

# La termoplastia bronquial - una nueva herramienta terapéutica para el asma bronquial severa

ARTURO MORALES S.\*

## Bronchial thermoplasty - A new therapeutic tool for severe asthma

*Bronchial thermoplasty is a tool used in the management of severe asthma that remain symptomatic despite adequate treatment. The procedure consist in the application of endobronchial controlled thermal energy, in order to achieve partial destruction of smooth muscle of the airway, procedure known as ablative radiofrequency. The technique has been associated to improvement in the quality of life, higher levels of peak expiratory flow, more days free of disease, low exacerbation rates, fewer needs of rescue bronchodilators.*

**Key words:** Asthma; disease management; bronchi; quality of life.

## Resumen

*La termoplastia bronquial es un procedimiento broncoscópico que se emplea como herramienta terapéutica en pacientes con asma severa que se mantienen sintomáticos pese a un tratamiento óptimo. El procedimiento consiste en la aplicación de energía térmica controlada endobronquial para lograr la destrucción parcial del músculo liso de la vía aérea, procedimiento conocido como radiofrecuencia ablativa. El procedimiento se ha asociado a mejoría en la calidad de vida, mayores niveles de flujo espiratorio máximo, mayor cantidad de días libres de enfermedad, reducción en la frecuencia de exacerbaciones asmáticas, menor necesidad de broncodilatadores de rescate, menores visitas al servicio de urgencia y menor ausentismo laboral. El procedimiento es considerado seguro cuando se respetan las contraindicaciones, sólo existiendo una mayor tasa se exacerbaciones y hospitalizaciones en el período inmediatamente posterior al procedimiento. Los beneficios se mantienen en el seguimiento a cinco años después del procedimiento. La termoplastia bronquial es una herramienta terapéutica a tener en consideración en pacientes con asma de difícil control.*

**Palabras clave:** Asma; manejo de enfermedad; bronquios; calidad de vida.

## Introducción

El asma bronquial es una enfermedad pulmonar heterogénea, usualmente caracterizada por una inflamación crónica de la vía aérea. Está definida por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, sensación de pecho apretado y tos que varía en intensidad y en el tiempo, junto a limitación variable en el flujo de aire espiratorio<sup>1</sup>.

El asma bronquial constituye una de las patologías respiratorias más prevalentes en la población<sup>2</sup>. Si bien la mayoría de los pacientes alcanzarán un buen control con corticoides inha-

lados y broncodilatadores, un pequeño porcentaje se mantendrá sintomático aún con el tratamiento estándar disponible. Se entiende por asma severo a aquel que requiere de tratamiento con dosis altas de corticoides inhalados más broncodilatadores  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga acción (LABA) para lograr su control, o asma que siga sin control a pesar de este tratamiento<sup>1</sup>. El asma severa representa un grupo heterogéneo de fenotipos (eosinofílico, paucimune, granulocítico, entre otros)<sup>3</sup>, con diferencias fisiopatológicas detrás de cada uno de ellos, variando los elementos estructurales, celulares y moleculares. Uno de los mecanismos responsables de la sintomatología de

\* Departamento de Enfermedades Respiratorias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

los pacientes asmáticos está en el engrosamiento de la pared de la vía aérea<sup>4</sup>, atribuible a la inflamación de la vía aérea, hipertrofia del músculo liso, hiperplasia de células caliciformes e hipersecreción mucosa. La contracción del músculo liso genera broncoconstricción y obstrucción del flujo aéreo<sup>5</sup>. Sorprendentemente la función del músculo liso no es netamente mecánica, sino que participa en la cascada pro-inflamatoria secretando citoquinas y modulando la migración de células inflamatorias<sup>6</sup>. De aquí que se haya enfocado el músculo liso como una de los múltiples posibles objetivos de tratamiento en el asma severo.

La termoplastia endobronquial consiste en el uso de energía térmica para destruir el músculo liso de la vía aérea de 3 a 10 mm de diámetro (ablación por radiofrecuencia). Este procedimiento constituye en sí una herramienta terapéutica muy distinta al resto del arsenal farmacéutico antiinflamatorio disponibles para el asma severo. En esta revisión examinaremos la evidencia disponible en pacientes con asma severa, la técnica, las indicaciones y contraindicaciones del procedimiento.

