Eficacia y seguridad de la criocirugía selectiva de los nervios nasales posteriores para el tratamiento sintomático de la rinosinusitis crónica

(Efficacy and safety of selective posterior nasal nerve cryosurgery for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis)

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AETS-ISCIII

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD
MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
Instituto de Salud Carlos III
AETS Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Eficacia y seguridad de la criocirugía selectiva de los nervios nasales posteriores para el tratamiento sintomático de la rinosinusitis crónica

(Efficacy and safety of selective posterior nasal nerve cryosurgery for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis)

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AETS-ISCIII

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD
MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
Instituto de Salud Carlos III
AIETS Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Eficacia y seguridad de la criocirugía selectiva de los nervios nasales posteriores para el tratamiento sintomático de la rinosinusitis crónica. Lourdes Rodríguez Rojas, Esther Elena García Carpintero, Iñaki Imaz Iglesia, Luis M. Sánchez Gómez. Madrid: Ministerio de Sanidad. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III. – p.; 63. 1 archivo pdf; - (Colección: Informes, Estudios e Investigación)
Palabras clave: Crioterapia; Rinosinusitis; Eficacia; Seguridad;
Keywords: Cryotherapy; Rhinosinusitis; Efficacy; Safety

Autores: Lourdes Rodríguez Rojas, Esther Elena García Carpintero, Iñaki Imaz Iglesia, Luis M Sánchez Gómez.

Convenio de colaboración/financiación:

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 15 de junio de 2022.

Para citar este informe:
Rodríguez Rojas, L; García Carpintero EE, Imaz Iglesia, I, Sánchez Gómez, LM. Eficacia y seguridad de la criocirugía selectiva de los nervios nasales posteriores para el tratamiento sintomático de la rinosinusitis crónica. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Madrid. 2025. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Declaración de conflicto de interés:
Los autores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

MINISTERIO DE SANIDAD
MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
Instituto de Salud Carlos III
AIET Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información editorial:

Fecha de edición:
Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII
Contacto:

NIPO Instituto Salud Carlos III: 156-25-017-7

NIPO SGT - M. Sanidad: 133-25-056-X

MINISTERIO DE SANIDAD
MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
Instituto de Salud Carlos III
AIETS Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Índice

SIGLAS Y ACRÓNIMOS **8**
RESUMEN **10**
SUMMARY **13**
1. JUSTIFICACIÓN **16**
2. INTRODUCCIÓN **17**
2.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología 17
Epidemiología 17
Diagnóstico 17
Tratamiento 19
Descripción y características de la tecnología 21
3. OBJETIVOS **22**
3.1. Objetivo general 22
3.2. Objetivos secundarios 22
3.3. Alcance 22
4. METODOLOGÍA **23**
4.1. Revisión sistemática de la literatura 23
5. RESULTADOS **29**
5.1. Revisión sistemática de la literatura 29
5.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados 30
5.3. Eficacia 32
5.4. Seguridad 34
5.5 Consideraciones de implementación 35
Aspectos económicos 35
Aspectos organizativos 37
Aspectos éticos, sociales y legales 38
6. DISCUSIÓN **39**
7. CONCLUSIONES **43**
8. REFERENCIAS **44**
Contribución de los autores y revisores externos 48
Declaración de intereses 49

ANEXOS 50
ANEXO 1. Estrategia de búsqueda 50
ANEXO 2. Referencias de estudios excluidos 52
ANEXO 3. Características de los estudios incluidos 54
ANEXO 4. Calidad de los estudios incluidos 59

Índice de tablas

Tabla 1. Costes de la ablación de los nervios nasales posteriores, la neurectomía nasal posterior y la neurectomía del vidiano 36

Tabla 2. Resultados del modelo de coste-efectividad 37

Tabla 3. Características de las revisiones sistemáticas incluidas 54

Tabla 4. Características del estudio clínico aleatorizado 56

Tabla 5. Características del estudio de serie de casos 58

Tabla 6. Riesgo de sesgo del ECA incluido 59

Tabla 7. Calidad de la RS de Desai et al 60

Tabla 8. Valoración de la relevancia y credibilidad del modelo del estudio de Coste-efectividad 62

Tabla 9. Calidad del reporte del estudio de coste efectividad 64

Índice de figuras

Figura 1. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo) 29

Siglas y acrónimos

AHRQ	*Agency for Healthcare Research and Quality*
AMSTAR	*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*
ANP	Ablación del nervio nasal posterior
AVAC	Años de vida perdidos
CADTH	*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
CHEERS	*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*
ECA	Estudio controlado aleatorizado
EuroQoL-5D	*European Quality of Live-5 Dimensions*
EVA	Escala visual analógica
FDA	*Food and Drug Administration*
IgE	Inmunoglobulina E
INAHTA	*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*
ISPOR-AMCP-NCP	*International Society for Pharmaeconomics and Outcomes Research- Academy of Managed Care Pharmacy-National Pharmaceutical Council*
MAUDE	*Manufacturer and User Device Facility Experience*
MCID	Diferencia mínima clínicamente significativa
MESH	*Medical Subject Headings*
NICE	*National Institute for Health and Care Excelence*
NNP	Neurectomía Nasal Posterior
NOSE	*Nasal Obstruction Symptom Evaluation*
NV	Neurectomía del nervio vidiano

PICO	Pacientes, Intervención, Comparadores, Outcomes (Resultados)
RCEI	Ratio coste-efectividad incremental
RoB 2	*Risk of Bias 2*
RQLQ	*Rhinoconjuctivitis Quality of Life Questionnaire*
RS	Revisión sistemática
RSC	Rinosinusitis crónica
rTNSS	*Reflective Total Nasal Symptom Score*
TC	Tomografía computarizada
SF-36	*36-item Short Form survey*
SNOT-22	*22-item Sino-Nasal Outcome Test*
SNS	Sistema Nacional de Salud
TNSS	*Total Nasal Symptom Score*

Resumen

Introducción

La rinosinusitis crónica (RSC) es la inflamación del epitelio sinusal, y suele estar asociada rinitis o inflamación de las fosas nasales, cuyos síntomas más comunes son estornudos, picor y obstrucción nasal, que afectan significativamente a la calidad de vida. Esta patología se estima que afecta al 5,5-28% de la población, y tiene un impacto económico directo importante, ya que se estima que supone 28,3 millones de consultas médicas al año en EE. UU., y un impacto indirecto ya que conlleva una reducción de la productividad laboral y días de trabajo perdidos.

El tratamiento de primera línea es médico, dirigido a reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida, así como evitar la progresión o recurrencia de la enfermedad. Entre las opciones de tratamiento se encuentran los lavados nasales con suero salino, los corticoides tópicos intranasales o sistémicos, los descongestivos intranasales y los anticuerpos monoclonales de uso sistémico. En caso de etiología alérgica, está indicado el uso de antihistamínicos tópicos o sistémicos, antileucotrienos, y la inmunoterapia específica. En caso de falta de respuesta al tratamiento médico se recurre al tratamiento quirúrgico, que tiene como objetivo reducir la presencia de tejido mucoso, incluyendo la resección de los pólipos, si existen. Otra aproximación es la interrupción de la inervación parasimpática a través de la neurectomía del nervio vidiano (NV) o del nervio nasal posterior (NNP), con el objetivo principal de reducir la intensidad de la secreción nasal.

En los últimos años, han surgido técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas para el tratamiento de la rinosinusitis, como la crioterapia. ClariFix® es un dispositivo portátil de crioterapia que congela el tejido diana de manera focal y controlada. La fuente de criogenia es un tubo de óxido nitroso que se carga en la criosonda. El dispositivo permite realizar el procedimiento manteniendo la visualización directa del globo de la criosonda y el tejido a tratar. El dispositivo está indicado para la resección de tejido de las fosas nasales en pacientes con síntomas de rinitis crónica.

Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad de la criocirugía selectiva de los nervios nasales posteriores con el dispositivo ClariFix® en el tratamiento de la rinosinusitis crónica refractaria al tratamiento médico y/o a intervenciones quirúrgicas previas.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. Se incluyeron revisiones sistemáticas y artículos originales de ensayos clínicos controlados o estudios observacionales con grupo control y sin limitación de tamaño muestral que cumplieran los criterios de la pregunta PICO. Se excluyeron editoriales, resúmenes, comunicaciones a congresos, editoriales, cartas al director y revisiones no sistemáticas.

La evaluación de la calidad de los ensayos clínicos controlados se ha llevado a cabo con la herramienta de la Colaboración Cochrane RoB 2 para la evaluación del riesgo de sesgo y la herramienta AMSTAR para la evaluación de las revisiones sistemáticas (RS). Para la evaluación de la calidad de los estudios de evaluación económica se ha utilizado la lista de verificación de la declaración Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias, (CHEERS, por sus siglas en inglés) y la herramienta ISPOR-AMCP-NCP para la evaluación de relevancia y credibilidad.

Las medidas de resultado seleccionadas para evaluar la efectividad de este informe fueron el cambio en la gravedad de los síntomas nasales medidos a corto, medio y largo plazo mediante escalas específicas (TNSS, NOSE Score o EVA), así como cambio en el consumo de medicación, cambio en el número de visitas médicas o mejora de la calidad de vida. Para la evaluación de la seguridad se contemplaron los eventos adversos peri-operatorias asociados a la técnica, a la intervención y eventos adversos post-intervención.

Resultados

La búsqueda sistemática permitió incluir una RS publicada en 2023, de baja calidad y un ensayo clínico aleatorizado (ECA), que presentaba riesgo de sesgo poco claro según la valoración con la herramienta *Risk of Bias 2* (RoB 2), ya que no utilizaba el análisis por intención de tratar y no hay información que permita conocer si el análisis se realizó de acuerdo a un plan pre-especificado..

El ECA era un estudio multicéntrico que incluyó 133 pacientes diagnosticados de rinosinusitis crónica, que comparaba la eficacia y seguridad del dispositivo ClariFix® con un tratamiento simulado. El análisis de la variable principal, analizada "por protocolo", mostró una mejora de los síntomas con una disminución en la puntuación de la escala rTNSS respecto a la puntuación basal. El número total de respondedores, a los 3 meses de seguimiento, en el grupo tratado con ClariFix® fue del 73,4% frente al 36,5% grupo que recibió la intervención simulada. El porcentaje

de pacientes que utilizaba medicamentos para la rinitis o la alergia a los 3 meses de seguimiento, fue de 49,2% para el grupo tratado con ClariFix® y del 34,4% en el grupo tratado con el placebo. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La RS, que incluía este ECA y otros 7 estudios observacionales no comparativos también mostró una mejoría en los síntomas con una reducción en la puntuación de la escala TNSS o rTNSS. Esta mejoría continuaba a los 3 meses y hasta los 24 meses en el estudio con mayor tiempo de seguimiento.

Los eventos adversos observados en el ECA y en la RS fueron leves, sobre todo dolor postprocedimental y cefalea, no observando ningún evento adverso grave. Un estudio de casos identificó 9 casos de epistaxis, de los cuales 8 necesitaron hospitalización.

Conclusiones

A pesar de las limitaciones de los estudios incluidos, el tratamiento con ClariFix® parece ser eficaz en la reducción de síntomas debidos a rinosinusitis y reduce el número de medicación necesaria tras la intervención. Es un tratamiento seguro, cuyos eventos adversos más frecuentes son el dolor post-procedimental y la cefalea.

ClariFix® parece ser una alternativa a los tratamientos existentes, al ser un procedimiento rápido, mínimamente invasivo que puede llevarse a cabo de forma ambulatoria, sin necesidad de anestesia general.

Son necesarios ensayos clínicos comparativos metodológicamente robustos, que comparen con el tratamiento habitual, y que, además, permitan establecer la eficacia en pacientes con rinitis alérgica y no alérgica. Es necesario estudiar qué factores influyen en el éxito de la intervención, para poder seleccionar a los pacientes que más se vayan a beneficiar del uso de ClariFix®.

