de media. Nuevamente quedó claro que los tratamientos endoscópicos del enfisema, en este caso homogéneo, redundan en una mejoría de la calidad de vida de los pacientes con enfisema severo¹⁶. Lamentablemente, la mejoría no fue duradera y como era de esperar, se objetivaron más efectos adversos en el grupo de tratamiento que en el grupo control.

Por el momento esta claro que queda mucho por hacer. Sabemos que el tratamiento endoscópico del enfisema permite una reducción discreta del volumen pulmonar regional o global dependiendo de la técnica empleada, y una mejoría significativa de la calidad de vida a cambio de una morbi-mortalidad menor en comparación con la cirugía. El vaso parece medio vacío cuando comparamos la magnitud del efecto de los tratamientos endoscópicos con los beneficios obtenidos con la cirugía, pero medio lleno cuando la comparación es con el tratamiento farmacológico de la EPOC. Mejorías de 8 puntos en el SGRQ no son cuestión baladí si comparamos esta mejoría con los menos de 4 puntos conseguidos en estudios tan emblemáticos como TORCH o UPLIFT^{17,18}.

Bibliografía

1. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003;348:2059-73.
2. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med.* 2001;345:1075-83.
3. Naunheim KS. Lung volume reduction surgery: A vanishing operation? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:1412-3.
4. Sterman D, González X, Springmeyer SC, Mehta A. Design of a multicenter, double-blinded, randomized and sham-controlled study to evaluate the ibv valve system for the treatment of severe emphysema in USA. *World Congress of Bronchology 2008*, Tokyo, Japan.
5. Ninane V. European Multicenter, Blinded and Randomized Study Design to Evaluate the Effectiveness of Bronchoscopic Airway Valve Placement for the Treatment of Advanced Emphysema. *Eur Respir J.* 2007; 17th ERS conference: 106s.
6. Wan IY, Toma TP, Geddes DM, Snell G, Williams T, Venuta F, et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. *Chest.* 2006;129:518-26.
7. Sterman DH, Mehta AC, Wood DE, Mathur PN, McKenna Jr RJ, Ost DE, et al. IBV Valve US Pilot Trial Research Team. A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration.* 2010;79:222-33.
8. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/transcripts/2008-4404-t001.pdf>.
9. Scieurba FC, Ernst A, Herth F, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema. *N Engl J Med.* 2010;363:1233-44.
10. Abstract europeo.
11. Mantri S, Macaraeg C, Shetty S, Aljuri N, Freitag L, Herth F, et al. Technical Advances: Measurement of Collateral Flow in the Lung With a Dedicated Endobronchial Catheter System. *J of Bronchology.* 2009;16:141-4.
12. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade M, Shah PL. 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;181:116-24.
13. Berger RL, DeCamp MM, Criner GJ, Celli BR. Lung Volume Reduction Therapies for Advanced Emphysema: An Update. *Chest.* 2010;138:407-17.
14. Refaely Y, Criner G, Dransfield M, Leeds W, Tewari S, Gildea T, et al. Safety and Efficacy of Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) in Patients with Advanced Homogeneous Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:A4392.
15. Criner GJ, Pinto-Plata V, Strange C, Dransfield M, Gotfried M, Leeds W, et al. Biologic Lung Volume Reduction in Advanced Upper Lobe Emphysema: Phase 2 Results. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:791-8.
16. Sius, EASE trial results. *ERS Barcelona*, 2010.
17. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775-89.
18. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-54.