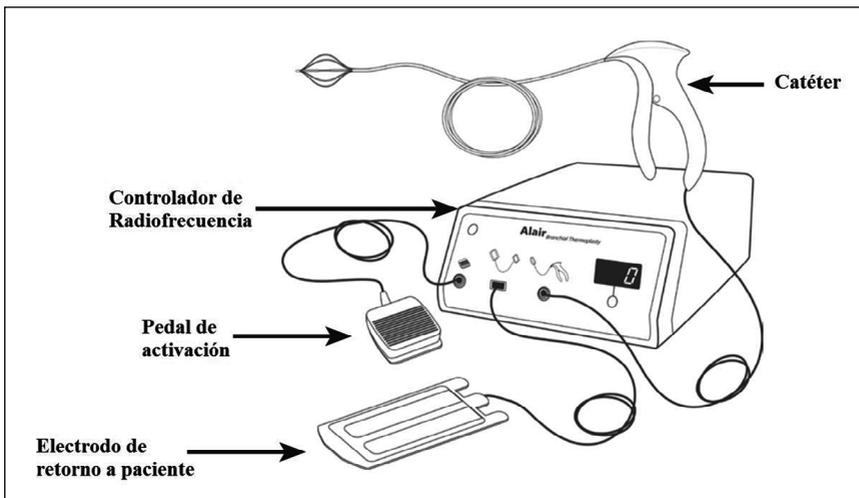
### Estudios preclínicos

La efectividad de la técnica de la termoplastia bronquial fue inicialmente descrita en modelos animales. En éstos se demostró una reducción en la respuesta de la vía aérea frente a la provocación con metacolina que ocurría precozmente (1 semana) tras el procedimiento y se mantenía durante al menos tres años, lo cual se correlacionó con la reducción de la contractilidad del músculo liso de la pared bronquial<sup>7</sup>. La seguridad en seres humanos fue demostrada en pacientes voluntarios

sometidos a lobectomía por cáncer, logrando evidenciar que la técnica era segura, bien tolerada, y que provocaba una significativa reducción del músculo liso de la vía aérea<sup>8</sup>.

### Procedimiento y mecanismo de acción

La termoplastia bronquial consiste en aplicar energía térmica a la pared de la vía aérea a través de un catéter con cuatro asas en su extremo distal. Dichas asas son las que se apoyan sobre la pared bronquial, permitiendo la conducción de la energía hacia el tejido. Se realizan activaciones de 10 s de duración, donde se entrega energía a 18 W, lo que traduce una temperatura de 65 °C en el sitio de contacto con la pared bronquial (Figura 1). Posteriormente, el catéter es retirado 5 mm, y se vuelve a realizar una nueva activación, y así sucesivamente. De esta forma se trata de manera progresiva cada segmento bronquial, desde regiones distales en bronquiales de la vía aérea desde 3 mm de diámetro hasta regiones proximales de los bronquios lobares. El tratamiento se divide en tres sesiones, las que están separadas por intervalos de tres semanas. En la primera sesión se trata exclusivamente el lóbulo inferior derecho, en la segunda sesión el lóbulo inferior izquierdo y en la tercera sesión ambos lóbulos superiores. El lóbulo medio no es tratado. Cada sesión demora entre 30 a 45 min y se realizan en promedio entre 40 a 60 activaciones. Siempre se emplean corticoides de forma preventiva peri-procedimiento, administrando 50 mg de prednisona por un total de 5 días, los que se inician tres días antes del procedimiento. Las principales contraindicaciones para el procedimiento son la presencia de marcapaso o desfibrilador cardíaco, la presencia de infección



**Figura 1.** Equipo Alair® para administración de termoplastia endobronquial.

respiratoria activa, una exacerbación de asma o cambio en la dosis de corticoides en los últimos 14 días, o la imposibilidad de suspensión de tratamiento anticoagulante o aspirina.

El mecanismo por el cual existe un beneficio fisiológico tras la aplicación de energía térmica a la pared bronquial es aún desconocido. *A priori*, se podría atribuir todo el efecto a la reducción del área de la musculatura lisa bronquial asociada al procedimiento<sup>9</sup>. Sin embargo, no se ha demostrado consistentemente en estudio clínicos una reducción en la hiper-respuesta de la vía aérea luego de una reducción de la musculatura de la vía aérea<sup>9</sup>. Otro posible mecanismo de acción de la termoplastia es la reducción en la secreción de mediadores inflamatorios y expresión de moléculas de actina en el músculo liso<sup>10</sup>. Evidencia a favor de este último punto se encuentra en los resultados de lavados broncoalveolares realizados a pacientes asmáticos severos después de la termoplastia, en los que existiría reducción de los mediadores inflamatorios como TGF $\beta$ <sub>1</sub> (*transforming growth factor  $\beta$ -1*) y RANTES (quimiocina CCL5)<sup>11</sup>.