Summary

Introduction

Chronic rhinosinusitis is the inflammation of the sinus epithelium, and it is usually associated with rhinitis or inflammation of the nasal cavity, whose most common symptoms are sneezing, itching and nasal obstruction, which significantly impact on quality of life. This pathology, estimated to affect 5,528% of the population, has a significant direct economic impact, accounting for an estimated 28.3 million healthcare visits per year in the US, and an indirect impact in terms of reduced work productivity and lost work days.

First-line treatment is medical, aimed at reducing symptoms and improving quality of life, as well as preventing disease progression or recurrence. Treatment options include saline nasal washes, topical intranasal or systemic corticosteroids, intranasal decongestants and systemic monoclonal antibodies. In case of allergic aetiology, topical or systemic antihistamines, anti-leukotrienes, and specific immunotherapy are indicated. In case of lack of response to medical treatment, surgical treatment is used, which aims to reduce the presence of mucosal tissue, including resection of polyps, if present. Another approach is the interruption of parasympathetic innervation by neurectomy of the vidian nerve or the posterior nasal nerve, with the main objective of reducing the severity of the nasal secretion.

In recent years, minimally invasive surgical techniques have emerged for the treatment of rhinosinusitis, such as cryotherapy. ClariFix® is a portable cryotherapy device that freezes the target tissue in a focal and controlled manner. The source of the cryogen is a nitrous oxide tube that is loaded into the cryoprobe. The device allows the procedure to be performed while maintaining direct visualisation of the cryoprobe balloon and the tissue to be treated. The device is indicated for resection of tissue from the nasal passages in patients with symptoms of chronic rhinitis.

Objectives

To assess the efficacy and safety of selective posterior nasal nerve cryosurgery with ClariFix® device in the treatment of chronic rhinosinusitis refractory to medical treatment and/or previous surgical interventions.

Methods

A systematic review of the scientific literature was conducted. Systematic reviews and original articles of randomised clinical trials or observational studies with a comparison and no sample size limitation that met the criteria of the PICO question were included. Editorials, abstracts, conference proceedings, editorials, letters to the editor and non-systematic reviews were excluded.

Quality assessment of randomised controlled trials was carried out using the Cochrane RoB 2 tool for risk of bias assessment and the AMSTAR tool for systematic review (SR) assessment. For quality assessment of economic evaluation studies, the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement checklist and the ISPOR-AMCP-NCP tool for relevance and credibility assessment was be used.

The outcome measures selected to assess the effectiveness of this report were change in nasal symptom severity measured in the short, medium and long term using specific scales (TNSS, NOSE Score or VAS), as well as change in medication consumption, change in the number of medical visits or improvement in quality of life. For the safety assessment, peri-operative adverse events associated with the technique, the intervention and post-intervention adverse events were considered.

Results

The systematic search included one SR published in 2023, which was of low quality, and one randomised clinical trial (RCT), which had unclear risk of bias as it did not use intention-to-treat analysis.

The RCT was a multicentre study involving 133 patients diagnosed with chronic rhinosinusitis, comparing the efficacy and safety of the ClariFix® device with a sham treatment. Analysis of the primary endpoint, analysed "per protocol", showed an improvement in symptoms with a decrease in rTNSS score from baseline. The total number of responders at 3-month follow-up in the ClariFix® treated group was 73.4% compared to 36.5% in the sham group. The percentage of patients using rhinitis or allergy medication at 3-month follow-up was 49.2% in the ClariFix®-treated group and 34.4% in the placebo-treated group. However, this difference was not statistically significant.

The SR, which included this RCT and 7 other non-comparative observational studies, also found an improvement in symptoms with a reduction in TNSS or rTNSS score. This improvement continued at 3 months and up to 24 months in the study with the longest follow-up time.

Adverse events observed in the RCT and SR were mild, mainly post-procedural pain and headache, with no serious adverse events observed. One case study identified 9 cases of epistaxis, of which 8 required hospitalisation.

Conclusions

Despite the limitations of the included studies, treatment with ClariFix® appears to be effective in reducing symptoms due to rhinosinusitis and reduces the number of post-procedural medications required. It is a safe treatment, with the most common adverse events being post-procedural pain and headache.

ClariFix® appears to be an alternative to existing treatments, as it is a fast, minimally invasive procedure that can be performed on an outpatient basis, without the need for general anaesthesia.

Methodologically robust comparative clinical trials are needed to compare with standard treatment and to establish efficacy in patients with allergic and non-allergic rhinitis. Factors influencing the success of the intervention need to be studied in order to select the patients who will benefit most from the use of ClariFix®.

1. Justificación

Desde la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación (CPAF) del Ministerio de Sanidad, se solicita una investigación sobre la efectividad de la criocirugía selectiva de los nervios nasales posteriores para el tratamiento sintomático de la rinosinusitis crónica. Los principales motivos de esta solicitud serían contribuir a la toma de decisiones basadas en la evidencia sobre esta técnica, a través de la revisión de la evidencia científica sobre su efectividad y seguridad.

2. Introducción

2.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología

La sinusitis es la inflamación del epitelio sinusal, en la práctica no suele aparecer aislada, sino que suele estar asociada a rinitis o inflamación de las fosas nasales, por lo que también se emplea el término rinosinusitis(1). A lo largo de este documento, los términos rinitis y rinosinusitis se emplean con el mismo significado. Los síntomas más comunes son estornudos, picor y obstrucción o secreción nasal, con o sin presión/dolor facial o reducción del olfato.

Epidemiología

La prevalencia global de la rinusinusitis crónica (RSC) se estima entre el 5,5 y el 28%. Los estudios epidemiológicos definen la RSC en base a la presencia de síntomas, sin exploraciones complementarias, lo que puede llevar a una sobreestimación por la similitud de los síntomas con otras patologías. Cuando la estimación se realiza teniendo en cuenta, además de los síntomas, la presencia de alteraciones en la exploración endoscópica o tomografía computarizada, la prevalencia de la RSC se estima que afecta al 3-6% de la población(2). Esta enfermedad tiene un impacto económico importante al motivar 18,3 millones de consultas médicas al año en Estados Unidos, en las que habitualmente además se prescribe medicación. En los casos de enfermedad refractaria al tratamiento está indicado el tratamiento quirúrgico. En Estados Unidos se realizan unas 250.000 cirugías al año por este motivo, para lo que se calcula un gasto aproximado de 7.700 dólares por paciente(3).

Además de los costes directos, la RSC tiene unos importantes costes indirectos que, medidos en días de trabajo perdidos, se calcula que pueden alcanzar hasta los 18 días perdidos por año en pacientes con RSC refractaria al tratamiento médico(4).

Diagnóstico

El diagnóstico de la rinosinusitis requiere en primer lugar de la presencia de al menos uno de los dos síntomas principales: congestión/obstrucción nasal y rinorrea. Otros síntomas son el dolor o la presión facial y las alteraciones de la olfacción. Además, deben documentarse signos de inflamación, bien mediante inspección endoscópica (presencia de

pólipos nasales, secreción mucopurulenta en el meato medio o edema/obstrucción mucosa en el meato medio) o por cambios en la mucosa del complejo osteomeatal objetivados por tomografía computarizada(1,2).

La rinosinusitis se considera crónica cuando los síntomas persisten durante 12 semanas o más. Los dos fenotipos principales de presentación son la sinusitis con o sin pólipos nasales(1,2,5). Según su etiología, la RSC se puede dividir en dos fenotipos principales, la RSC alérgica y la no alérgica.

La rinitis alérgica está producida por una reacción mediada por la inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a un alérgeno. Para su diagnóstico se realizan pruebas alérgicas percutáneas o la medición de IgE sanguínea frente a alérgenos específicos. La rinitis no alérgica es una manifestación común a enfermedades de diversa etiopatogenia, pudiendo tener un origen inflamatorio, hormonal o neurógeno(5). Se puede presentar con un patrón mixto (con características alérgicas y no alérgicas). Se debe hacer el diagnóstico diferencial de otras formas de rinosinusitis de etiopatogenia específica, como las de origen infeccioso o las asociadas a deficiencias inmunitarias(3).

Para el diagnóstico de la RSC es necesaria la presencia de signos o síntomas y la objetivación de la inflamación de la mucosa nasal. Sin embargo, no se ha establecido una relación directa entre la inflamación objetivada en las pruebas de imagen y la sintomatología(3).

Algunos estudios han empleado cuestionarios generales de estados de salud, como el SF-36 o sus versiones abreviadas, para evaluar el cambio en el estado de salud de pacientes que se han sometido a cirugía endoscópica de los senos nasales(6,7). Sin embargo, con el objeto de estimar mejor los cambios en la calidad de vida de los pacientes con RSC que se someten a diferentes tratamientos, se han desarrollado cuestionarios específicos para evaluar la evolución de esta patología, que se describen a continuación.

El cuestionario TNSS (*Total Nasal Symptom Score*) es el sumatorio de la puntuación de cuatro síntomas evaluados por el paciente: rinorrea, congestión nasal, picor nasal y estornudos, utilizando una escala en la que 0 es ausencia de síntomas, 1 es leve, 2 moderado y 3 intenso. El global puede tomar valores entre 0 y 12. El cuestionario TNSS reflexivo, rTNSS, se calcula midiendo los síntomas dos veces al día, por la mañana y por la noche, de manera que cada medición refleja los síntomas de las últimas 12 horas, y calculando la media de las dos medidas(8). La diferencia mínima clínicamente significativa (MCID) para la escala rTNSS es 1,0 punto y el umbral de respuesta es la reducción de al menos un 30% en relación

a la situación basal (9). La FDA recomienda el uso de esta escala para medir la eficacia en los fármacos evaluados para el tratamiento de la rinitis alérgica(10), y es una de las escalas más utilizadas en la evaluación de los síntomas de la RSC.

La escala NOSE (*Nasal Obstruction Symptom Evaluation*) evalúa cambios en la calidad de vida específicamente relacionados con la sensación subjetiva de obstrucción nasal. El cuestionario contiene 5 ítems: congestión nasal, obstrucción nasal, problemas al respirar por la nariz, problemas al dormir y la capacidad de respirar por la nariz durante el ejercicio. Cada uno se puntúa según una escala que va de 0 (sin problema) a 4 (problema grave). El valor global se obtiene multiplicando por 100 la suma de las puntuaciones, y tiene un rango entre 0 y 100 (5-25 leve, 30-50 moderada, 55-75 grave y 80-100 extrema). Se considera que hay respuesta clínica según esta escala cuando hay una mejora de al menos una clase o una reducción de al menos el 20% con respecto a la situación basal(9,11).

El cuestionario SNOT-22 *(22-item Sino-Nasal Otucome Test)* fue desarrollado como una medida específica de calidad de vida para los pacientes con rinosinusitis. Contiene 22 ítems, que valoran síntomas específicos de la enfermedad y parámetros generales. Los pacientes indican el grado de afección en cada área siguiendo una escala tipo Likert de 5 puntos (donde cero significa "sin problema" y 5 "problema tan mal como se pueda imaginar) e identifican los 5 ítems que consideran más importantes. La puntuación total va de 0 a 110, indicando puntuaciones más altas síntomas más intensos. La MCID es -8,9 puntos(9).

El cuestionario RQLQ(S) (*Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) evalúa la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con rinitis midiendo 28 ítems que valoran alteraciones en 7 dominios: actividades, sueño, síntomas nasales, síntomas oculares síntomas no oculares ni nasales, problemas prácticos y emociones. Cada ítem se valora en una escala que va de 0 (sin afectación) a 6 (afectación máxima). La puntuación total se calcula haciendo la media, así que una puntuación mayor refleja una peor calidad de vida. La MCID es 0,5 puntos (9,12).

