

6

TRATAMIENTO BRONCOSCÓPICO DE LA PATOLOGÍA BRONQUIAL OBSTRUCTIVA PERIFÉRICA

J. Flandes¹, V. Pajares², A. Torrego²

¹Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

²Servicio de Neumología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

La prevalencia de las enfermedades de la vía aérea periférica (asma y EPOC) tiene un gran impacto sanitario. La detección precoz y la cesación tabáquica es la intervención más eficaz en la EPOC, mientras que la evitación de los alérgenos y el tratamiento con esteroides inhalados, solos o asociados a broncodilatadores, permite el manejo de un gran número de enfermos asmáticos. Sin embargo, muchos pacientes con EPOC son diagnosticados en fases avanzadas con disnea incapacitante en los que la rehabilitación, la oxigenoterapia continua, la cirugía de reducción de volumen o el trasplante son el último escalón terapéutico. Igualmente, un porcentaje de asmáticos crónicos pueden sufrir síntomas persistentes y severos a pesar de tratamiento combinado, con importante repercusión en su calidad de vida.

El conocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades respiratorias ha permitido el desarrollo de técnicas broncoscópicas que, en el caso del enfisema con marcada hiperinsuflación, pretenden conseguir los resultados de la cirugía de reducción de volumen, pero sin las complicaciones propias de la intervención, y en el asma severa mal controlada pretenden reducir la broncoconstricción actuando sobre el músculo bronquial hipertrófico. En el presente capítulo se revisará el estado de las técnicas broncoscópicas en los enfermos seleccionados con enfisema y asma.

TRATAMIENTO BRONCOSCÓPICO DEL ENFISEMA: REDUCCIÓN DE VOLUMEN PULMONAR POR BRONCOSCOPIA

Introducción

El enfisema pulmonar es una enfermedad crónica, progresiva e incapacitante, que se origina como consecuencia de la destrucción de las paredes alveolares y estrechamiento de los bronquios, que produce un atrapamiento aéreo con limitación de los flujos y volúmenes pulmonares junto a una disminución de la difusión, produciendo insuficiencia ventilatoria, disnea e intolerancia al ejercicio¹.

Durante años, el único tratamiento de estos pacientes ha sido el médico, tratando de disminuir la inflamación de la vía aérea y detener la destrucción de parénquima. No existe un tratamiento médico curativo para esta enfermedad y sólo el abandono del tabaco logra un enlentecimiento de la progresión de la misma. Las medidas farmacológicas y la rehabilitación pretenden mejorar la calidad de vida, aumentar la tolerancia al esfuerzo y evitar las exacerbaciones. Los fármacos más utilizados son los anticolinérgicos (ipratropio, tiotropio) junto con β_2 -adrenérgicos (salbutamol, terbutalina, salmeterol y formoterol) asociados o no a esteroides inhalados (budesonida, fluticasona, etc.). En las fases más avanzadas, la oxigenoterapia domiciliar mejora la supervivencia y, en casos seleccionados y muy discapacitados, el trasplante pulmonar y la cirugía reduc-

????????????

tora de volumen son las únicas posibilidades que pueden mejorar la sintomatología y la función pulmonar.

En la década de los noventa se popularizó el tratamiento quirúrgico de reducción de volumen pulmonar (RVP), que consistía en la resección del 20% al 30% de cada pulmón, especialmente de los segmentos más enfisematosos. Esta técnica, propuesta inicialmente en los años cincuenta por Brantigan y Mueller² y retomada por Cooper et al.³ en 1995, pretende mejorar la función pulmonar y sintomatología de los pacientes con marcada hiperinsuflación, reconfigurando la cavidad torácica y mejorando la contractilidad diafragmática sobre unos pulmones menos voluminosos. Tres estudios randomizados con pequeñas series de pacientes⁴⁻⁶ y el gran estudio del NETTRG (National Emphysema Treatment Trial Group)⁷ han demostrado la utilidad de esta técnica en pacientes seleccionados, al tiempo que los resultados preliminares del NETTRG identificaron un grupo de enfermos con alto riesgo de mortalidad para la RVP cuando presentan valores de FEV1 < 20%, un factor de transferencia de DLCO menor del 20% y enfisema homogéneo en la TC⁸, precisamente el grupo más necesitado de tratamiento paliativo. En estudios experimentales, la cirugía reductora de volumen mediante plicatura o grapado del parénquima sin resección, ha demostrado eficacia funcional, lo que abre expectativas a otros métodos no invasivos.

En la actualidad, los criterios de inclusión restrictivos para RVP junto con la alta morbimortalidad, el alto coste y los pobres beneficios a largo plazo han ido relegando esta técnica. Se calcula una mortalidad asociada a esta técnica del 5%⁹, una frecuencia de complicaciones intraoperatorias del 9% y postoperatorias del 58,7%, con una elevada prevalencia de reintubaciones (21,8%), arritmias (18,6%), neumonía (18,2%), reingreso en UVI (11,7%), y traqueotomía (8,2%)¹⁰. La fuga aérea con una media de duración de 7 días aparece en el 90% de los casos operados¹¹. Todo ello ha llevado a un progresivo abandono de esta técnica, siendo pocos los casos seleccionados.

La broncoscopia reductora de volumen, aunque ya se utilizó con éxito por Grenshaw¹² en 1966 en dos pacientes con enfisema bulloso mediante la instilación broncoscópica de una solución esclerosante de hidróxido de sodio con ácido acético diluido, es una técnica emergente que plantea la reducción de volumen mediante distintos principios: 1) creación de vías aéreas accesorias para

facilitar la disminución del aire atrapado (by-pass de vías aéreas; 2) inducción de colapso mediante instilación de pegamentos biológicos en una técnica semejante al lavado broncoalveolar; y 3) la introducción en bronquios segmentarios de válvulas unidireccionales del aire.

Se ha abandonado la colocación de bloqueadores endobronquiales, que fueron los primeros métodos que se utilizaron para reducción pulmonar por broncoscopia, debido a la alta tasa de complicaciones como atelectasias, neumonías, migración de los bloqueadores, etc.¹³

Técnicas broncoscópicas de reducción de volumen en el enfisema

Fenestraciones de la vía aérea

Se entiende por by-pass o fenestración de la vía aérea a la creación de nuevas vías que permitan la salida del aire atrapado en los pulmones enfisematosos hiperinsuflados. Se basa en la existencia de comunicaciones entre los segmentos y lóbulos¹⁴ consiguiendo disminuir el atrapamiento aéreo con la consiguiente mejora de la dinámica respiratoria¹⁵.

La técnica consiste en realizar fenestraciones en bronquios lobares bilaterales, colocando posteriormente una válvula que impida el cierre del orificio creado. Normalmente se colocan una media de tres o cuatro válvulas en cada pulmón y siempre después de haber seleccionado con TC las zonas más afectas e incluyendo sólo los casos de enfisema homogéneo. Se ha demostrado que no tiene eficacia en los casos de enfisema heterogéneo de predominio por lóbulos superiores, ya que con esta técnica no se consigue apenas disminuir el atrapamiento. Actualmente (Fig 1) sólo están disponibles las válvulas Exhale® (Bronchus Technologies, Inc, Mountain View, CA, USA) que se colocan realizando tres pasos:

1. Identificación y selección de la zona para perforar previo análisis con Doppler que demuestre que no hay vasos detrás de la pared bronquial.
2. Perforación bronquial, nueva comprobación con Doppler que no hay vasos próximos, dilatación del orificio creando una fenestración de unos 4 mm.
3. Colocación del dispositivo o stent tipo válvula metálica recubierto de paclitaxel.