### Estudios de eficacia clínica

El primer estudio de eficacia clínica se realizó de forma abierta en 16 pacientes con asma leve a moderado. La termoplastia logró aumentar los días libre de enfermedad, el flujo espiratorio máximo (PEF) y la concentración de metacolina capaz de generar un 20% de reducción del VEF<sub>1</sub> en la prueba de provocación bronquial<sup>12</sup>. A estos pacientes se les realizó tomografías axiales com-

putarizadas (TAC) de tórax a dos años plazo, sin evidenciar daño estructural, bronquiectasias, engrosamiento bronquial o cambios en el parénquima pulmonar<sup>12</sup>.

A la fecha sólo existen tres estudios aleatorizados controlados que demuestran la eficacia de la termoplastia bronquial<sup>13-15</sup>, siendo ciego sólo uno de ellos<sup>15</sup>. Si bien los criterios de inclusión de los estudios varían entre ellos, en general incluyeron a pacientes adultos, con asma moderado a severo que se mantenían sintomáticos pese a tratamiento con corticoide inhalados en dosis altas más broncodilatadores  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga acción (LABA) (Tabla 1). El objetivo primario de los diversos estudios fue distinto, lo que dificulta su interpretación. Así alguno de ellos reportan la calidad de vida medida a través del cuestionario *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ)<sup>15</sup>, mientras que otros la frecuencia de exacerbaciones asmáticas<sup>13</sup>.

El *AIR Trial* fue el primero de los estudios aleatorizados, incluyó a 112 pacientes con asma moderado a severo, y demostró una reducción del 50% en el riesgo de exacerbaciones leves en el seguimiento a un año<sup>13</sup>. Esto se traducía en 10 exacerbaciones menos por sujeto en el grupo tratado. Como objetivos secundarios demostró que, tras la termoplastia, existía una mejoría en la calidad de vida medida por los cuestionarios AQLQ y por el *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), que aumentaba la cantidad de días libres de síntomas y que aumentaba el PEF (sin cambios en el VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador). En este estudio aproximadamente la mitad de los pacientes tenían asma moderado y la otra mitad asma

**Tabla 1. Principales criterios de inclusión y exclusión de los estudios aleatorizados de termoplastia bronquial**

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Adultos entre 18 y 65 años	- Crisis asmáticas muy graves (admisiones a UCI o intubaciones por asma en últimos dos años)
- Asma moderada y severa	- $\geq 3$ hospitalizaciones por asma en el año previo
- Uso de corticoide inhalado + LABA	- Infecciones respiratorias bajas recurrentes ( $> 3$ en último año requiriendo antibióticos)
- VEF <sub>1</sub> $\geq 50$ -60% del teórico	- Historia de uso recurrente de dosis altas de cursos de corticoides orales en último año ( $\geq 4$ )
- Test de metacolina (+): PC <sub>20</sub> $< 8$ mg/dL	- Uso de broncodilatadores $\beta_2$ -adrenérgicos de corta acción de rescate más de 4 veces al día
- No fumador o consumo de tabaco suspendido hace más de un año con IPA $< 10$	- VEF <sub>1</sub> post broncodilatador $< 65\%$ del teórico
- Cuestionario AQLQ $\leq 6,25$ puntos	

LABA: broncodilatadores  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga acción, VEF<sub>1</sub>: Volumen espirado forzado en el 1<sup>er</sup> segundo, PC<sub>20</sub>: dosis de metacolina requerida para provocar una caída del VEF<sub>1</sub> del 20%, IPA: índice de paquetes/año, AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*, UCI: unidad de cuidados intensivos.

severo, por lo que el efecto demostrado pudo ser subvalorado debido a la inclusión de pacientes con asma de menor gravedad. Al realizar el análisis de subgrupos (con los reparos propios de las conclusiones que se pueden obtener de este tipo de análisis) se observó que el grupo de pacientes con uso de Beclometasona inhalada mayor de 1.000 µg/día (grupo de asma más severo) tenía mayores beneficios clínicos con alzas de PEF de 90 L/min, logrando suspensión de los broncodilatadores β<sub>2</sub>-adrenérgicos de larga acción (LABA). En el grupo tratado se reportaron más hospitalizaciones por exacerbación asmática en el período inmediato posterior a la termoplastia.