Tratamiento

El tratamiento inicial de la RSC es médico, y está dirigido a reducir los signos y síntomas, mejorar la calidad de vida y prevenir la progresión o la recurrencia de la enfermedad. Es habitual que la respuesta clínica sea parcial y que el tratamiento deba continuarse durante periodos prolongados de tiempo. Entre las opciones de tratamiento están incluidos los

lavados nasales con suero salino, los corticoides tópicos intranasales o sistémicos, los descongestivos intranasales y los anticuerpos monoclonales de uso sistémico. En caso de etiología alérgica, está indicado el uso de antihistamínicos tópicos o sistémicos, antileucotrienos, y la inmunoterapia específica(1,2,5).

El tratamiento quirúrgico de la RSC está indicado en caso de falta de respuesta al tratamiento médico(1). Está dirigido a reducir la hipertrofia de los cornetes, que contribuye a la hipersecreción y la obstrucción nasal. Esta hipersecreción puede estar causada por una respuesta intensa a un alérgeno, o bien por la disfunción de la inervación autonómica de la fosa nasal. Otra aproximación es la interrupción de la inervación parasimpática con intervenciones sobre el nervio vidiano (nervio del canal pterigoideo) o sobre el nervio nasal posterior, con el objetivo principal de reducir la intensidad de la secreción nasal(13).

En la cirugía de reducción de cornetes se emplean actualmente técnicas que preserven la mucosa y la función fisiológica de los cornetes. La intervención puede realizarse por desbridamiento quirúrgico, radiofrecuencia, láser o coablación. En general son intervenciones más agresivas y que son realizadas bajo anestesia general (13,14).

La cirugía del nervio vidiano se desarrolló como alternativa a la cirugía de los cornetes. El nervio vidiano está formado por la unión de las fibras de los nervios petroso superficial y profundo. El nervio petroso profundo contiene las fibras simpáticas, mientras que el superficial lleva la inervación parasimpática de las glándulas lacrimales, palatinas y nasales, así como los nervios vasodilatadores de la mucosa nasal(13). El desarrollo de las técnicas endoscópicas permitió mejores resultados gracias a la visualización directa y redujo los eventos adversos en comparación con las primeras técnicas de cirugía abierta(15). Sin embargo, a pesar de su eficacia, la intervención presenta eventos adversos frecuentes como el ojo seco y el adormecimiento de la mejilla, el paladar y las encías, por lo que se investigaron técnicas alternativas.

La neurectomía del nervio nasal posterior surge como alternativa a la cirugía del nervio vidiano. A su salida del canal pterigoideo, las fibras parasimpáticas del nervio vidiano hacen sinapsis en el ganglio esfenopalatino, de cual emergen diferentes ramas que inervan la mucosa orbitaria, palatina, y nasal. Las fibras que inervan la mucosa nasal posterior emergen distales a las que inervan las glándulas lagrimales y el paladar, formando el nervio nasal posterior, por lo que es posible seccionar estas fibras minimizando el riego de ojo seco o adormecimiento del paladar(16,17). El procedimiento se realiza mediante técnicas endoscópicas.

El desarrollo tecnológico ha posibilitado el desarrollo de dispositivos portátiles que permiten la aplicación de esta técnica quirúrgica menos agresiva, realizando la ablación nerviosa mediante congelación (crioterapia), láser o radiofrecuencia(18–20). Estas técnicas permiten realizar la ablación del nervio nasal posterior de manera mínimamente invasiva bajo anestesia local.

Descripción y características de la tecnología

La ablación por crioterapia para el tratamiento de la RSC se propuso ya en 1970 con unos resultados iniciales prometedores, pero debido a las limitaciones tecnológicas del momento, principalmente la mala visualización que impedía la aplicación precisa del criógeno, se describieron importantes eventos adversos como perforaciones septales y otitis media serosa, que limitaron su utilidad(13,21).

El desarrollo de las técnicas endoscópicas, que permiten la visualización directa de la zona a tratar, ha permitido mejorar la aplicación del criógeno con precisión. Una de las ventajas de la crioterapia en comparación con otras técnicas quirúrgicas es que produce un daño tisular superficial, lo que permite la ablación del nervio al tiempo que preserva la vasculatura adyacente. El desarrollo de la técnica endoscópica, junto con el desarrollo de dispositivos portátiles han reavivado el interés por esta técnica, ya que ofrecen la posibilidad de realizar una ablación con una técnica mínimamente invasiva en el ámbito ambulatorio.

ClariFix® es un dispositivo portátil de crioterapia que congela el tejido diana de manera focal y controlada(22). La fuente de criogenia es un tubo de óxido nitroso que se carga en la criosonda. El dispositivo permite realizar el procedimiento manteniendo la visualización directa del globo de la criosonda y el tejido a tratar. El dispositivo está indicado para la resección de tejido de las fosas nasales en pacientes con síntomas de rinitis crónica.

El tratamiento con este dispositivo está contraindicado en patologías relacionadas con el frío: crioglobulinemia, criohemoglobinuria paroxística, urticaria por frío y enfermedad de Raynaud. También está contraindicado su uso sobre heridas abiertas o infectadas. Debe usarse con precaución en pacientes con diabetes, sensibilidad al frío, trastornos neuropáticos, trastornos hemorrágicos o alteración de la circulación periférica en la zona a tratar.

El dispositivo de crioterapia ClariFix® tiene marcado CE y autorización de la FDA para la resección de tejido de la cavidad nasal en pacientes con síntomas de rinitis crónica.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Evaluar la eficacia y seguridad de la criocirugía selectiva de los nervios nasales posteriores en el tratamiento de la rinosinusitis crónica refractaria al tratamiento médico y/o a intervenciones quirúrgicas previas.

3.2. Objetivos secundarios

Valorar el perfil de indicación para la criocirugía selectiva de los nervios nasales posteriores en pacientes con rinosinusitis crónica y describir potenciales aspectos organizativos y de implementación necesarios para la realización de esta intervención. Analizar los costes asociados a la intervención y valorar su eficiencia en las indicaciones establecidas.

3.3. Alcance

La población diana de este informe está formada por aquellos pacientes adultos con rinosinusitis crónica refractaria al tratamiento farmacológico y/o a las alternativas quirúrgicas convencionales

La audiencia del informe está conformada por las autoridades nacionales y regionales con capacidad para la toma de decisiones, industria interesada, profesionales sanitarios del campo de la otorrinolaringología, sociedades científicas, y organizaciones de pacientes y/o cuidadores.

4. Metodología

4.1. Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una Revisión Sistemática (RS) de la literatura científica en distintas bases de datos utilizando el formato PICO (Pacientes, Intervención, Comparadores, *Outcomes*-Resultados).

Criterios de selección de estudios

El proceso de selección de estudios se realizó por pares, de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o con asistencia de un revisor. Para la selección de estudios se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

Pacientes	Pacientes adultos con rinosinusitis crónica severa, recidivante y refractaria al tratamiento médico y/o a intervenciones quirúrgicas previas
Intervención	Dispositivo ClariFix® (Stryker, Plymouth , MN; Arrinex, Inc. CA, EE.UU.)
Comparadores	· Tratamiento médico adecuado continuado. · Cirugía endoscópica nasosinusal funcional · Cirugía abierta convencional nasal y de senos. · Otras intervenciones: neurólisis por radiofrecuencia, ablación con láser de diodo, rinofototerapia.
Medidas de resultados	

Eficacia/ efectividad	- Cambio en la severidad de los síntomas nasales medidos a corto, medio y largo plazo mediante escalas específicas: · ***Total Nasal Symptom Score* (TNSS)**, sistema de puntuación validado que incluye las puntuaciones de los síntomas individuales (rinorrea, congestión nasal, picazón nasal y estornudos) evaluados en una escala del 0 (ninguno) al 3 (grave). TNSS es una escala de 12 puntos que determina la gravedad de los síntomas durante las 12 horas anteriores a la intervención. · ***Nasal Obstruction Symptom Evaluation NOSE score*** · **Escalas EVA de síntomas nasales** - Cambio en el consumo de medicación. - Cambio en el número de visitas médicas relacionadas. - Cambio en calidad de vida relacionada con la salud (QoL) en escalas generales (EuroQol-5D, SF-36 y otras) y específicas (SNOT-22, Sino-nasal Outcome Test y otras). - Cambio en días de incapacidad debidos a sintomatología de rinosinusitis.
Seguridad	- Eventos adversos relacionados con la intervención (dolor/malestar, sangrado, obstrucción nasal, sinequia nasal, perforación). - Eventos adversos relacionados con el dispositivo (epistaxis, infección). - Otros eventos adversos.
Otros	- Valoración de costes de la intervención. - Eficiencia de la intervención (coste-efectividad). - Éxito de la intervención. - Tolerancia del tratamiento. - Mejora funcional en los sentidos del olfato y del gusto. - Satisfacción del paciente.

Tipo de estudio	- **Eficacia:** Revisiones sistemáticas y/o metanálisis. Ensayos clínicos aleatorizados controlados. Estudios comparativos no aleatorizados. - **Seguridad:** Revisiones sistemáticas y/o metanálisis. Ensayos clínicos aleatorizados controlados. Estudios comparativos no aleatorizados. Registro de pacientes.
Idioma	Estudios en español e inglés.
Periodo temporal	Estudios publicados hasta el 6 de febrero de 2024

Criterios de exclusión.

Los trabajos que cumplen alguno de los siguientes criterios fueron excluidos de la revisión:

- Estudios que no cumplen los criterios de inclusión establecidos en PICO o no ofrecen datos evaluables relacionados con las medidas de resultado seleccionadas.
- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores.
- Revisiones narrativas, editoriales, resúmenes y comunicaciones a congresos, cartas al director y artículos de opinión.
- Idioma no incluido en la estrategia de búsqueda.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La identificación de estudios se ha realizado mediante una búsqueda de la literatura científica realizada hasta el 1 de febrero de 2024, en las siguientes bases de datos electrónicas:

- Medline (PubMed)
- Embase
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library)

Asimismo, se han llevado a cabo búsquedas en el registro de estudios clínicos (clinicaltrials@gov) y de literatura gris en las páginas web de:

- *The International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) (http://www.inahta.org/about-nahta/)
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (https://www.cadth.ca/)
- *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (http://www.ahrq.gov/research/index.html)
- *The National Institute for Health and Care Excelence* (NICE) (https:// www.nice.org.uk)
- *Food and Drug Administration* (FDA)

Para la identificación de estudios se han diseñado diferentes estrategias de búsqueda, adaptadas a cada fuente de información, combinando términos MESH y texto libre, junto a diferentes operadores booleanos y de truncamiento (véase anexo 1).

Las referencias bibliográficas se gestionaron a través del gestor bibliográfico Endnote.

Selección de estudios

Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda de la literatura. Aquellos artículos seleccionados como relevantes fueron analizados de forma independiente por los dos revisores, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Los dos revisores contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias éstas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor.

Evaluación crítica del riesgo de sesgo

La revisión de la calidad metodológica de los estudios incluidos fue realizada de forma independiente por dos revisores. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor.

Para la evaluación de la calidad de las RS incluidas se ha empleado la herramienta AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) (23)but there are few comprehensive critical appraisal instruments. AMSTAR was developed to evaluate systematic reviews of randomised trials. In this paper, we report on the updating of AMSTAR and its adaptation to enable more detailed assessment of systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. With moves to base more decisions on

real world observational evidence we believe that AMSTAR 2 will assist decision makers in the identification of high quality systematic reviews, including those based on non-randomised studies of healthcare interventions.Summary pointsSystematic reviews of studies of healthcare interventions effects often include non-randomised studiesAMSTAR is a popular instrument for critically appraising systematic reviews of randomised controlled clinical trialsAMSTAR underwent further development to enable appraisal of systematic reviews of randomised and non-randomised studies of healthcare interventionsThe revised instrument (AMSTAR 2. Este instrumento es ampliamente utilizado en la valoración de la calidad de las RS sobre intervenciones terapéuticas, que permite la evaluación de la calidad de las que incluyen tanto ensayos aleatorizados como ensayos no aleatorizados. Esta herramienta está dividida en 10 dominios y 16 ítems que se evalúan cada uno con sí, no o parcialmente sí. Esta herramienta permite evaluar la calidad de cada RS como alta, moderada, baja o críticamente baja.