Los pacientes con enfisema, a diferencia de los sujetos

sanos, tienen una ventilación colateral segmentaria con escasa resistencia¹⁶, lo que condiciona el atrapamiento aéreo durante la espiración y la ausencia de colapso durante la toracotomía. Lausberg et al.¹⁷, en pulmones extirpados por trasplante crearon orificios no anatómicos de drenaje aéreo, perforando los bronquios segmentarios con una sonda de electrocauterio y colocando una válvula para evitar el cierre. Con esta técnica demostraron cómo mejoraba el FEV₁ y aumentaba el volumen a medida que realizaba más fenestraciones. Esta técnica se basa en los estudios de Rendina¹⁸, quien realizó fenestraciones bronquiales en pacientes antes de reseca pulmones por neoplasia o trasplante. Posteriormente se han publicado estudios como los de Cardoso¹⁹, que demuestra la eficacia de esta técnica en pacientes con enfisema homogéneo.

Pegamentos biológicos

La utilización de pegamentos biológicos pretende la oclusión de la luz de los bronquios más afectados en pacientes con enfisema heterogéneo, produciendo atelectasias y cicatrices con la consiguiente reducción de volumen y mejoría de la dinámica respiratoria.

Ingenito et al.²⁰ en un estudio experimental con ovejas a las que previamente habían provocado un enfisema moderado mediante la inhalación de papaína, aleatorizaron tres grupos que fueron tratados con cirugía reductora de volumen, broncoscopia reductora de volumen (mediante la instilación de cola de fibrina) y un grupo control (broncoscopia sin actuación), observando cómo era factible el colapso persistente de segmentos pulmonares con una mejoría funcional semejante a la lograda con la cirugía, pero con la presencia de abscesos estériles en la necropsia. Los mismos autores²¹, también en ovejas con un grado más avanzado de enfisema y utilizando una solución adhesiva basada en principios de ingeniería tisular, obtuvieron el colapso en 33 de 36 segmentos sin abscesos.

En la actualidad se dispone de pegamentos biológicos para tratamiento del enfisema heterogéneo (Aeris Therapeutics, Inc, Woburn, MA, USA) comprobándose su eficacia al cabo de 6 a 8 semanas²². La técnica consiste en instilar el pegamento biológico a través del canal del broncoscopio, precisando unos 10 minutos para cada subsegmento tratado ya que es necesario realizar estos pasos



Figura 1. Válvula EXHALE®.

en cada aplicación:

1. Localizar bronquio e instilar tripsina para desactivar el surfactante.
2. A los 2 minutos, lavar y colocar un catéter por el que se instila una suspensión de fibrinógeno y trombina de forma simultánea.
3. Posteriormente se inyecta la solución de hidrogel que es biocompatible, biodegradable y sellante para reducción de volumen.

Hay varios estudios^{23,24} que demuestran la eficacia de esta técnica, pendiente de validar con mayores series más amplias.

Válvulas endobronquiales.

Otra estrategia para realizar reducción pulmonar por broncoscopia es la utilización de válvulas o dispositivos que ocluyan la vía aérea. Se colocan en las zonas más afectadas en los casos de enfisema heterogéneo para disminuir el atrapamiento al conseguir que salga el aire (son válvulas unidireccionales) y las secreciones bronquiales fisiológicas, pero evitando la entrada de aire en los segmentos bronquiales tratados.

Sabanathan²⁵ realizó estudios preliminares mostrando la mejoría funcional en algunos pacientes, pero con importantes complicaciones, como migración de las válvulas e infección. Actualmente hay dos tipos de válvulas en el mercado: las de Zephyr™ (Emphasys Medical, Inc, Redwood City, CA, USA) y las de Spiration™ (Spiration, Inc, Redmond, WA, USA). Las dos tienen las mismas indicacio-

????????????



Figura 2. Válvula Zephyr®.



Figura 3. Válvula Spiration®.

nes y similar eficacia. Estas dos válvulas pueden ser insertadas broncoscópicamente, la de Spiration™ –en forma de paraguas– que no permite la entrada pero sí la salida de aire del bronquio, y la válvula de Zephyr™ –en forma de pico de pato– con más estudios experimentales en animales²⁶ y en humanos^{27,28}. En la experiencia de Toma²⁷, los casos tratados mostraron mejoría en el FEV₁ y DLCO al mes de evaluación, y en la serie de Snell²⁸, de diez casos tratados, cuatro refirieron mejoría clínica y en la DLCO, pero no en la tolerancia al ejercicio. En definitiva, las técnicas broncoscópicas de reducción de volumen parecen esperanzadoras y, si demuestran en más ensayos clínicos su eficacia, podrían realizarse de forma escalonada y repetida, e incluso tener indicación en aquellos pacientes en los que la cirugía reductora de volumen supone un riesgo excesivo o no está indicada.

Las válvulas de Zephyr™ de nueva generación (Fig. 2) son de nitinol recubiertas y autoexpandibles. Para su inserción se precisa primero medir el diámetro de la luz bronquial donde se va a colocar la válvula y posteriormente se coloca a través de un catéter introducido por el canal del

broncoscopio.

Las válvulas de Spiration™ (Fig. 3) presentan forma de paraguas con una estructura nitinol y seis “varillas” cubiertas por una membrana de poliuretano. Dispone de una barra central que permite su extracción o recolocación correctas. Para su inserción se precisa primero calibrar el balón de agua para calcular el diámetro de la luz bronquial donde se va a colocar la válvula, y posteriormente se coloca el tamaño seleccionado (5, 6 o 7 mm) a través de un catéter introducido por el canal del broncoscopio. Hay varios ensayos en curso. Los datos preliminares muestran una mejoría significativa en los tests de calidad de vida, pero no cambios significativos en las pruebas de función pulmonar a largo plazo ya que, aunque inicialmente mejoran con la disminución del volumen residual y aumento del FEV₁, a los 6-12 meses vuelven a la situación previa.

Los datos actuales sugieren que la colocación de válvulas endobronquiales para reducción de volumen pulmonar, en casos de enfisema severo heterogéneo con atrapamiento importante, presenta similar eficacia que la cirugía, con menor morbilidad. La mortalidad se sitúa

en torno al 1% y precisan ingreso hospitalario entre 2 y 4 días. Las complicaciones más frecuentes son la exacerbación de la EPOC (6-26%), neumotórax (7-11%) y tejido de granulación^{30,31}.

Conclusiones de la reducción de volumen pulmonar por broncoscopia

La reducción de volumen pulmonar por broncoscopia es una nueva técnica con menor morbilidad que la cirugía, con grandes posibilidades en los pacientes con enfisema avanzado y atrapamiento aéreo. Las válvulas se pueden retirar y los procedimientos se pueden repetir. La mejoría es mayor en los tests de calidad de vida que en las pruebas de función pulmonar. Se precisan estudios con series amplias para validar el coste-beneficio de estos procedimientos.