El estudio RISA se diseñó con el objetivo de demostrar la seguridad de la técnica y reducir la terapia con corticoides orales y/o inhalados<sup>14</sup>. El estudio incluyó a 32 pacientes con asma severo (criterio de ingreso VEF<sub>1</sub> ≥ 50% teórico), que no tenían control con dosis altas de corticoides inhalados (en dosis equivalentes a Fluticasona > 750 µg/día) + LABA. La mitad de los pacientes eran usuarios de corticoides orales (dosis promedio de 15 mg/día). Nuevamente el grupo intervenido reportó un mayor número de exacerbaciones y hospitalizaciones peri-procedimiento. Entre los objetivos secundarios se reportó una considerable y significativa reducción en el uso de broncodilatadores de corta acción, mejoría en el VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador y mejoría de los cuestionarios de calidad de vida (AQLQ y ACQ).

Ambos estudios (AIR Trial<sup>13</sup> y RISA<sup>14</sup>) fueron controlados y aleatorizados pero no eran ciegos, por lo que se atribuía un efecto placebo al procedimiento de termoplastia. Por este motivo, se diseñó el AIR2 Trial, estudio que incluyó a 288 pacientes con asma severo, el objetivo primario fue el cambio en la calidad de vida medido por el cuestionario AQLQ<sup>15</sup>. Un mayor porcentaje del grupo de termoplastia alcanzó el aumento de 0,5 o más puntos en el AQLQ, considerado como mejoría clínicamente significativa. Este estudio no demostró cambios significativos en los objetivos secundarios (VEF<sub>1</sub>, score ACQ, PEF y uso de broncodilatadores de rescate). Sin embargo, en el grupo de termoplastia se observó reducción de 32% en las exacerbaciones severas, 84% en las visitas al servicio de urgencia y 66% en el ausentismo escolar o laboral.

Con el resultado de estos tres estudios clínicos se publicó un meta-análisis que demostró que la termoplastia era efectiva en mejorar la calidad de vida y el PEF de pacientes con asma<sup>16</sup>. Como era de esperar la heterogeneidad de los estudios fue elevada.

Actualmente se encuentra en marcha el es-

tudio PAS2 (*Bronchial Thermoplasty in Severe Persistent Asthma*)<sup>17</sup>. Este estudio reclutó a 300 pacientes con asma severa, con el objetivo primario de evaluar la frecuencia de exacerbaciones asmáticas severas en el seguimiento a cinco años. Como objetivos secundarios se medirá la frecuencia de las exacerbaciones de diferente gravedad, el número de visitas a los servicios de urgencia, el número de hospitalizaciones y la cantidad de evento adversos respiratorios. Los resultados finales se estiman que estarán disponibles para fines de 2019.

### Efectos a largo plazo

Los pacientes del estudio RISA<sup>14</sup> y del AIR2<sup>15</sup> fueron seguidos posterior al término del estudio por un plazo de cinco años. Al final de dicho período se comunicó un menor número de exacerbaciones (50% reducción en las exacerbaciones severas) y de visitas al servicio de urgencia (80% de reducción), en comparación al año previo al ingreso al estudio. Se observó una reducción del 17% en la dosis de corticoides inhalados, logrando suspender por completo el tratamiento en 7% de los pacientes. No hubo cambio en el VEF<sub>1</sub>, ni se apreciaron cambios en las radiografías o tomografías de tórax subsiguientes<sup>18</sup>.

### Precauciones

La presencia de obstrucción bronquial avanzada en la espirometría (VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador < 50% del teórico), fue un criterio de exclusión general para todos los estudios mencionados<sup>13-15</sup>. Sin embargo, existe publicación de casos en la literatura de termoplastia en pacientes con asma severa con obstrucción bronquial avanzada (VEF<sub>1</sub> hasta 37% del valor teórico)<sup>19</sup>. Entre las contraindicaciones relativas se debe considerar el antecedente de intubación u hospitalización en la unidad de cuidados intensivos debido a crisis asmáticas en los últimos dos años.

La termoplastia bronquial recibió la aprobación de la FDA (*Food & Drug Administration, USA*) en el año 2010, y las guías GINA la recomiendan como herramienta terapéutica en pacientes seleccionados, con asma bronquial severa, que se mantienen sintomáticos pese a tratamiento adecuado (con grado B de evidencia). Sin embargo, las guías de asma severa ERS/ATS del año 2014 son más cautelosas y recomiendan el empleo de la termoplastia bronquial sólo en el contexto de estudios clínicos en población adulta<sup>20</sup>.