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados se utilizó la herramienta RoB 2 (24). Esta herramienta está dividida en una serie de dominios que evalúa cada uno de los posibles sesgos del estudio como son la generación de la secuencia, ocultación de la asignación, cegamiento, datos de resultado incompletos, notificación selectiva de los resultados y otros aspectos. Cada dominio está formado por uno o más ítems, a los cuales se les asigna una valoración de bajo riesgo, alto riesgo o riesgo poco claro.

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados se utilizó la herramienta RoB 2 (24). Esta herramienta está dividida en una serie de dominios que evalúa cada uno de los posibles sesgos del estudio como son la generación de la secuencia, ocultación de la asignación, cegamiento, datos de resultado incompletos, notificación selectiva de los resultados y otros aspectos. Cada dominio está formado por uno o más ítems, a los cuales se les asigna una valoración de bajo riesgo, alto riesgo o riesgo poco claro.

Para la evaluación de la calidad de los estudios de evaluación económica se utilizará la lista de verificación de la declaración Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias, (CHEERS, por sus siglas en inglés) y la herramienta ISPOR-AMCP-NCP. La lista de comprobación CHEERS (25) consta de 28 ítems agrupados en 7 categorías: título, resumen, introducción, métodos, resultados, discusión y otra información relevante. La herramienta de ISPOR-AMCP-NCP (26) es un cuestionario para evaluar la relevancia y credibilidad de los de modelos económicos para la toma de decisiones sanitarias. Este cuestionario consta

de dos dominios uno para evaluar la relevancia del estudio y otro para evaluar la credibilidad del modelo. El dominio de relevancia consta de cuatro preguntas que permiten evaluar si los resultados del modelo son aplicables al ámbito de interés del responsable de la toma de decisiones. El dominio de credibilidad consta de 11 preguntas que evalúan la validación, el diseño, los datos, el análisis, el informe y la interpretación del modelo, así como los conflictos interés de los autores.

Cada pregunta se contesta con un "sí", "no", o no se puede responder. Dentro de esta última categoría se puede elegir entre no aplicable, no informado, no hay suficiente información o no se tiene experiencia suficiente. Tras contestar las preguntas, cada dominio será puntuado como fuerte, débil o neutral y finamente la credibilidad del estudio será catalogada como suficiente o insuficiente por el responsable de la toma de decisiones.

Extracción de datos

Los datos de los estudios incluidos se han extraído utilizando un formulario elaborado específicamente en formato Excel para este informe, con el que se elaboraron las correspondientes tablas de evidencia. Este formulario recoge las variables más importantes relacionadas con los objetivos generales y específicos de este informe:

- Características generales del estudio: autor principal, año de publicación, país donde se realizó el estudio, periodo de estudio, diseño del estudio, seguimiento y criterios de inclusión y exclusión.
- Características de la población: edad, sexo, tipo de rinitis.
- Características de la intervención.
- Variables de resultado: Las variables de eficacia se recogerán los cambios en la gravedad de síntomas nasales, cambios en consumo de medicación, cambió en número de visitas médicas, cambios en calidad de vida, cambios en días de discapacidad. Para los cambios de seguridad se recogerán los eventos adversos relacionados con la intervención, el dispositivo y otros posibles eventos adversos.

La extracción de datos de los estudios seleccionados se ha realizado por pares, de forma independiente.

Síntesis de los datos

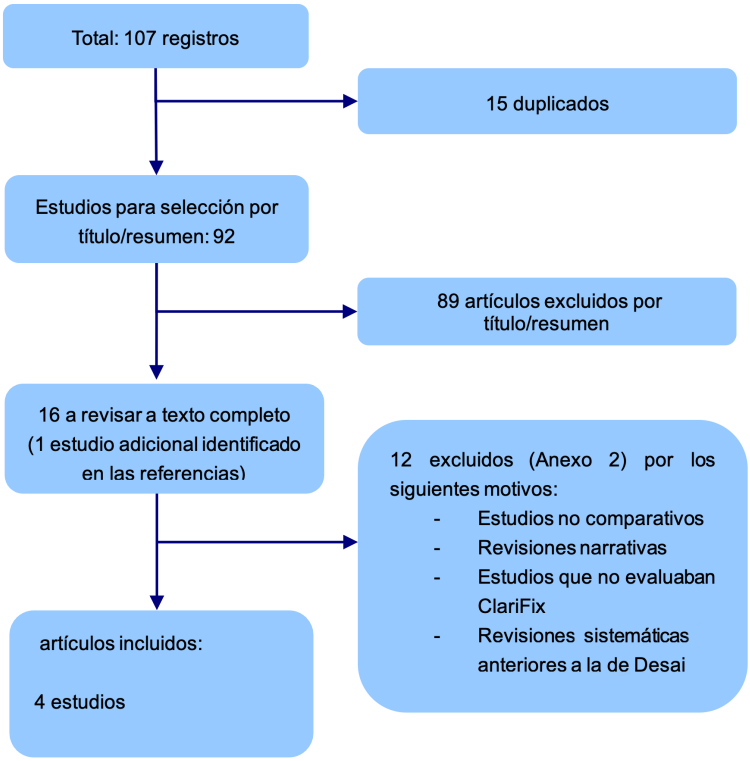
La información recopilada fue resumida a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos.

5. Resultados

5.1. Revisión sistemática de la literatura

La búsqueda bibliográfica permitió identificar 107 estudios. Tras la eliminación de los duplicados se seleccionaron 16 estudios por su título y resumen. La revisión de las referencias bibliográficas permitió identificar un artículo adicional. Finalmente se incluyeron 4 estudios: una revisión sistemática sobre criocirugía para el tratamiento de la RSC, un estudio aleatorizado y controlado que evalúa la eficacia y seguridad del dispositivo ClariFix®, identificado en la RS de Desai *et al.* (8), un estudio de casos de los eventos adversos del dispositivo ClariFix® recogidos en los informes sobre productos sanitarios enviados a la base de datos Manufacturer and User Device Facility Experience (MAUDE) de la FDA(27) y un informe de coste efectividad que compara dispositivos de ablación del nervio nasal posterior frente a cirugía (28). Los motivos de exclusión de los estudios se recogen en el Anexo 2.

Figura 1. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo)



5.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados

El estudio realizado por Del Signore *et al.*(18) es un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado 1:1, controlado con intervención simulada, ciego para el paciente. Se reclutaron 133 pacientes (68 en el grupo de tratamiento activo y 65 en el de simulación) en 12 centros de los Estados Unidos. Los pacientes debían tener síntomas de RSC y ser candidatos para tratamiento de crioterapia bajo anestesia local. Se aseguró el mantenimiento del ciego para el paciente realizando ambos procedimientos, ya fueran reales o simulados, de la misma manera, siguiendo un guion predeterminado. Los pacientes llevaban los ojos vendados y en los procedimientos simulados se activaba una sonda criogénica cerca del paciente para producir un sonido igual al del procedimiento real. Las principales características del estudio se resumen en el Anexo 3.

La variable principal fue la comparación de respondedores a los 90 días del tratamiento. Se definió como respuesta una mejoría de ≥ 30% en la escala rTNSS con respecto a la basal. Las variables secundarias incluyeron la puntuación en las escalas RQLQ(S) y NOSE. Para la escala RQLQ(S) se definió como diferencia mínima clínicamente significativa un cambio de ≥ 0,5 puntos. Para la escala NOSE, se debía alcanzar al menos la mejoría de una clase de la escala o una reducción del ≥ 20% comparada con la basal.

La calidad de este estudio aleatorizado fue evaluada con la herramienta RoB 2, resultando en un riesgo de sesgo poco claro. Esto es debido que no se aporta un análisis que estime el efecto de la asignación a la intervención, al no realizar las investigaciones sobre la población por intención de tratar, y debido a que no hay información que permita conocer si el análisis se realizó de acuerdo a un plan pre-especificado.

Desai *et al.*(8) realizaron una revisión sistemática que incluyó la búsqueda por parte de dos revisores en distintas bases de datos (Ovid Medline, Ovid EMBASE, Pubmed, Cochrane y Web of Science), con fecha de hasta el 23 de noviembre de 2021. Se incluyeron estudios que investigaran el uso del dispositivo ClariFix® en el tratamiento de la RSC refractaria a tratamiento médico en pacientes de todas las edades. Los autores definieron originalmente la rinitis crónica como la inflamación de la mucosa nasal que persiste durante 4 semanas o más, incluyendo los subtipos alérgico y no alérgico. Estos subtipos se diferencian según los resultados del test percutáneo y IgE específica. Sin embargo, los estudios incluidos establecieron criterios diferentes para

la definición de rinitis crónica. Se incluyeron estudios aleatorizados controlados, estudios observacionales prospectivos o retrospectivos, estudios transversales y de casos y controles. Se excluyeron aquellos estudios en los que no se emplease el dispositivo ClariFix®, así como los que fueron publicados en un idioma distinto del inglés o en revistas sin revisión por pares. También fueron excluidos abstracts, pósters, revisiones, cartas al editor y editoriales.

Dos investigadores realizaron la búsqueda y el cribado de los artículos, de manera que finalmente ocho fueron incluidos en la revisión. De estos, uno era un estudio aleatorio controlado (el estudio realizado por Del Signore *et al.*(18) y siete fueron estudios de cohorte de un único brazo (5 prospectivos y 2 retrospectivos).

La calidad de la RS fue evaluada aplicando el cuestionario AMSTAR-2 (Anexo 4), siendo una revisión de calidad baja de acuerdo al mismo. Las principales limitaciones de esta revisión para cumplir los criterios de calidad según este cuestionario se debieron a la falta de disponibilidad de un protocolo registrado de la misma, la falta de detalle en la justificación de los diseños de los estudios a incluir, o a no incluir de una valoración de los resultados del riesgo de sesgo de los estudios individuales y su influencia en la interpretación global de los resultados en la discusión. Además, debido al diseño de los estudios, los autores no pudieron realizar un meta-análisis.

Se ha evaluado la relevancia y credibilidad del modelo de coste-efectividad de Saraswathula *et al.* (28) con la herramienta de IPSOR-AMC-NPC (Anexo 4). Se ha considerado que este estudio es relevante para la toma de decisiones porque analiza el coste-efectividad de terapias de ablación del nervio nasal posterior ambulatorias frente a la neurotomía vidiana y neurotomía nasal posterior, si bien no diferencia entre la crioterapia y la terapia por radiofrecuencia, tampoco se han hecho diferencias con las probabilidades de los eventos adversos. Por otro lado, en este estudio se ha incluido la variable relativa a la tasa de reaparición de síntomas de rinitis crónica relacionada con los dispositivos de ablación. Sin embargo, a pesar de ser la variable que más influye en el coste-efectividad no se da información suficiente sobre cómo se ha analizado la variable.

Se analizó también la calidad del reporte de los resultados del estudio de Saraswathula *et al.* (28), utilizando el cuestionario de CHEERS. Se han identificado limitaciones importantes. No se describieron adecuadamente las intervenciones ni la población objetivo, tampoco se describieron todos los métodos utilizados para estimar los resultados,

en especial la metodología relacionada con la tasa de reaparición de síntomas de las rinitis crónicas tras la intervención con los dispositivos de ablación.