TRATAMIENTO BRONCOSCÓPICO DEL ASMA BRONQUIAL: TERMOPLASTIA BRONQUIAL

Introducción

El asma es una enfermedad prevalente (3-5% de la población) que se define como una patología inflamatoria crónica de las vías aéreas en la cual están implicadas numerosas células y mediadores inflamatorios³². Asimismo, la participación del músculo liso bronquial da lugar a los fenómenos de obstrucción bronquial que se producen durante las exacerbaciones y que condicionan la aparición de los síntomas. De hecho, el tratamiento con fármacos broncodilatadores (β_2 -adrenérgicos) que relajan el músculo liso, constituye el primer paso terapéutico, especialmente en los momentos sintomáticos. Además, la hipertrofia y la hiperplasia del músculo liso bronquial forman parte de los cambios de remodelación bronquial asociados a la cronicidad del asma, resistencia al tratamiento, y a la pérdida progresiva de función pulmonar que pueden sufrir algunos de estos pacientes^{33,34}.

Durante las últimas décadas se han producido importantes avances en el conocimiento de la patogenia del asma, normativas de asma y mejoras significativas respecto al tratamiento, especialmente los glucocorticoides inhalados. Sin embargo, un porcentaje importante de pacien-

tes continúa presentando síntomas frecuentes y las cifras de control de la enfermedad son peores de lo que sería deseable. El 3-6% de los pacientes con asma presentan una pobre respuesta a los tratamientos disponibles siendo causa de múltiples consultas en los servicios de urgencias, ingresos, y un mayor impacto socio-sanitario.

En la búsqueda de nuevos tratamientos que mejoren la perspectiva terapéutica y la calidad de vida de estos pacientes, ha surgido una nueva técnica llamada termoplastia bronquial, que consiste en la aplicación de calor generada por radiofrecuencia, mediante un catéter que se introduce en el árbol bronquial con broncoscopia flexible, para reducir la cantidad y contractilidad del músculo liso. Así, la termoplastia se ha constituido como una posible e innovadora aproximación terapéutica del asma y podría resultar una opción para pacientes con asma grave, mal controlada y/o refractaria a otras alternativas terapéuticas.

Fisiopatología del asma y fundamentos para el tratamiento broncoscópico

Los dos grandes mecanismos fisiopatogénicos y biológicos que se producen en las vías aéreas de los pacientes asmáticos son, por un lado, la inflamación y el engrosamiento de la mucosa bronquial por un infiltrado celular; así como la broncoconstricción producida por la constricción del músculo liso de la pared bronquial. De esta forma, la inflamación y los cambios estructurales (engrosamiento de la capa muscular y de la membrana basal) constituyen las alteraciones anatomopatológicas que condicionan la limitación al flujo aéreo que caracteriza al asma.

En los pacientes asmáticos, la contracción del músculo liso puede producirse como respuesta a numerosos estímulos (irritantes, alérgenos, ejercicio, fármacos, metacolina, histamina, etc.). Es conocido que la mayor parte de la resistencia de las vías aéreas radica en los bronquios mayores a 2 mm de diámetro. En cualquier caso, cuando se produce una broncoconstricción en un paciente con asma, probablemente se trate de un fenómeno generalizado en todo el árbol bronquial, ya que incluso las grandes vías aéreas con cartílago pueden presentar una constricción intensa^{35,36}.

Así mismo, desde un punto de vista fisiopatológico, la inflamación crónica que comporta el mantenimiento de un infiltrado celular en la mucosa bronquial, como respues-

????????????

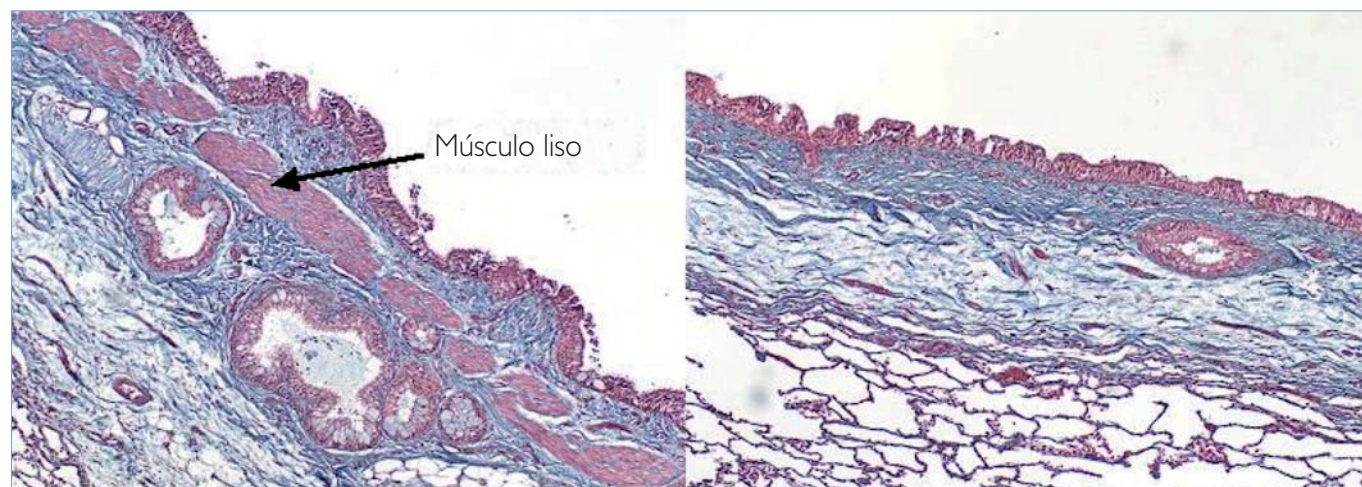


Figura 4. Secciones histológicas de pared bronquial mostrando una superficie bronquial previa (izquierda) y 12 semanas posterior (derecha), a tratamiento con termoplastia a 65°C (tinción de tricrómico, x100). En la sección que ha sido tratada se puede observar una desaparición del músculo liso, así como que el resto del epitelio, glándulas mucosas y región subepitelial son normales cortesía de Asthmatx Inc).

ta a los múltiples mediadores involucrados, podría desencadenar los cambios estructurales en las vías aéreas (remodelación bronquial) consistentes en un incremento de la capa de músculo liso bronquial, congestión vascular; hipertrofia glandular y engrosamiento de la membrana basal, alteraciones que conducen a la persistencia de la limitación al flujo aéreo y que se han asociado con la presencia de asma grave³⁷. Si bien es cierto que, actualmente, los mecanismos que conducen hasta la remodelación no están del todo claros³⁸.

Por otro lado, la importancia fisiológica del músculo liso bronquial se encuentra sujeta a controversia y, aunque se le ha atribuido un efecto protector, tanto funcional como estructural, y se ha relacionado su presencia con el mantenimiento del equilibrio ventilación-perfusión, el reflejo tusígeno o la regulación del volumen del espacio muerto, entre otras funciones, ningún trabajo ha demostrado que el músculo liso sea una estructura esencial y no se conoce ninguna patología humana o animal relacionada con su defecto o ausencia. Sin embargo, existe una amplia evidencia del papel patológico que el músculo liso juega en el asma³⁹.

Con estas consideraciones, es posible prever que su ausencia o bloqueo podría comportar un beneficio clínico en aquellas situaciones en las que su contracción y/o hipertrofia provocan síntomas. Tal y como se ha descrito anteriormente, se acepta que la inflamación de la vía aérea,

suceso primario en el asma, es el inductor de la hipertrofia y la hiperreactividad del músculo liso bronquial. Además, es posible que la propia activación del músculo liso sea un estímulo inflamatorio en sí mismo, a través de mecanismos autocrinos activados por mecanorreceptores de membrana, contribuyendo a ampliar la respuesta inflamatoria⁴⁰. Resultaría de interés explorar esta hipótesis en el contexto de un tratamiento encaminado a reducir el músculo liso bronquial. En este sentido, el término 'termoplastia bronquial' se refiere a un innovador procedimiento que consiste en la aplicación de calor, generado y controlado por una fuente de radiofrecuencia, a través de un catéter introducido en el árbol bronquial por el canal de un broncoscopio flexible, con el objetivo de reducir la cantidad y capacidad contráctil del músculo liso bronquial. Esto puede comportar un efecto beneficioso, consistente en disminuir la hiperreactividad bronquial, mejorar la función pulmonar, la calidad de vida, las exacerbaciones y las necesidades terapéuticas de los pacientes con asma.