## Conclusiones

La termoplastia endobronquial estaria indicada en pacientes con asma de dificil control que se mantienen sintomaticos pese a dosis altas de corticoides inhalados sumado a agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada (LABA). Antes de su empleo se debe evaluar minuciosamente a los pacientes para confirmar el diagnóstico, excluir correctamente el diagnóstico diferencial de asma, y tratar apropiadamente las co-morbilidades como la patología rinosinusal y gastro-esofágica. Se deben conocer las contraindicaciones del procedimiento y los pacientes deben ser debidamente informados acerca de los posibles efectos adversos inmediatos asociados. En suma, la termoplastia bronquial parece ser un procedimiento seguro y efectivo en el manejo de pacientes con asma de dificil control.

## Bibliografía

- 1.- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) guidelines 2016. Strategy for asthma management and prevention. Disponibles en: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- 2.- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Asthma Fact Sheet No 307; 2013. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>
- 3.- PANETTIERI R A Jr. Neutrophilic and pauci-immune phenotypes in severe asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36: 569-79.
- 4.- AYSOLAR S, HOFFMAN E A, GIERADA D, WENZEL S, COOK-GRANROTH J, TARSI J et al. Airway remodeling measured by multidetector CT is increased in severe asthma and correlates with pathology. *Chest* 2008; 134: 1183-91.
- 5.- AFFONCE D A, LUTCHEN K R. New perspectives on the mechanical basis for airway hyperreactivity and airway hypersensitivity in asthma. *J Appl Physiol* 2006; 101: 1710-9.
- 6.- PANETTIERI R A Jr. Airway smooth muscle: immunomodulatory cells? *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 381-6.
- 7.- DANEK C J, LOMBARD C M, DUNGWORTH D L, COX P G, MILLER J D, BIGGS M J et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol* 2004; 97: 1946-53.
- 8.- MILLER J D, COX G, VINCIC L, LOMBARD C M, LOOMAS B E, DANEK C J. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest* 2005; 127: 1999-2006.
- 9.- WILHELM C P, CHIPPS B E. Bronchial thermoplasty: a review of the evidence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116: 92-8.
- 10.- PRETOLANI M, DOMBRET M C, THABUT G, KNAP D, HAMIDI F, DEBRAY M P et al. Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1452-4.
- 11.- DENNER D R, DOEING D C, HOGARTH D K, DUGAN K, NAURECKAS E T, WHITE S R. Airway inflammation after bronchial thermoplasty for severe asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1302-9.
- 12.- COX G, MILLER J D, MCWILLIAMS A, FITZGERALD J M, LAM S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 965-9.
- 13.- COX G, THOMSON N C, RUBIN A S, NIVEN R M, CORRIS P A, SIERSTED H C, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007; 356: 1327-37.
- 14.- PAVORD I D, COX G, THOMSON N C, RUBIN A S, CORRIS P A, NIVEN R M, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1185-91.
- 15.- CASTRO M, RUBIN A S, LAVIOLETTE M, FITERMAN J, DE ANDRADE LIMA M, SHAH P L et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 116-24.
- 16.- WU Q, XING Y, ZHOU X, WANG D. Meta-analysis of the efficacy and safety of bronchial thermoplasty in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *J Int Med Res* 2011; 39: 10-22.
- 17.- BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION. Bronchial Thermoplasty in Severe Persistent Asthma (PAS2); 2014. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01350336>. Accedido en Octubre 2016. [NMLIdentifier: NCT 01350336].
- 18.- LAXMANAN B, HOGARTH D K. Bronchial thermoplasty in asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy* 2015; 8: 39-49.
- 19.- DOEING D C, MAHAJAN A K, WHITE S R, NAURECKAS E T, KRISHNAN J A, HOGARTH D K. Safety and feasibility of bronchial thermoplasty in asthma patients with very severe fixed airflow obstruction: a case series. *J Asthma* 2013; 50: 215-8.
- 20.- CHUNG K F, WENZEL S E, BROZEK J L, BUSH A, CASTRO M, STERK P J, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.

Correspondencia a:

Dr. Arturo Morales S.

Departamento de Enfermedades Respiratorias  
Pontificia Universidad Católica de Chile.

Diagonal Paraguay 362, piso 6, Santiago, Chile.

Email: [ajmorales@gmail.com](mailto:ajmorales@gmail.com)