5.3. Eficacia

El estudio aleatorizado realizado por Del Signore *et al.*(18) mostró una mejoría en la sintomatología de la RSC en el grupo de tratamiento activo con respecto a la basal. La variable principal de eficacia, el porcentaje de respondedores de acuerdo con la escala rTNSS a los 90 días, se analizó en la población por protocolo. Se excluyeron de este análisis 4 pacientes del grupo activo (uno por cancelación del procedimiento, uno pérdida del ciego y abandono del seguimiento, uno por no tener la puntuación mínima basal en la escala rTNSS y por pérdida de seguimiento a los 90 días) y 2 en el grupo de intervención simulada (un procedimiento cancelado y uno por pérdida de seguimiento a los 90 días).

En el análisis principal, el porcentaje de respondedores a los 90 días fue de 73,4% (47 de 64) en el grupo de tratamiento activo frente a 36,5% (23 de 63) en el grupo de tratamiento simulado. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$), demostrando la superioridad de la crioterapia frente al tratamiento simulado. Las variables secundarias de cambio en la puntuación de las escalas RQLQ(S) y NOSE mostraron mejoría en las puntuaciones para los pacientes que recibieron el tratamiento activo (Anexo 3). Se investigó también el uso de medicaciones para la rinitis o la alergia por los pacientes a los 90 días. El 49,2% (n = 32) de los pacientes de grupo de tratamiento activo seguían este tipo de tratamiento a los 90 días de seguimiento, frente al 34,4% (n = 22) de los pacientes del grupo de tratamiento simulado. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La revisión sistemática realizada por Desai *et al.*(8) incluyó en su evaluación un total de 8 estudios que sumaron 472 pacientes en total. La eficacia de ClariFix® en el tratamiento de la RSC se midió mediante una serie de cuestionarios de puntuación de síntomas validados. El cuestionario más frecuentemente utilizado fue el TNSS o rTNSS, empleado en 7 de los 8 estudios. La diferencia mínima clínicamente significativa se definió como la reducción de un 30% en la puntuación del rTNSS, en línea con lo definido en el estudio controlado y aleatorizado(18). Los autores evaluaron la calidad de los estudios. Para el estudio aleatorizado utilizaron la herramienta de la Cochrane para ECAs, y para los estudios de cohortes la herramienta de evaluación de

la calidad de Newcastle-Ottawa. El riesgo de sesgo se consideró bajo para todos los estudios incluidos en la revisión.

Todos los estudios mostraron una mejoría significativa de los síntomas. La puntuación basal media del TNSS/rTNSS del conjunto de los estudios fue de 7,12. Cuatro de los 7 estudios incluían mediciones de los síntomas al mes y a los 3 meses tras la intervención. El estudio aleatorizado mostró un cambio en la puntuación TNSS media, que fue de 8,1 ± 1,7 basal, 4,8 ± 2,3 al mes y de 4,3 ± 2,4 a los 3 meses tras la intervención. Tres de los estudios de cohortes, los realizados por Chang *et al.*, Gerka *Stuyt et al.* y Hwang *et al.*(29–31)también mostraron una reducción significativa en los síntomas. Las puntuaciones basales en estos estudios fueron de 6,1 ± 1,9, 7.1 ± 3.1 y 6,2 ± 0,5, respectivamente. Al mes de la intervención la media de puntuación era de 2,9 ± 1,9, 3,0 ± 2.0 y 2,6 ± 0,3, respectivamente. Esta mejoría se mantuvo a los 3 meses de seguimiento. Algunos estudios incluyen un seguimiento de hasta 24 meses que sugiere que el efecto de la intervención es duradero(29,30,32).

Un estudio midió el cambio sintomático según el cambio en el ítem de rinorrea de la escala SNOT22(33). La puntuación media basal fue de 4,2 ± 1,0 puntos y tras la crioablación hubo una mejoría de más de 1 punto en el 71% de los pacientes en la primera y segunda visitas de seguimiento, aunque no se especifica el intervalo temporal de estas visitas.

Según sus autores, las principales limitaciones de esta revisión sistemática son el pequeño número de estudios incluidos y el hecho de que tan sólo uno de ellos es un ECA. Además, había una marcada variabilidad en los datos reportados, con uso de diferentes definiciones para la enfermedad, diferentes escalas de medida, y diferentes formas de expresar los resultados. Los autores no pudieron realizar un análisis estadístico debido a que no pudieron acceder a los datos individuales de los pacientes. Además, cabe destacar que 5 de los 8 estudios incluidos fueron patrocinados por Stryker, la compañía que comercializa el dispositivo.

Los revisores concluyeron que el uso de crioterapia con el dispositivo ClariFix® demostró la mejoría sintomática medida mediante escalas validadas en todos los estudios, y que por tanto es una opción de tratamiento eficaz.

5.4. Seguridad

En el estudio Del Signore *et al.*(18) se comunicaron un total de 43 eventos adversos no graves que se consideraron relacionados con la intervención, 40 en el grupo activo y 3 en el grupo simulado. Los eventos adversos más frecuentes fueron el dolor postprocedimental (n = 26) y la cefalea (n = 4). Hubo un evento adverso serio relacionado con el procedimiento en el grupo de tratamiento activo, consistente en un evento de ataque de pánico/ansiedad que ocurrió tras la conclusión con éxito del procedimiento, y que resolvió sin secuelas.

La revisión sistemática no detectó eventos adversos graves reportados en los estudios. El evento adverso más frecuentemente descrito fue el dolor postprocedimental, presente en el 13,5% de los pacientes incluidos en la revisión. La intensidad del dolor fue leve y no persistente. Otros efectos adversos frecuentes fueron la cefalea (4,23%) y el adormecimiento del paladar (2,96%). Con estos datos, los autores concluyen que la crioterapia con ClariFix® es un procedimiento seguro en el tratamiento de la RSC.

La FDA dispone de un sistema para declarar de forma voluntaria los eventos adversos asociados al uso de dispositivos médicos. La base de datos, conocida por su acrónimo MAUDE (*Manufacturer and User Facility Device Experience*) puede consultarse de manera abierta(34). Singh *et al.* investigaron los eventos adversos comunicados durante los tres primeros años de comercialización de ClariFix® en los Estados Unidos (27). Los autores recopilaron los datos sobre eventos adversos, fecha en la que ocurrieron, hospitalizaciones, tratamiento requerido, mal funcionamiento del dispositivo y posibles causas de estos eventos.

Se recopilaron un total de 12 eventos adversos, de los que uno de ellos fue descrito como mal funcionamiento dispositivo sin consecuencia de evento adverso en el paciente. Tres de los eventos ocurrieron durante la intervención y 9 tras la misma. El evento adverso más frecuente fue la epistaxis (n = 9), seguido de hinchazón nasal (n = 2). Dos de los pacientes tenían antecedentes de epistaxis, 4 de hipertensión arterial, y 3 habían tomado anticoagulantes o antiegregantes plaquetarios. Ocho de los 9 pacientes que sufrieron epistaxis después de la intervención con ClariFix® fueron eventos graves y los pacientes fueron hospitalizados. Cinco de ellos fueron tratados con ligadura de la arteria esfenopalatina o embolización y uno precisó transfusión sanguínea. Los pacientes que experimentaron hinchazón nasal recibieron tratamiento médico ambulatorio. No se describieron eventos adversos mortales.

El estudio está limitado por el pequeño número de casos y la naturaleza voluntaria del registro, que probablemente resulte en la infracomunicación de eventos, por una parte, y en la comunicación preferente de casos graves, por otra.

5.5 Consideraciones de implementación

Aspectos económicos

La búsqueda sistemática permitió identificar un estudio de coste-efectividad que comparaba la ablación del nervio nasal posterior (ANP), con criocirugía y radiofrecuencia, con dos terapias quirúrgicas, neurectomía del vidiano (NV) y neurectomía nasal posterior (NNP) (28). Este estudio no permite estimar la eficiencia de la criocirugía puesto que no considera esta intervención como un comparador específico, sino que lo incluye dentro del grupo de análisis de ANP.

Los autores utilizaron un árbol de decisión y tres modelos de Markov para modelizar la intervención ambulatoria con ANP, NNP y NV. La medida principal del estudio fue el coste-efectividad de cada intervención respecto a las otras, medido como la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) en años de vida ajustados por calidad (AVAC).

En el árbol de decisión, los pacientes se dividían entre los que sufrían eventos adversos intraoperatorios y postoperatorias y los que no. A continuación, entraban en el modelo de Markov, donde los estados incluían permutaciones de ojo seco, entumecimiento, síntomas de rinitis y muerte. Los pacientes que ya no presentaban síntomas de rinitis no necesitaban más atención rinológica, mientras que los que sí los tenían debían acudir anualmente al otorrinolaringólogo con endoscopia nasal. Se supuso que los pacientes no requerían más intervenciones quirúrgicas para la rinitis.

Los parámetros de costes considerados por los autores se recogen en la tabla 1. Tanto la NNP y la NV se modelaron como cirugías ambulatorias. Los autores estimaron que la NV sólo requería una noche de observación (sin coste adicional) y no se facturó como caso de hospitalización.

Tabla 1. Costes de la ablación de los nervios nasales posteriores, la neurectomía nasal posterior y la neurectomía del vidiano (28)

Variable	Valor* (euros 2024)
Coste inicial de ANP (procedimiento y seguimiento clínico)	2502
Coste inicial de NV (procedimiento y seguimiento clínico)	4191
Coste inicial de NNP (procedimiento y seguimiento clínico)	4550
Coste de los eventos adversos graves en quirófano	16022
Coste de infecciones postoperatorias	530
Coste de la epistaxis menor tratada de forma conservadora	380
*Valor ajustado a euros 2024. ANP: Ablación del nervio nasal posterior. NNP neurectomía nasal posterior. NV: neurectomía del vidiano.	

Los resultados del modelo, utilizando un horizonte de 30 años se recogen en la siguiente tabla (28). La NNP era menos coste-efectivo respecto a ANP y NV. Ambas opciones, son más efectivas y menos caras que la PNN, siendo la NV la opción más coste efectiva al generar más AVAC, con un RCEI respecto a ANP de 11616,24.

Tabla 2. Resultados del modelo de coste-efectividad

Intervención	Costes* (euros 2024)	AVAC
ANP	6403	13,6
NV	8035	13,8
NNP	8666	13,5
*Valor ajustado a euros 2024. ANP: Ablación del nervio nasal posterior. NNP neurectomía nasal posterior. NV: neurectomía del vidiano.		

El análisis de sensibilidad unidireccional sobre la probabilidad relativa de que la rinitis reapareciera tras la curación entre la ANP y la NNP/VN (28). Con valores de probabilidad relativa que oscilaban entre 0 y 3 (asumidos como 2 en el caso base). Los autores observaron que la ANP se convertía en coste-efectiva, en comparación con la NV, cuando el riesgo de que los síntomas de rinitis reaparecieran tras el tratamiento en la ANP caía por debajo de 1,20.

Aspectos organizativos

La intervención con ClariFix® puede realizarse como cirugía mayor ambulatoria, sin anestesia general y sin necesidad de uso de cama hospitalaria, lo que supone un ahorro de camas hospitalarias. Por otro lado, también se genera un ahorro en tiempo de quirófano, ya que la cirugía endoscópica nasosinusal consume un tiempo de entre 115 y 226 minutos, y se estima que el tiempo para la intervención de ClariFix® es de aproximadamente 20 minutos (31). La utilización de ClariFix® necesita un entrenamiento mínimo, y su manejo es considerado fácil o moderadamente fácil por los profesionales. El entrenamiento necesario para su manejo es mínimo.

Aspectos éticos, sociales y legales

La evidencia científica disponible muestra que el tratamiento de la rinosinusitis con criocirugía presenta una serie de ventajas que afectan al bienestar y calidad de vida del paciente tras la intervención, entre las que destacan que es procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo, que puede realizarse de manera ambulatoria, sin necesidad de anestesia general. Los estudios, además han mostrado un tiempo de intervención relativamente corto, en torno a 20 minutos (31) y los pacientes pueden ser dados de alta tras 30 minutos de monitorización (18).