Antecedentes y ensayos clínicos con termoplastia bronquial

Las primeras investigaciones se realizaron utilizando un modelo animal canino⁴¹⁻⁴³. En estos estudios se experimentó la aplicación con diversas temperaturas y se observó que con una temperatura de 65°C se conseguía un efecto de reducción de, aproximadamente, el 50% de la

cantidad de músculo liso bronquial, comprobándose que este efecto permanecía al cabo de los tres años de seguimiento (Fig. 4). En estos trabajos no se registraron efectos adversos importantes, el procedimiento fue bien tolerado por los animales y se observó una correlación entre la cantidad de músculo liso tratado y la mejora en la hiperreactividad bronquial inducida por metacolina.

El primer estudio encaminado a probar la viabilidad y seguridad en humanos fue publicado por Miller et al. tras examinar a 9 sujetos no asmáticos, a los que se había indicado una resección pulmonar quirúrgica por cáncer de pulmón⁴⁴. El tratamiento se limitó a algunas áreas bronquiales pertenecientes al lóbulo o pulmón que iba a ser extraído, sin observarse efectos adversos significativos. Antes de la intervención quirúrgica se realizó una nueva broncoscopia e inspección de las zonas tratadas, objetivándose enrojecimiento y edema mucoso, estrechamiento bronquial e hipersecreción mucosa en algunos pacientes, especialmente aquellos en los que la termoplastia había sido más reciente. No se objetivaron ulceraciones, y en las secciones histológicas examinadas se observó una reducción en la cantidad de músculo liso bronquial así como cambios inflamatorios inespecíficos en el epitelio bronquial.

Otro estudio posterior examinó la seguridad y el impacto sobre la función pulmonar y la hiperreactividad bronquial tras dos años de seguimiento de un grupo de 16 sujetos con asma leve o moderada que fueron sometidos a termoplastia⁴⁵. Este trabajo no incluyó grupo control y contó con una sola rama de tratamiento. Los efectos adversos asociados al tratamiento fueron numerosos (tos, disnea, sibilancias, broncospasmo, fiebre, molestias torácicas, hipersecreción mucosa, hemoptisis, irritación faríngea) aunque en su mayoría leves y limitados a los primeros días posteriores al procedimiento. En cuanto a la eficacia, la hiperreactividad bronquial mejoró de forma significativa, doblándose la cifra de PC₂₀ metacolina. Así mismo, se registraron mejoras en el flujo espiratorio máximo y en el porcentaje de días sin síntomas.

Basándose en los resultados de seguridad y viabilidad en humanos de los estudios anteriores, se realizaron varios ensayos: el primer estudio publicado, ensayo AIR (*Asthma Intervention Research trial*), incluyó pacientes con asma moderada o grave (FEV₁ 60-85% del valor de referencia

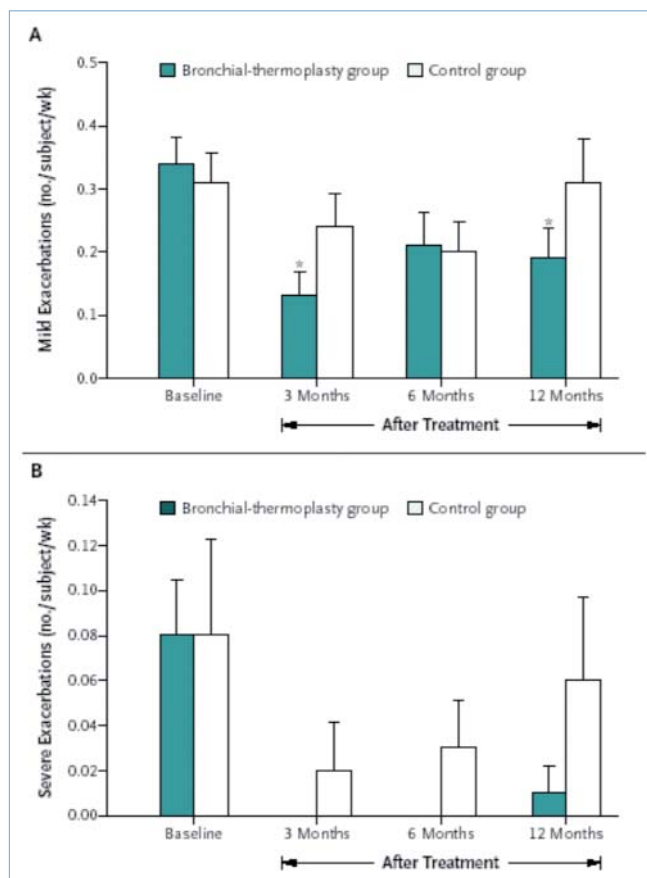


Figura 5. Tasa de exacerbaciones leves (A) y graves (B) por sujeto y semana. Se muestran los valores medios (\pm error estándar) a diferentes tiempos de los sujetos recibiendo glucocorticoides inhalados solos. Los asteriscos indican significación estadística⁴⁶.

y PC₂₀ metacolina < 8 mg/mL), no fumadores, que estuviesen recibiendo tratamiento combinado incluyendo glucocorticoides inhalados (GCI) (>200 μ g/día de beclometasona o equivalente), y que presentaban un empeoramiento clínico tras la retirada de los agonistas- β 2 de acción prolongada (LABA)⁴⁶. Se incluyó a 112 pacientes que se aleatorizaron para realizar tratamiento habitual (combinación de glucocorticoides y LABA inhalados) o bien aplicación con termoplastia añadida al tratamiento habitual. Se realizó un seguimiento de un año en el que se registraron, entre otras variables, los efectos secundarios, observándose diferencias significativas en los primeros 6-7 días posbroncoscopia. En ellos, el grupo de termoplastia presentó una mayor incidencia de complicaciones respiratorias, generalmente leves, siendo la atelectasia del lóbulo inferior izquierdo el principal efecto adverso observado en un sujeto, la cual se resolvió tras 2 días de tratamien-

????????????????