6. Discusión

En este informe se valora la evidencia científica disponible sobre la efectividad y la seguridad de la crioterapia con el dispositivo ClariFix® para el tratamiento de la rinosinusitis crónica. Este dispositivo, aprobado por la FDA y con marcado CE, utiliza la visualización endoscópica para una localización anatómica más precisa. El procedimiento utiliza una criosonda ligera, portátil y fácil de manipular, con un tubo criógénico de óxido nitroso que suministra criógeno a una velocidad estandarizada y predecible, permitiendo la estandarización de la duración y la cantidad de la crioterapia.

La búsqueda sistemática sólo ha permitido identificar un estudio con comparador, un ECA realizado en EE.UU, de pequeño tamaño, que compara ClariFix® con un procedimiento simulado. Este ECA presenta riesgo de sesgo poco claro, ya que no realizaron un análisis por intención de tratar. También se identificaron varias RS, que incluían este mismo ECA y varios estudios de cohortes sin comparador. En este informe se incluyó la RS más reciente, publicada en 2023. Dicha RS, presenta una calidad baja sobre todo por no tener en cuenta la valoración del riesgo de sesgo de los estudios en la discusión.

Según los resultados del ECA (18) la eficacia de ClariFix® es superior al tratamiento simulado, con una disminución en la puntuación rTNSS tras la intervención y con un mayor porcentaje de respondedores en el grupo tratado con el dispositivo de crioterapia (73,4%) a los 90 días, frente al 36,5% de respondedores del grupo de tratamiento simulado. También se observó que era superior al placebo en los resultados de las escalas RQLQ(S) y NOSE. Los resultados de la RS de Desai *et al.* (8) mostraron que en todos los estudios no comparativos se observaba una mejoría significativa, medido como una reducción de la puntuación en las escalas TNSS/rTNSS que se mantenía a los 3 y 24 meses. Según los datos de Signore *et al.* (18) el grado de mejoría podría estar relacionada con el valor inicial de rTNSS, siendo los valores mayores los que mostraran una mayor mejoría. Por su parte, Ow *et al.* (32) encontró que aquellos pacientes con un valor inicial de rTNSS≥7 mostraban una mejoría significativamente mayor que los pacientes con una rTNSS<7. Este fenómeno también se ha observado en pacientes con rinosinusitis crónica, donde los pacientes con mayores puntuaciones iniciales en el cuestionario SNOT-22, mostraban también una mayor mejoría, tras la intervención. En otros estudios, se ha asociado la mejoría tras la crioterapia con la respuesta previa al aerosol ipratropio (33). Esto sugiere que la rinitis podría estar relacionada con

un con aumento del tono parasimpático, y por tanto esto sugeriría que el éxito de la crioterapia dependería de la lesión del nervio parasimpático. Sin embargo, los resultados Del Signore *et al.* (18) no se identificó dicha asociación, aunque esto pudiera estar influido por el bajo número de pacientes que no respondían al ipratropio incluidos en el estudio.

Los estudios incluidos no mostraron los resultados diferenciando entre rinitis tipo alérgica y no alérgica. En este sentido, el estudio no comparativo de Steel *et al.* (35) se observaron diferencias en la eficacia entre ambos tipos de rinitis. Los pacientes con rinitis no alérgica mostraban una mayor mejoría tras la intervención con ClariFix®, así como una mayor reducción o eliminación de la medicación tras el procedimiento. Sin embargo, el ECA sí observó una diferencia en la toma de medicación entre el grupo que recibió Clarifix y el grupo control a los tres meses de seguimiento, siendo mayor en el grupo de Clarifix, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Por otro lado, se ha observado una definición de rinitis crónica heterogénea tanto en el ECA, como en los estudios observacionales incluidos en la RS (8).

Los resultados de seguridad mostraron que la utilización de ClariFix® es un procedimiento seguro, donde la mayoría de los eventos adversos fueron leves, principalmente dolor postprocedimental y cefaleas. El estudio de Singh *et al.* mostró que el evento adverso más frecuente registrado en MAUDE fue la epistaxis. Sin embargo, el ECA (18) no informó de ningún caso de epistaxis. Se ha observado que los pacientes con un historial de hipertensión, y pacientes con un régimen de anticoagulantes tienen mayor riesgo de sufrir epistaxis (36,37). En el ECA, no se informa sobre el historial de hipertensión de los pacientes, por lo que no sé puede concluir si la no aparición de epistaxis se deba un bajo número de pacientes con hipertensión. Por otro lado, un historial previo de epistaxis, así como la toma de anticoagulantes, fueron criterios de exclusión del estudio, lo que también podría influir en la ausencia de este evento tras la intervención.

Los estudios incluidos no informaron ningún evento adverso de ojo o seco o parestesia en los pacientes tratados con ClariFix®. Sin embargo, estos eventos sí que aparecen de forma frecuente en la NV (38).

La capacidad de realizar con éxito la crioterapia en la consulta está limitada por la visualización y la anatomía del paciente. Los pacientes con desviación septal grave o con hipertrofia significativa de los cornetes, además de rinorrea, no serían adecuados para ser tratados con ClariFix®, y sería más adecuado un abordaje quirúrgico (30).

La crioterapia es bien tolerada por los pacientes, puede desarrollarse de forma ambulatoria, sin necesidad de anestesia general. Sin embargo,

el estudio de Yoo *et al.* (33), encontró que los resultados de los pacientes que fueron tratados con ClariFix® en quirófano y anestesia general fueron mejores que los tratados de forma ambulatoria. Según los autores, una explicación podría ser que sería más fácil la colocación del dispositivo si el paciente está bajo anestesia general, ya que el paciente no percibiría dolor.

Es estudio de coste efectividad (28) mostró que la NV era la técnica más coste efectiva, seguida de las ANP. Los autores indicaron que la ANP podría llegar a ser la técnica más coste-efectiva si el riesgo de reaparición de síntomas era menor a 1,20. Este estudio presenta una limitación importante al no permitir establecer la eficiencia sólo de la crioterapia, ya que no se proporcionaron datos de la crioterapia y la radioablación por separado. Por otro lado, en el estudio no se describieron adecuadamente las intervenciones ni la población objetivo, tampoco describieron todos los métodos utilizados para estimar los resultados, en especial el método relacionado con la tasa de reaparición de síntomas de las rinitis crónicas tras la intervención con los dispositivos de ablación, y que según el análisis de sensibilidad es la variable más influyente en el modelo.

Este informe presenta una serie de limitaciones, ya que sólo se ha encontrado un estudio comparativo, un ECA de pequeño tamaño, y con un tiempo de seguimiento corto, que comparaba con una intervención simulada, y que además estaba financiado por la industria. Por lo tanto, no se ha podido establecer la eficacia del dispositivo frente al tratamiento habitual. Por otro lado, no se ha podido establecer la eficacia según el tipo de rinitis. La RS incluía un estudio comparativo (incluido también en este estudio) y estudios no comparativos, en su mayoría, con un seguimiento menor a tres meses.

ClariFix® es una nueva tecnología mínimamente invasiva alternativa a la NNP. Esta técnica no necesita hospitalización, puede realizarse de forma ambulatoria sin necesitad de anestesia general, y posibilita al paciente incorporarse a su actividad habitual de forma inmediata. Sin embargo, debido a la escasa evidencia científica de la efectividad y seguridad, la mayoría de las sociedades clínicas no han incluido recomendaciones sobre su uso o no son mencionadas en las guías clínicas para el tratamiento de la rinitis crónica.

Son necesarios más estudios, que permitan determinar la eficacia en el tratamiento de la rinitis alérgica frente a la no alérgica. Por otro lado, sería necesario identificar los factores de predictivos del éxito de la crioterapia, que permita a los profesionales a elegir que pacientes se pueden ver más beneficiados con el uso de esta intervención.

7. Conclusiones

Existe escasa evidencia científica de calidad sobre la eficacia y seguridad del dispositivo ClariFix®. Sólo uno de los estudios era un ensayo clínico aleatorizado que comparaba el dispositivo con una intervención simulada.

En relación con la efectivad del procedimiento, la evidencia disponible sugiere que ClariFix® sería efectiva en el tratamiento de rinitis a corto plazo comparado con una intervención placebo, consiguiendo una reducción importante de las puntuaciones en rTNNS.

Es un procedimiento seguro, que presenta eventos adversos leves, preferentemente dolor y cefalea.

A pesar de las limitaciones de los estudios incluidos, ClariFix® parece ser una alternativa a los tratamientos existentes, al ser un procedimiento rápido, mínimamente invasivo que puede llevarse a cabo de forma ambulatoria, sin necesidad de anestesia general.

Son necesarios ensayos clínicos comparativos, que permitan establecer la eficacia en pacientes con rinitis alérgica y no alérgica, así como estudiar si la eficacia se mantiene a largo plazo. También es necesario que dichos estudios comparen la eficacia y seguridad del dispositivo con las técnicas quirúrgicas habituales. Es necesario identificar qué factores influyen en el éxito de la intervención, para poder seleccionar a los pacientes que más se vayan a beneficiar del uso de ClariFix®.

8. Referencias

1. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Drake-Lee AB, Ryan D, et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. Clinical & Experimental Allergy. 2008;38(2):260-75.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 20 de febrero de 2020;58(Suppl S29):1-464.
3. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 2015;152(S2):S1-39.
4. Rudmik L, Smith TL, Schlosser RJ, Hwang PH, Mace JC, Soler ZM. Productivity Costs in Patients with Refractory Chronic Rhinosinusitis. Laryngoscope. septiembre de 2014;124(9):2007-12.
5. Castillo Vizuete JA, Sastre J, del Cuvillo Bernal A, Picado C, Martínez Moragón E, Ignacio García JM, et al. Rinitis, poliposis nasal y su relación con el asma. Arch Bronconeumol. 1 de marzo de 2019;55(3):146-55.
6. Soler ZM, Wittenberg E, Schlosser RJ, Mace JC, Smith TL. Health State Utility Values in Patients Undergoing Endoscopic Sinus Surgery. Laryngoscope. diciembre de 2011;121(12):2672-8.
7. Rudmik L, Mace J, Soler ZM, Smith TL. Long-term Utility Outcomes in Patients Undergoing Endoscopic Sinus Surgery. Laryngoscope. enero de 2014;124(1):10.1002/lary.24135.
8. Desai V, Sampieri G, Namavarian A, Lee JM. Cryoablation for the treatment of chronic rhinitis: a systematic review. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2023;52(1):37.
9. NICE. Cryotherapy for chronic rhinitis [Internet]. NICE; 2023 [citado 25 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ipg771/resources/cryotherapy-for-chronic-rhinitis-pdf-1899876456717253
10. FDA. Allergic Rhinitis: Developing Drug Products for Treatment Guidance for Industry. Allergic Rhinitis. 2018;
11. Lipan MJ, Most SP. Development of a severity classification sys-

tem for subjective nasal obstruction. JAMA Facial Plast Surg. 2013;15(5):358-61.

12. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 de agosto de 1999;104(2):364-9.

13. Yan CH, Hwang PH. Surgical Management of Nonallergic Rhinitis. Otolaryngol Clin North Am. 2018;51(5):945-55.

14. Fieux M, Carsuzaa F, Nourredine M, Alexandru M, Giroudon C, Bartier S, et al. Surgical and instrumental options for chronic rhinitis: A systematic review and PRISMA meta-analysis. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases. 1 de noviembre de 2023;140(6):279-87.

15. Marshak T, Yun WK, Hazout C, Sacks R, Harvey RJ. A systematic review of the evidence base for vidian neurectomy in managing rhinitis. The Journal of Laryngology & Otology. julio de 2016;130(S4):S7-28.

16. Takahara D, Takeno S, Hamamoto T, Ishino T, Hirakawa K. Management of Intractable Nasal Hyperreactivity by Selective Resection of Posterior Nasal Nerve Branches. Int J Otolaryngol. 2017;2017:1907862.

17. Kikawada T. Endoscopic posterior nasal neurectomy: An alternative to vidian neurectomy. Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1 de diciembre de 2007;18(4):297-301.

18. Del Signore AG, Greene JB, Russell JL, Yen DM, O'Malley EM, Schlosser RJ. Cryotherapy for treatment of chronic rhinitis: 3-month outcomes of a randomized, sham-controlled trial. International Forum of Allergy & Rhinology. 2022;12(1):51-61.

19. Stolovitzky JP, Ow RA, Silvers SL, Bikhazi NB, Johnson CD, Takashima M. Effect of Radiofrequency Neurolysis on the Symptoms of Chronic Rhinitis: A Randomized Controlled Trial. OTO Open. 10 de septiembre de 2021;5(3):2473974X211041124.

20. Krespi YP. Laser ablation of posterior nasal nerves for rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;161(2):P146.

21. Ozenberger JM. Cryosurgery in chronic rhinitis. Laryngoscope. 1970;80(5):723-34.

22. Stryker. ClariFix Instructions For Use. 2022.

23. Beverley J Shea, Barnaby C Reeves, George Wells, Micere Thuku, Candyce Hamel, Julian Moran, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 21 de septiembre de 2017;358:j4008.

24. Sterne, JAC, Savović, J, Page, MJ, Elbers, RG, Blencowe, NS, Boutron, I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 28 de agosto de 2019;366:l4898.

25. Augustovski F, García Martí S, Espinoza MA, Palacios A, Husereau D, Pichon-Riviere A. Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias: adaptación al español de la lista de comprobación CHEERS 2022. Value in Health Regional Issues. 1 de enero de 2022;27:110-4.

26. Jaime Caro J, Eddy DM, Kan H, Kaltz C, Patel B, Eldessouki R, et al. Questionnaire to assess relevance and credibility of modeling studies for informing health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. Value Health. marzo de 2014;17(2):174-82.

27. Singh AK, Kasle DA, Torabi SJ, Manes RP. Adverse Events Associated With ClariFix Posterior Nasal Nerve Cryoablation: A MAUDE Database Analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2021;165(4):597-601.

28. Saraswathula A, Yesantharao L, Gourin CG, Rowan NR, Frick KD. Cost-effectiveness analysis comparing in-office posterior nasal nerve ablation to surgical therapies. Am J Otolaryngol. 2023;44(2):103776.

29. Chang MT, Song S, Hwang PH. Cryosurgical ablation for treatment of rhinitis: A prospective multicenter study. Laryngoscope. 2020;130(8):1877-84.

30. Gerka Stuyt JA, Luk L, Keschner D, Garg R. Evaluation of In-Office Cryoablation of Posterior Nasal Nerves for the Treatment of Rhinitis. Allergy Rhinol [Internet]. 2021;12. Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2010390189&from=export

31. Hwang PH, Lin B, Weiss R, Atkins J, Johnson J. Cryosurgical posterior nasal tissue ablation for the treatment of rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2017;7(10):952-6.

32. Ow RA, O'Malley EM, Han JK, Lam KK, Yen DM. Cryosurgical Ablation for Treatment of Rhinitis: Two-Year Results of a Prospective Multicenter Study. Laryngoscope. 2021;131(9):1952-7.

33. Yoo F, Kuan EC, Batra PS, Chan CK, Tajudeen BA, Craig JR. Predictors of rhinorrhea response after posterior nasal nerve cryoablation for chronic rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2020;10(7):913-9.

34. MAUDE - Manufacturer and User Facility Device Experience [Internet]. [citado 21 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm

35. Steele TO, Hoshal SG, Kim M, Gill AS, Wilson M, Squires LD, et al. A preliminary report on the effect of gabapentin pretreatment on periprocedural pain during in-office posterior nasal nerve cryoablation. Int Forum Allergy Rhinol. 2020;10(2):159-64.

36. Min HJ, Kang H, Choi GJ, Kim KS. Association between Hypertension and Epistaxis: Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. diciembre de 2017;157(6):921-7.

37. Tunkel DE, Anne S, Payne SC, Ishman SL, Rosenfeld RM, Abramson PJ, et al. Clinical Practice Guideline: Nosebleed (Epistaxis). Otolaryngol Head Neck Surg. enero de 2020;162(1_suppl):S1-38.

38. Kompelli AR, Janz TA, Rowan NR, Nguyen SA, Soler ZM. Cryotherapy for the Treatment of Chronic Rhinitis: A Qualitative Systematic Review. Am J Rhinol Allergy. 1 de noviembre de 2018;32(6):491-501.

Contribución de los autores y revisores externos

Autores

Lourdes Rodríguez Rojas. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Desarrollo de la estrategia de búsqueda y consulta de bases de datos. Selección de estudios, extracción de datos, lectura crítica de los estudios incluidos, síntesis cuantitativa de resultados, redacción parcial del presente informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.

Esther Elena García Carpintero. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Selección de estudios, extracción de datos, lectura crítica de los estudios incluidos, síntesis cuantitativa de resultados, redacción parcial del presente informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.

Iñaki Imaz Iglesia. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Elaboración del protocolo. Redacción parcial del informe, revisión de la versión final del informe.

Luis María Sánchez Gómez. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Dirección y supervisión, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

Eduardo Lehrer Coriat

Declaración de intereses

Los autores del presente informe y sus revisores externos completaron un formulario de declaración de intereses.

Los autores del presente informe declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

Los revisores externos 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.

Anexos

ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

PUBMED Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 01, 2024>		
Nº	**Pregunta**	**Resultados**
#1	Rhinitis/	15045
#2	Rhinit*.ti,ab,kw.	32583
#3	1 or 2	41895
#4	Cryosurgery/	14256
#5	Cryosurg*.ti,ab,kw.	4405
#6	Cryoablation*.ti,ab,kw.	4987
#7	4 or 5 or 6	17240
#8	3 and 7	81
#9	Limit 8 to humans	74

EMBASE		
Nº	**Pregunta**	**Resultados**
#1	"'rhinitis'/exp OR 'rhinitis'"	133376
#2	"rhinit*:ti,ab,kw"	52101
#3	"#1 OR #2"	133504
#4	"'cryoablation'/exp"	11118
#5	"'cryosurgery'/exp"	11700

EMBASE		
Nº	**Pregunta**	**Resultados**
#6	“cryosurg*:ti,ab,kw”	6126
#7	“cryoablation*:ti,ab,kw”	8978
#8	“#4 OR #5 OR #6 OR #7”	25430
#9	“#3 AND #8”	129
#10	“#3 AND #8 AND [humans]/lim”	93

Cochrane		
Nº	**Pregunta**	**Resultados**
#1	MeSH descriptor: [Rhinitis] explode all trees	5217
#2	rhinit*:ti,ab,kw	11886
#3	#1 OR #2	11954
#4	MeSH descriptor: [Cryosurgery] explode all trees	536
#5	Cryosurg*:ti,ab,kw	715
#6	Cryoablation*:ti,ab,kw	649
#7	#4 or #5 or #6	1169
#8	#3 AND #7	8

ANEXO 2. Referencias de estudios excluidos

Nº	Estudio	Motivo de exclusión
1	ChiCTR2000038681. Compound Xinqi nasal spray: research and development of an innovative traditional Chinese medicine preparation and randomized controlled single blind clinical trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038681	No informa resultados
2	Kompeli AR, Janz TA, Rowan NR, Nguyen SA, Soler ZM. Cryotherapy for the Treatment of Chronic Rhinitis: A qualitative Systematic Review. Am J Rhinol Allergy.2018; 32(6):491-501	Actualizada por Desai
3	Molony TJ. Cryosurgery in chronic nasal obstruction. J Otolaryngol. 1976;5(2):156-8	No analiza ClariFix
4	NCT00737906. Surgical Reduction of the Inferior Turbinates for Nasal Obstruction. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00737906	No informa resultados
5	Ozenberger JM, Moran DA. Cryosurgery in allergic rhinitis. Minerva Med. 1974;65(70):3714-5	Revisión narrativa
6	Ozenberger JM. Cryosurgery for the treatment of chronic rhinitis. Laryngoscope. 1973;83(4):508-16	Revisión narrativa
7	Principato, J.J. (1979), Chronic vasomotor rhinitis: Cryogenic and other surgical modes of treatment. The Laryngoscope, 89: 619-638	Revisión narrativa
8	Puhakka H, Rantanen T. Cryotherapy as a method of treatment in allergic and vasomotor rhinitis. J Laryngol Otol. 1977;91(6):535-9	No analiza ClariFix
9	Rakover Y, Rosen G. A comparison of partial inferior turbinectomy and cryosurgery for hypertrophic inferior turbinates. J Laryngol Otol. 1996;110(8):732-5	Estudio sin comparador

Nº	Estudio	Motivo de exclusión
10	TCTR20230414004. Cryoablation for Reducing Nasal Symptoms in Chronic rhinitis patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20230414004	No informa resultados
11	Virani FR, Wilson MD, Beliveau AM, Gill AS, Strong EB, Steele TO. The impact of surgical posterior nasal nerve cryoablation on symptoms and disease-specific quality of life in patients with chronic rhinitis. Ear Nose Throat J. 2021;120(10):654-660.	Estudio sin comparador
12	Young, K, Bulosan H, Kejriwal S, Liang J, Wu AW, Tang DM, Bikerland AC, Steel T. Efficacy of Cryoablation on Chronic Rhinitis Management: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Rhinol Allergy. 2023, Jan, 34 (4):502-511	RS anterior a Desai

ANEXO 3. Características de los estudios incluidos

Tabla 3. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Referencia	Desai V, Sampieri G, Namavarian A, Lee JM. Cryoablation for the treatment of chronic rhinitis: a systematic review. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2023 Apr 29;52(1):37. doi: 10.1186/s40463-023-00645-6. PMID: 37120607; PMCID: PMC10148426.
Año/País	2023 / Canadá
Criterios de inclusión	Estudios que investigan el uso de ClariFix® bajo anestesia local en rinitis refractaria a tratamiento médico en pacientes de todas las edades. Se incluyeron estudios controlados aleatorizados, estudios observacionales prospectivos o retrospectivos, estudios transversales o de casos y controles.
Criterios de exclusión	Estudios que no utilizaron ClariFix®. Estudios publicados en un idioma distinto del inglés, en revistas sin revisión por pares, así como abstracts, posters, revisiones, cartas al editor y editoriales.
Número de estudios incluidos	8
Principales resultados	Todos los estudios mostraron una mejoría significativa de los síntomas medida por la escala TNSS o rTNSS (disminución de puntuación ≥ 30%) con respecto a la basal al mes y a los 3 meses post-intervención. Los principales eventos adversos fueron dolor post-procedimental (13,5%), cefalea (4,23%) y adormecimiento del paladar (2,96%). No se comunicaron eventos adversos graves.
Conclusiones	El tratamiento con ClariFix es una opción eficaz y segura para el tratamiento de la rinitis crónica.
Conflicto de interés	No
Financiación	No