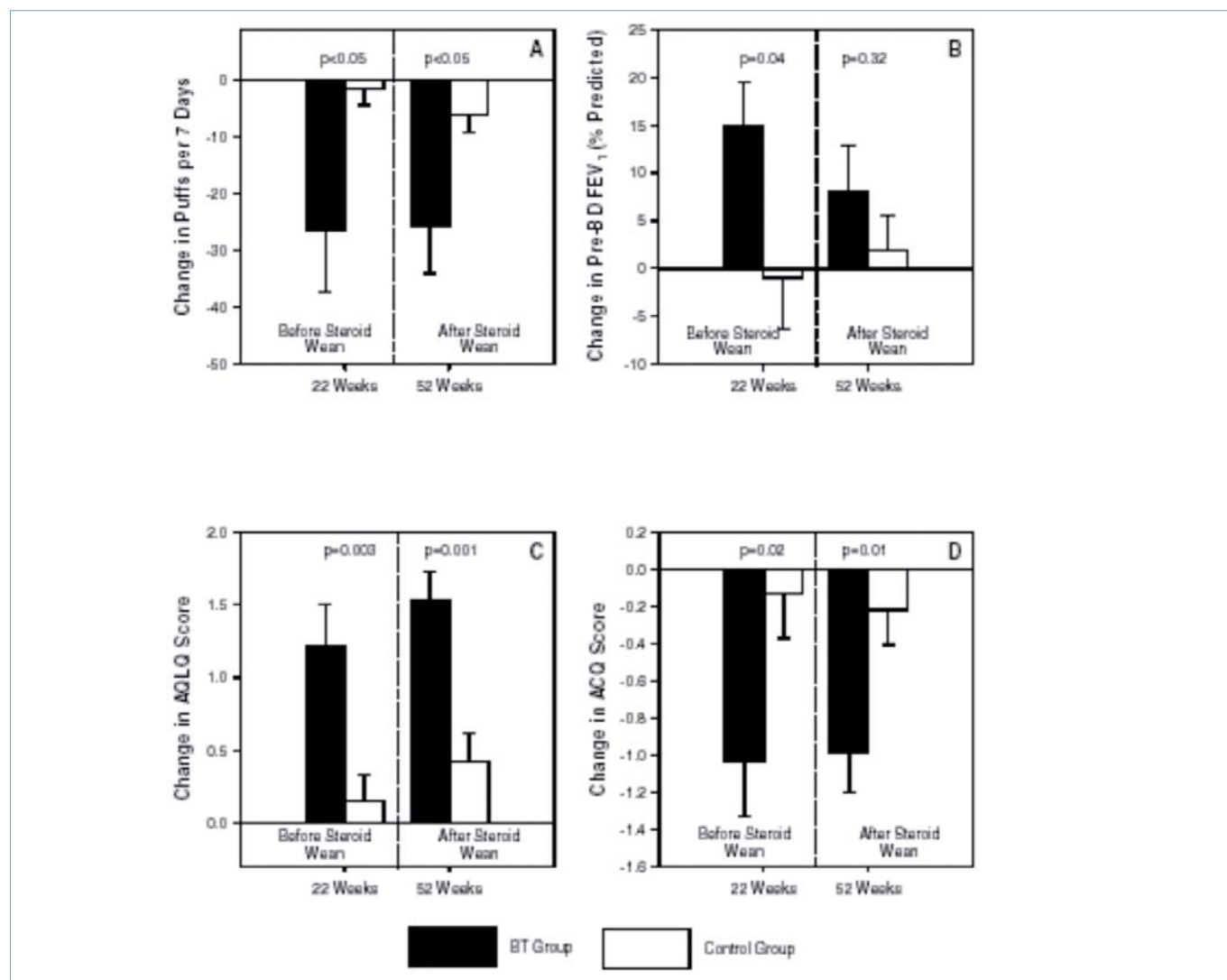


Figura 6. Cambios en la eficacia de diferentes resultados a las 22 semanas (fase de dosis estable de glucocorticoides) y a las 52 semanas (fase de dosis reducida de glucocorticoides). Cambio medio respecto a valor basal (\pm error estándar). A) número de inhalaciones de rescate en 7 días; B) FEV₁ prebroncodilatador (% referencia); C) AQLQ: Cuestionario de Calidad de Vida (escala de 1 al 7, a mayor puntuación mejor calidad de vida); D) ACQ: Cuestionario de Control del Asma (escala de 0 al 6, a menor puntuación mejor control del asma)⁴⁷.

to médico. En el seguimiento posterior de los pacientes, no hubo diferencias significativas en el número de complicaciones ni deterioro de la función pulmonar.

Respecto a la eficacia, el grupo termoplastia presentó una disminución en el número de agudizaciones leves (0,18 vs 0,31 paciente/semana, $p=0,03$) al año de seguimiento y una tendencia no significativa a disminuir en el de agudizaciones graves (Fig. 5). En cuanto a la función pulmonar, el FEM del grupo termoplastia presentó una mejoría de 39 L/min. El FEV₁ y la PC₂₀ metacolina mostraron una tendencia favorable al grupo termoplastia, aunque esta no fue

significativa. Se registraron mejorías favorables al grupo termoplastia en el porcentaje de días sin síntomas, escala de síntomas y cuestionarios de control y de calidad de vida.

El segundo ensayo, publicado por Pavord et al., denominado RISA (*Research In Severe Asthma trial*) se efectuó también de forma multicéntrica, aleatorizada y con grupo control⁴⁷. Este estudio se diseñó para evaluar la seguridad y eficacia de la termoplastia en pacientes con asma grave y sintomática a pesar de estar recibiendo tratamiento convencional. Se evaluaron 15 sujetos incluidos en el grupo

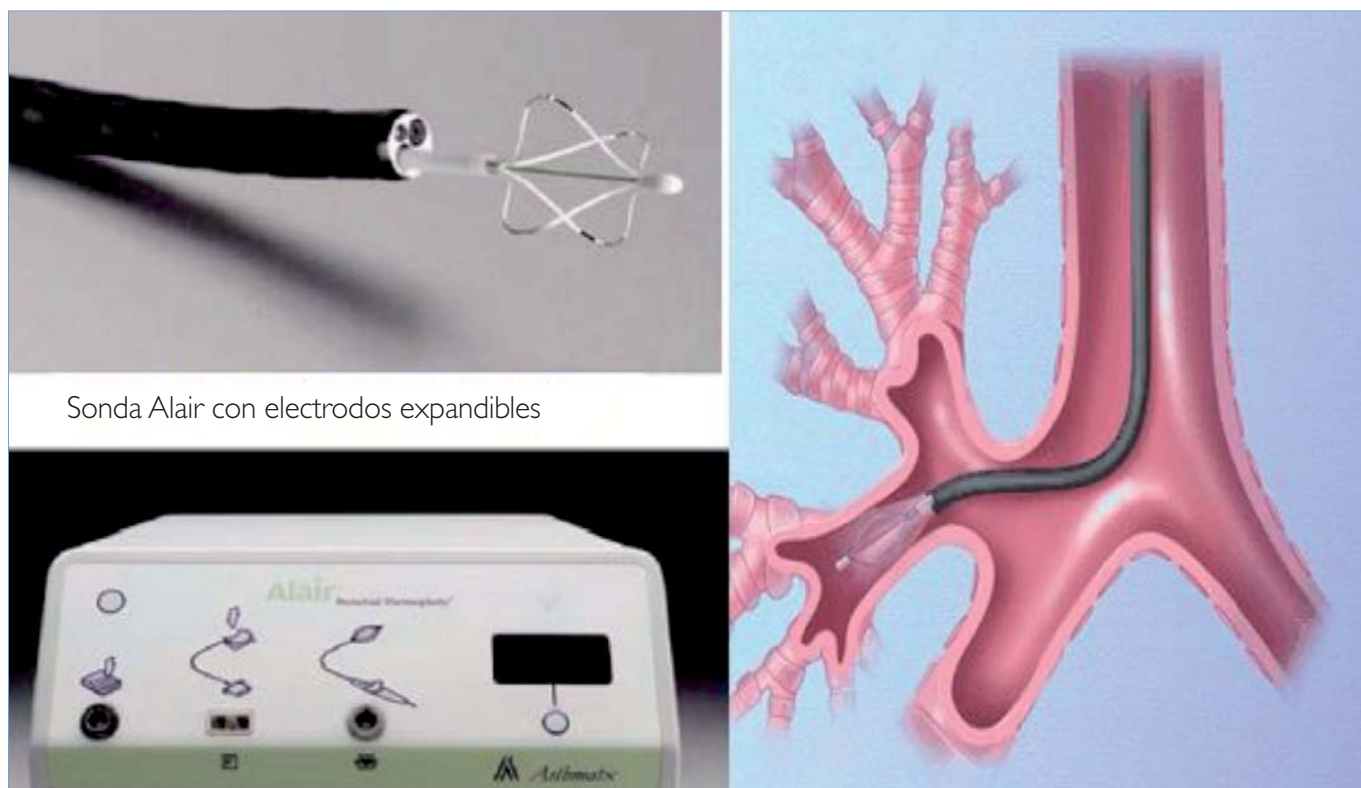


Figura 7. Catéter de termoplastia, generador de radiofrecuencia y sistema colocado en los bronquios visibles a través de broncoscopio flexible (cortesía de Asthmatx Inc).

termoplastia y 17 en el grupo control. El seguimiento posterior de ambos grupos fue complejo e incluyó tres fases: las primeras 16 semanas (semanas 6-22) manteniendo una dosis estable de GCs, la segunda fase (semanas 22-36) consistente en intentar reducir progresiva y protocolizadamente la dosis de GCs, y la tercera fase (semanas 36-52) de mantenimiento de la mínima dosis eficaz de GCs obtenida en la fase 2.

Los resultados de seguridad repitieron el patrón del ensayo AIR, mostrando un empeoramiento transitorio de los síntomas respiratorios en el grupo termoplastia durante los primeros días posteriores al procedimiento. Los efectos adversos fueron en su mayoría leves o moderados, aunque en la fase de tratamiento se requirieron 7 hospitalizaciones en 4 de los 15 individuos del grupo termoplastia, por ninguna del grupo control. A las 22 semanas, el grupo termoplastia presentó mejorías significativas respecto al grupo control en el porcentaje de FEV₁ prebroncodilatador; en el uso de medicación de rescate, y en los cuestionarios de calidad de vida y control del asma, permaneciendo diferentes a las 52 semanas sólo el uso de

medicación de rescate y los cuestionarios de calidad de vida y control (Fig. 6).

Recientemente, Castro et al. han publicado un ensayo clínico (*AIR-2 trial*), multicéntrico y doble ciego, con pacientes asmáticos sometidos a tratamiento mediante termoplastia bronquial frente a broncoscopias placebo⁴⁸. En este nuevo estudio se analizan a 288 pacientes con asma persistente moderada-grave, y no bien controlada a pesar de tratamiento con dosis de glucocorticoide inhalado > 1.000 µg/día de beclometasona inhalada y agonista β₂-adrenérgico a dosis ≥ 100 µ/día de salmeterol o equivalente. Los sujetos se aleatorizaron en dos grupos: el primero (n=190) recibió tratamiento con 3 sesiones broncoscópicas de termoplastia bronquial, y el segundo (n=98) fue sometido a 3 sesiones broncoscópicas de termoplastia placebo, con un dispositivo que simulaba visual y auditivamente el generador de radiofrecuencia, de forma doblemente ciega para el paciente y equipo médico encargado de la broncoscopia y del cuidado del paciente. Los individuos fueron evaluados a los 3, 6 y 12 meses, siendo la variable primaria del estu-

????????????

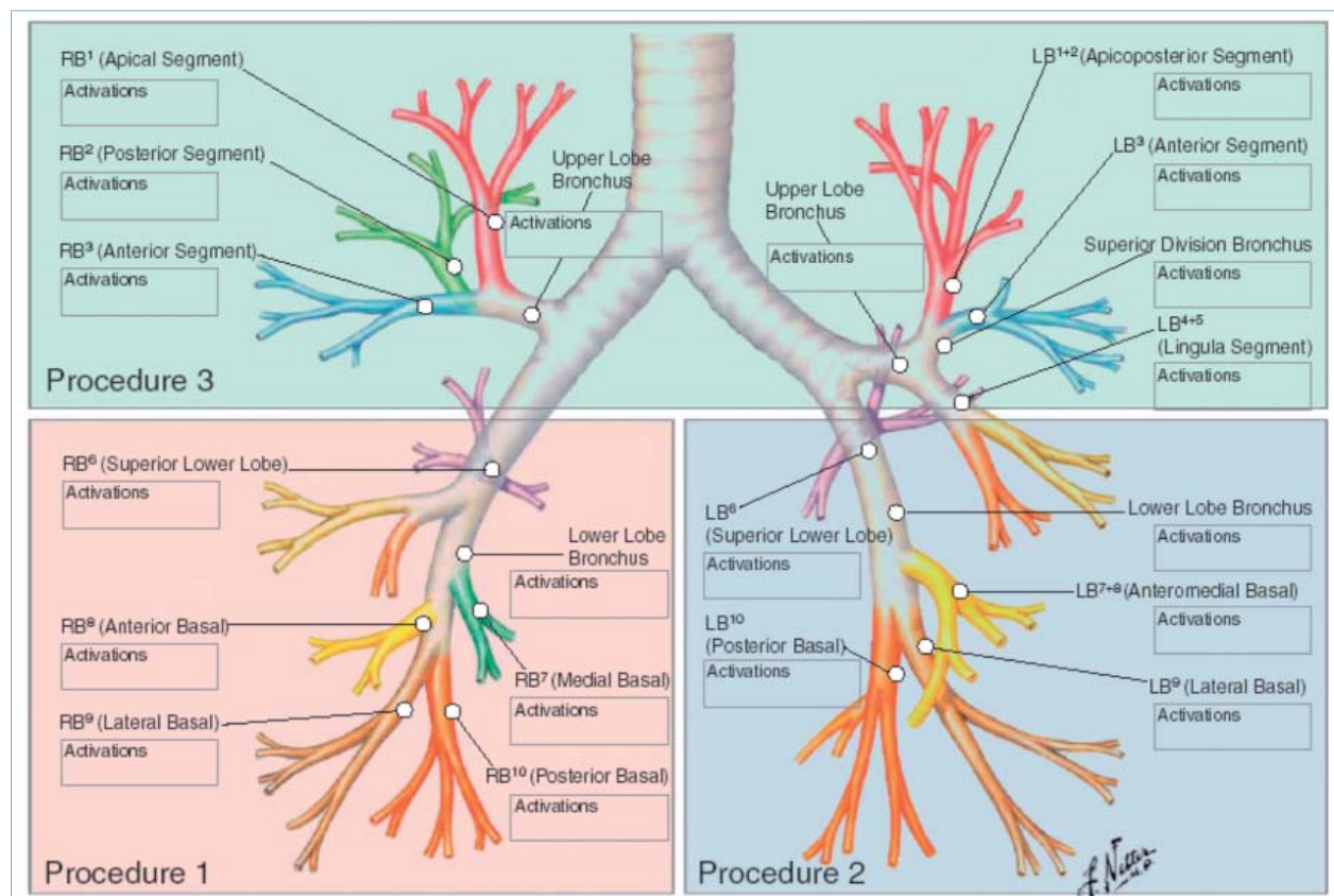


Figura 8. Esquema bronquial del protocolo de aplicación de la termoplastia⁴⁰.