Tabla 4. Características del estudio clínico aleatorizado

Referencia		Del Signore AG, Greene JB, Russell JL, Yen DM, O'Malley EM, Schlosser RJ. Cryotherapy for treatment of chronic rhinitis: 3-month outcomes of a randomized, sham-controlled trial. Int Forum Allergy Rhinol. 2022 Jan;12(1):51-61. doi: 10.1002/alr.22868. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34355872; PMCID: PMC9291981.		
Año/País		2021 / Estados Unidos		
Tipo de estudio		Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado 1:1 y controlado con intervención simulada, ciego para el paciente		
Criterios de inclusión		Pacientes de 21 años o más con síntomas síntomas moderados/graves de rinitis crónica que son candidatos a crioterapia bajo anestesia local. Puntuación mínima en el rTNSS de 4 para el total, 2 para rinorrea y 1 para congestión nasal.		
Criterios de exclusión		Cirugía nasal o de sinusal en los últimos 6 meses, infección activa nasal o sinusal, intervención de ORL prevista en los próximos 3 meses, obstrucción nasal que impida el acceso anatómico a la fosa posterior, procedimientos quirúrgicos o de crioterapia previos para el tratamiento de la rinitis, epistaxis crónica, rinitis medicamentosa, sensibilidad al frío (ej. enfermedad de Raynaud, crioglobulinemia).		
Número de participantes		133		
Características de los participantes				
		Activo (n = 68)	Simulado (n = 65)	Total (n = 133)
Sexo %, (n)	Femenino	66,2% (45)	49,2% (32)	57,9% (77)
	Masculino	33,8% (23)	50,8% (33)	42,1% (56)
Edad media, años		52,3 ± 15,8	58,3 ± 16,4	55,2 ± 16,3
Tipo de rinitis, % (n)	Alérgica	42,6% (29)	43,1% (28)	42,9% (57)
	No alérgica	57,4% (39)	56,9% (37)	57,1% (76)
Tratamiento previo				

Cirugía nasosinusal previa, % (n)	36,8% (25)	43,1% (28)	39,8% (53)
Puntuación basal escala rTNSS, media	8,0 ± 1,8	8,1 ± 1,9	8,1 ± 1,8
Puntuación basal escala RQLQ(S), media	2,7 ± 1,1	2,8 ± 1,1	2,7 ± 1,1
Uso de medicación para rinitis	47,1% (32)	49,2% (32)	
Resultados			
Respondedores a los 90 días	73,4% (47 de 64)	36,5% (23 de 63)	
Cambio en rTNSS a los 90 días	-3,7 (-4,3 a -3,1)	-1,8 (-2,5 a -1,1)	
Cambio en RQLQ(S)	-1,5 (1,8 a -1,2)	-0,8 (1,1 a -0,5)	
Cambio en NOSE	-29,9 (-35,8 a -24,0)	-14,8 (-21,1 a -8,4)	
Eventos adversos	32 eventos adversos no graves	3 eventos adversos no graves 1 evento adverso serio (ataque de pánico/ ansiedad)	
Conclusiones	La crioterapia fue superior a la intervención simulada en la mejoría de los síntomas de rinitis crónica y en la calidad de vida relacionada con la salud.		
Conflicto de interés	Varios autores declararon posibles conflictos de interés por ser consultores, investigadores dar conferencias, o ser empleados de Stryker ENT, Aerin Medical y Neurent Medical.		
Financiación	Stryker ENT		

Tabla 5. Características del estudio de serie de casos

Referencia	Singh AK, Kasle DA, Torabi SJ, Manes RP. Adverse Events Associated With ClariFix Posterior Nasal Nerve Cryoablation: A MAUDE Database Analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2021;165(4):597-601
Año/País	2021 / Estados Unidos
Periodo temporal	Enero 2917 – agosto 2020
Términos de búsqueda	Código de producto (GEH), Clarifix. Manufacturado por Arrinex.
Eventos adversos identificados	Epistaxis (n = 9): 8/9 eventos graves que precisaron hospitalización. Hinchazón nasal (n = 2) Mal funcionamiento del dispositivo (n = 1)

ANEXO 4. Calidad de los estudios incluidos

Tabla 6. Riesgo de sesgo del ECA incluido

Dominio	Valoración del riesgo de sesgo
Dominio 1. Proceso de aleatorización	Bajo riesgo
Dominio 2a. Efecto de asignación a la intervención	Riesgo poco claro
Dominio 2b. Efecto de adhesión a la intervención	Bajo riesgo
Dominio 3. Pérdidas de seguimiento	Bajo riesgo
Dominio 4. Medidas de resultados	Bajo riesgo
Dominio 5. Selección de resultados	Riesgo poco claro
Valoración global	**Riesgo poco claro**

Tabla 7. Calidad de la RS de Desai ***et al***

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	Sí
2. ¿Contenía el informe de la revisión una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí parcial
3. ¿Explicaron los autores de la revisión su selección de los diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No
4. ¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	Sí parcial
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por pares?	Sí
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por pares?	No
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Sí parcial
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con el detalle suficiente?	Sí parcial
9. ¿Utilizaron los autores de la revisión una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo (RoB) en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Sí parcial
10. ¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiación para los estudios incluidos en la revisión?	Sí
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	0
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del RoB en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	0

13. ¿Los autores de la revisión dieron cuenta del RoB en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	No
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	No
15. Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	0
16. ¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido la financiación que recibieron para realizar la revisión?	Sí

Tabla 8. Valoración de la relevancia y credibilidad del modelo del estudio de Coste-efectividad

Dominio Relevancia	
1. ¿La población es relevante?	Sí
2. ¿Falta alguna intervención importante?	No
3. ¿Falta algún resultado relevante?	Sí
4. ¿Es aplicable el contexto (escenarios y circunstancias)?	Sí
Relevancia Global	**Suficiente**
Dominio Credibilidad	
Validación	
¿Es suficiente la validación externa del modelo para que sus resultados sean creíbles a la hora de tomar una decisión?	Sí
¿Es suficiente la verificación interna del modelo para que sus resultados sean creíbles a la hora de tomar una decisión?	No
¿Tiene el modelo suficiente validez aparente para que sus resultados sean creíbles a la hora de tomar una decisión?	Sí
Valoración global dominio validación	**Fuerte**
Diseño	
¿Es adecuado el diseño del modelo para su problema de decisión?	Sí
Datos	
¿Los datos utilizados para rellenar el modelo son adecuados para su problema de decisión?	Sí
Valoración global dominio Datos	**Débil**

Análisis	
¿Fueron adecuados los análisis realizados con el modelo para fundamentar su problema de decisión?	Sí
¿Se han evaluado adecuadamente los efectos de la incertidumbre?	Sí
Valoración global dominio Análisis	**Fuerte**
Reporte	
¿Fue adecuada la información del modelo para fundamentar su problema de decisión?	No
Valoración global dominio Reporte	**Débil**
Interpretación	
¿Fue justa y equilibrada la interpretación de los resultados?	Sí
Valoración global dominio Interpretación	**Fuerte**
Conflicto de interés	
¿Existe algún conflicto de intereses?	No
Si existían posibles conflictos de intereses, ¿se tomaron medidas para resolverlos?	No aplicable
Valoración global dominio Conflicto de interés	**Fuerte**
Credibilidad Global	**Débil**

Tabla 9. Calidad del reporte del estudio de coste efectividad

Titulo y Resumen		
Titulo	1. ¿Se identifica el estudio como una evaluación económica o utiliza términos más específicos tal como “análisis de costo-efectividad”, y describe las intervenciones comparadas?	Sí
Resumen	2. ¿Dispone de un resumen estructurado de los objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluyendo diseño del estudio y parámetros) resultados (incluyendo caso base y análisis de incertidumbre) y conclusiones?	Sí
Introducción		
Antecedentes y Objetivos	3. ¿Describe de forma explícita el contexto general del estudio. Presenta la pregunta de investigación y su relevancia para la política de salud o las decisiones en la práctica clínica?	Sí
Métodos		
Plan de análisis de la evaluación económica	4. ¿Indica si se desarrolló un plan de análisis de la evaluación económica y donde se encuentra disponible?	No
Población objetivo y subgrupos	5. ¿Describe las características de la población del estudio (como el rango etario, las características demográficas, socioeconómicas o clínicas?	No
Contexto y lugar	6. ¿Proporcione información contextual relevante que pueda influir en los hallazgos?	Sí

Comparadores	7. ¿Describa las intervenciones o estrategias que están siendo comparadas y por qué se eligiero?	No, no se describen con detalles las intervenciones
Perspectiva	8. ¿Indicaron la/s perspectiva/s adoptada/s por el estudio y por qué se eligió o eligieron?	Sí
Horizonte temporal	9.¿Indica el horizonte temporal del estudio y por qué es apropiado?	Parcialmente, ya que no se explica porque es apropiado la elección realizada
Tasa de descuento	10. ¿Reportaron la/s tasa/s de descuento y el motivo para elegirla/s?	Sí
Selección de los desenlaces sanitarios	11.¿Describieron qué desenlaces se utilizaron como medida/s de beneficio/s y daño/s?	Sí
Medición de desenlaces sanitarios	12.¿Describa cómo fueron medidos los desenlaces utilizados para representar beneficio/s y daño/s?	No
Valoración de desanlaces sanitarios	13.¿Describieron la población y los métodos utilizados para medir y valorar los desenlaces sanitarios?	No
Medición y valoración de recursos y costos	14.¿Describieron cómo se midieron los recursos sanitarios y se valoraron los costos?	Sí
Modena, fecha de los precios y conversión	15.¿Reportaron las fechas de la estimación de la cantidad de recursos y los costos unitarios, así como la moneda y año de conversión?	Sí
Justificación y descripción del modelo	16.¿En caso de usar un modelo de decisión, describieron en detalle y justificaron su elección?	Parcialmente, no se justificó su elección

Análisis y supuestos	17.¿Describieron todos los métodos utilizados para analizar o transformar datos estadísticamente; los métodos de extrapolación, y las aproximaciones para validar cualquier modelo utilizado?	No
Caracterización de la heterogeneidad	18. ¿Describieron todos los métodos utilizados para estimar cómo los resultados del estudio varían entre subgrupos?	No
Caracterización de los efectos distribucionales	19.¿Describieron cómo se distribuyen los impactos entre diferentes individuos, o los ajustes realizados para reflejar poblaciones prioritarias?	No
Caracterización de la incertidumbre	20.¿Describieron los métodos utilizados para caracterizar las fuentes de incertidumbre en el análisis?	Sí
Abordaje para la participación e involucramiento de los pacientes, el público, la comunidad y otras partes interesadas	21. ¿Describieron cualquier estrategia utilizada para involucrar a los pacientes o a los destinatarios de los servicios, al público en general, a la comunidad, o las partes interesadas (por ejemplo, médicos o pagadores) en el diseño del estudio?	No
Resultados		
Parámetros del estudio	22.¿Informaron los detalles de todos los parámetros utilizados (por ejemplo, valores, rangos, referencias), incluyendo la incertidumbre o los supuestos distribucionale?	Sí
Resumen de los resultados principales	23.¿Informaron los valores promedio de las principales categorías de costos y desenlaces de interés, y fueron resumidos en el indicador o la medida global más apropiados?	Sí

Efecto de la incertidumbre	24.¿Describieron cómo la incertidumbre sobre los juicios analíticos, los parámetros o las proyecciones afectan los hallazgos?. Si corresponde, ¿informaron el efecto de la elección de la tasa de descuento y el horizonte temporal?	Sí
Efecto de la participación e involucramiento de los pacientes, el público, la comunidad y otros actores	25.¿Reportaron sobre cualquier influencia o cambio que la participación de pacientes o destinatarios de los servicios, el público, la comunidad u otros actores haya tenido en el enfoque o los hallazgos del estudio?	No
Discusión		
Hallazgos del estudio, limitaciones, generalizabilidad y conocimiento actual	26. ¿Reportaron los hallazgos principales del estudio, las limitaciones, así como las consideraciones éticas o de equidad que no se hayan incorporado, y cómo los mismos podrían afectar a los pacientes, las políticas o la práctica?	No
Otra información relevante		
Fuente de financiación	27. ¿Describieron cómo se financió el estudio y cualquier rol del financiador en la identificación, el diseño, la realización, y el reporte del mismo?	Sí
Conflictos de interés	28. ¿Informaron de los conflictos de interés de los autores, de acuerdo con los requisitos de la revista científica o del Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas (ICMJE)?	Sí