dio los cambios en el cuestionario de calidad de vida asociada al asma. Otras variables examinadas fueron: calidad de vida global, control del asma, días sin síntomas, FEM matutino, medicación de rescate, FEV₁ y agudizaciones. Los resultados demostraron que el grupo de termoplastia presentó una mejora superior en el cuestionario de calidad de vida asociada al asma respecto al grupo placebo (1,35±1,1 vs 1,16±1,23. Probabilidad de superioridad: 96% de intención de tratar y 97,9% de protocolo). El grupo tratado con termoplastia también fue superior en la mejoría de la calidad de vida global y presentó una reducción superior en la tasa de exacerbaciones graves (32%), visitas a Urgencias y días perdidos de trabajo o escuela. Las otras variables secundarias citadas no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. El grupo de termoplastia presentó un mayor número de efectos adversos durante el período de tratamien-

to consistente principalmente en un empeoramiento de los síntomas o en infecciones del tracto respiratorio superior. La mayoría de estos efectos adversos fueron leves, transitorios (durante la primera semana) y se resolvieron con medicación convencional. La importancia de este estudio consiste en que se trata del ensayo clínico publicado sobre termoplastia con mayor número de pacientes, y que además incluye un grupo control con broncoscopias que aplican 'termoplastia placebo'. Los resultados del mismo corroboran los de los ensayos publicados previamente (con grupo control pero sin placebo), y que muestran, en conjunto, que la termoplastia bronquial es un procedimiento bastante seguro que en pacientes con asma moderada y grave comporta la mejora de variables clínicas, como la calidad de vida o el número de exacerbaciones, sin una clara repercusión en otras variables analizadas, como la función pulmonar.

Descripción de la técnica de termoplastia bronquial

El generador de energía térmica por radiofrecuencia empleado en la termoplastia bronquial (Alair System®), consiste en un dispositivo conectado a una sonda o catéter a la que transmite calor. La sonda se introduce en el árbol bronquial a través del canal de trabajo de un broncoscopio flexible y tiene cuatro electrodos expandibles que transmiten la temperatura a la mucosa respiratoria (Fig. 7).

El procedimiento se divide en tres sesiones, separadas por tres semanas entre sí⁴⁹. Una sesión para tratar el lóbulo inferior derecho, otra para el lóbulo inferior izquierdo y la tercera, para ambos lóbulos superiores (Fig. 8). El lóbulo medio no es tratado, por comportar un mayor riesgo de retención de secreciones y atelectasias en la fase post-terapéutica. Es importante que el tratamiento se realice por un broncoscopista con experiencia, y que la selección del paciente, de su preparación y manejo anestésico, sean rigurosamente adecuados. Una vez el broncoscopio está en las vías respiratorias, se inserta la sonda o catéter de termoplastia a través del canal hasta que el extremo distal con los electrodos aparece en la vía aérea escogida y se abre para que entren en contacto con la pared bronquial. Posteriormente, el broncoscopista activa el generador de radiofrecuencia mediante un pedal y durante unos 10 segundos los electrodos transmiten alta temperatura (65°C) a la zona bronquial con la que contactan. A continuación, los electrodos se pliegan y se retira el catéter medio centímetro para continuar aplicando sucesivamente el tratamiento en zonas bronquiales proximales contiguas de menor a mayor diámetro bronquial. El tratamiento se aplica en todos los bronquios de 3 a 10 mm de diámetro al alcance visual del broncoscopista, intentándose tratar de forma sistemática y protocolizada todos los segmentos pulmonares. Cada sesión de termoplastia dura unos 45-50 minutos aproximadamente, e incluye un promedio de unas 40 activaciones eficaces por sesión. Por su duración, se suele realizar con la participación de más de un broncoscopista. El procedimiento se puede realizar en un gabinete de exploración broncoscópica o en quirófano, y requiere un broncoscopio flexible cuyo canal de trabajo tenga un diámetro mayor a 2 mm.

En resumen, la termoplastia bronquial es un innovador tratamiento, todavía en desarrollo, con expectativas de constituirse como opción terapéutica para algunos pacien-

tes con asma grave, refractaria o mal controlada. Finalmente, destacar que recientemente la termoplastia bronquial ha sido aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos para su utilización en el asma http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080032a.pdf.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:180-4.
2. Brantigan OC, Mueller E. Surgical treatment of pulmonary emphysema. *Ann Surg* 1957;23:789-804.
3. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:106-16.
4. Geddes D, Davies M, Kayama H, et al. Effect of lung volume reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000;343:239-245.
5. Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2018-2027.
6. Pompeo E, Marino M, Nofroni I, et al. Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study. *Pulmonary emphysema research group. Ann Thorac Surg* 2000;70:948-53.
7. The National Emphysema Treatment Trial Research Group. Randomized trial comparing lung volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-2073.
8. The National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung volume reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1075-1083.
9. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
10. DeCamp MM Jr, McKenna RJ Jr, Deschamps CC, et al. Lung volume reduction surgery: technique, operative mortality, and morbidity. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:442-6.
11. DeCamp MM, Blackstone EH, Naunheim KS, et al. NETT Research Group. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2006;82:197-207.
12. Grenshaw GL. Bronchial stenosis produced endoscopically to destroy space-consuming bullae. *Geriatrics* 1966;21:167-170.
13. Sabanathan S, Richardson J, Pieri-Davies S. Bronchoscopic lung volume reduction. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003;44:101-8.
14. Higuchi T, Reed A, Oto T, et al. Relation of interlobar collaterals to radiological heterogeneity in severe emphysema. *Thorax* 2006;61:409-13.
15. Choong CK, Macklem PT, Pierce JA, et al. Airway bypass improves the mechanical properties of explanted emphysematous lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:902-5.
16. Morrell NW, Wignall BK, Biggs T, Seed WA. Collateral ventilation and gas exchange in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:635-641.

????????????

17. Lausberg HF, Chino K, Patterson A, Meyers BF, Toeniskoetter PD, Cooper JD. Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysematous human lungs. *Ann Thorac Surg* 2003;75:393-398.
18. Rendina EA, Giacomo TD, Venuta F, Coloni GF, Meyers BF, Patterson GA, Cooper JD. Feasibility and safety of the airway bypass procedure for patients with emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1294-1299.
19. Cardoso PF, Snell GI, Hopkins P, et al. Clinical application of airway bypass with paclitaxel-eluting stents: early results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:974-81.
20. Ingenito EP, Reilly JJ, Mentzer SJ, Swanson SJ, Vin R, Keuhn H, Berger RL, Hoffman A. Bronchoscopic volume reduction. A safe and effective alternative to surgical therapy for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:295-301.
21. Ingenito EP, Berger RL, Henderson AC, Reilly JJ, Tsai L, Hoffman A. Bronchoscopic volume reduction using tissue engineering principles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:771-778.
22. Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, et al. Biological lung volume reduction: a new bronchoscopic therapy for advanced emphysema. *Chest* 2007;131:1108-13.
23. Pinto Plata V, Reilly J, Rafaely Y, et al. Biologic lung volume reduction for advanced emphysema. *Chest* 2006;130:121S.
24. Criner GJ, Pinto-Plata V, Strange C, et al. Biologic lung volume reduction in advanced upper lobe emphysema: phase 2 results. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:791-8.
25. Sabanathan S, Richardson J, Pieri-Davies S. Bronchoscopic lung volume reduction. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003;44:101-108.
26. Fann JJ, Berry GJ, Burdon TA. Bronchoscopic approach to lung volume reduction using a valve device. *J Bronchol* 2003;10:253-259.
27. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, Hansell DM, Morgan C, Goldstraw PG, Polkey MI, Geddes DM. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2002;361:931-933.
28. Snell GI, Holsworth L, Nurs B, Borrill ZL, Thomson KR, Kalf V, Smith JA, Williams TJ. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses. A pilot study. *Chest* 2003;124:1073-1080.
29. Strange C, Herth FJ, Kovitz KL, et al. Design of the endobronchial valve for emphysema palliation trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. *BMC Pulm Med* 2007;7:10.
30. Wan IY, Toma TP, Geddes DM, et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. *Chest* 2006;129:518-26.
31. Wood DE, McKenna RJ Jr, Yusen RD, et al. A multicenter trial of an intra-bronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:65-73.
32. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines. Update 2007. www.ginasthma.com
33. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1360-8.
34. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
35. Horsfield K, Relea FG, Cumming G. Diameter, length and branching ratios in the bronchial tree. *Respir Physiol* 1976;26:351-6.
36. Pellegrino R, Dellaca R, Macklem PT, Aliverti A, Bertini S, Lotti P, Agostoni P, Locatelli A, Brusasco V. Effects of rapid saline infusion on lung mechanics and airway responsiveness in humans. *J Appl Physiol* 2003;95:728-34.
37. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006;368:780-93.
38. Chippara G, Gagliardo R, Siena A, Bonsignore MR, Bousquet J, Bonsignore G. Airway remodeling in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:85-93.
39. Solway J, Fredreg JJ. Perhaps airway smooth muscle dysfunction contributes to asthmatic bronchial hyperresponsiveness after all. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:144-146.
40. Mayse M, Laviolette M, Rubin A, Lampron N, Simoff M, Duhamel D, Musani A, Yung R, Mehta A. Clinical Pearls for Bronchial Thermoplasty. How I do it. *Journal of Bronchol* 2007;14:115-123.
41. Brown RH, Wizeman W, Danek C, Mitzner W. Effect of bronchial thermoplasty on airway distensibility. *Eur Respir J* 2005;26:277-82.
42. Brown RH, Wizeman W, Danek C, Mitzner W. In vivo evaluation of the effectiveness of bronchial thermoplasty with computed tomography. *J Appl Physiol* 2005;98:1603-6.
43. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, Keast TM, Loomas BE, Wizeman WJ, Hogg T, Leff AR. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol* 2004;97:1946-53.
44. Miller JD, Cox G, Vincic L, Lombard CM, Loomas BE, Danek CJ. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest* 2005;127:1999-2006.
45. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:965-9.
46. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, Pavord ID, McCormack D, Chaudhuri R, Miller JD, Laviolette M; AIR Trial Study Group. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356:1327-37.
47. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, Chung KF, Laviolette M; RISA Trial Study Group. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1185-91.
48. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma. A multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-124.
49. Tschumperlin DJ, Dai G, Maly IV, Kikuchi T, Laiho LH, McVittie AK, Haley KJ, Lilly CM, So PT, Lauffenburger DA, Kamm RD, Drazen JM. Mechanotransduction through growth-factor shedding into the extracellular space. *Nature* 2004;429:83-6.

????????????

CUESTIONARIO

1. La principal ventaja de las válvulas endobronquiales para el tratamiento del enfisema frente al tratamiento quirúrgico (cirugía de reducción de volumen o trasplante pulmonar) es:
 - a. Tratamiento mínimamente invasivo.
 - b. Seguridad.
 - c. Efectividad.
 - d. Facilidad de realización.
 - e. **Todas las anteriores.**
2. ¿Cuáles de los siguientes tratamientos del enfisema no se puede realizar a través del broncoscopio?:
 - a. **Cirugía de reducción de volumen.**
 - b. Aplicación de gel biológico.
 - c. Colocación de prótesis de Spiration.
 - d. Colocación de prótesis de Emphasys.
 - e. Colocación de prótesis de Exhale.
3. ¿Cuál es el principal efecto en las pruebas de función pulmonar de los pacientes con válvulas endobronquiales para reducción de volumen?:
 - a. Aumento de la capacidad pulmonar.
 - b. Aumento de la tolerancia al esfuerzo.
 - c. **Disminución del volumen residual.**
 - d. Disminución de la concentración de óxido nítrico.
 - e. Disminución de la capacidad vital.
4. Es falso en las válvulas de Emphasys que:
 - a. Tienen un mecanismo valvular unidireccional que se abre en la espiración y cierra en la inspiración.
 - b. Son metálicas cubiertas de silicona.
 - c. Se deben colocar en los lóbulos más afectados del enfisema.
 - d. **La mejor indicación son los casos de enfisema homogéneo.**
 - e. El objetivo es colocar 3-4 válvulas en cada paciente.
5. Es cierto en los pacientes tratados de enfisema con las válvulas de Exhale que:
 - a. Se puede aplicar en casos límites aunque caminen en 6 minutos menos de 140 m.
 - b. No es contraindicación el índice de masa corporal mayor de 32.
 - c. Se pueden tratar pacientes con desfibrilador o marcapasos.
 - d. **No precisan rehabilitación ni fisioterapia respiratoria en la preparación.**
 - e. El volumen residual debe ser mayor del 180% del teórico.
6. La termoplastia bronquial es un procedimiento destinado a disminuir la contractura del músculo liso endobronquial mediante un electrocatéter. El tratamiento se realiza mediante sesiones de broncoscopia flexible de la siguiente forma:
 - a. Una única sesión que se puede repetir al año si persiste hiperreactividad.
 - b. Dos sesiones, una para cada pulmón, en días consecutivos.
 - c. **Tres sesiones, una para cada lóbulo inferior y otra para ambos lóbulos superiores, separadas tres semanas entre sí.**
 - d. Tres sesiones, una para cada pulmón y una tercera a los 2 meses para reforzar el efecto en los bronquios previamente tratados.
 - e. Cuatro sesiones trimestrales durante un año total de tratamiento.
7. En relación al músculo liso bronquial, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?:
 - a. Su contracción puede producirse como consecuencia de múltiples estímulos (alérgenos, irritantes, infecciones, etc.).
 - b. Su hipertrofia/hiperplasia es una característica histopatológica asociada al asma.
 - c. No se ha demostrado que sea esencial para la correcta fisiología bronquial en humanos.
 - d. **Su contracción es el único mecanismo fisiopatológico vinculado al asma.**
 - e. Los broncodilatadores se utilizan para inhibir su contracción.

8. Respecto a los efectos adversos secundarios a la termoplastia:
 - a. Son infrecuentes, especialmente si los pacientes reciben tratamiento glucocorticoideo previo.
 - b. La fibrosis bronquial a largo plazo es la principal complicación.
 - c. El neumotórax es la principal complicación asociada.
 - d. Son frecuentes, generalmente leves y limitados a los primeros días posteriores a su aplicación.
 - e. La neumonía es la principal complicación asociada.

9. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta respecto a la termoplastia bronquial?:
 - a. Los ensayos clínicos se han centrado en pacientes con asma moderada y grave.
 - b. Cada sesión de termoplastia dura unos 45-50 minutos aproximadamente.
 - c. Ha recibido la aprobación de la agencia FDA (Food and Drug Administration) norteamericana.
 - d. Los ensayos clínicos se han realizado con un año de seguimiento de los pacientes.
 - e. Es un tratamiento incluido en los escalones 5 y 6 de la normativa internacional de tratamiento del asma (GINA 2010).

10. El resultado obtenido por la termoplastia en el estudio publicado por Castro et al. (AJRCCM 2010) mostró que, en comparación al grupo control sometido a termoplastia placebo:
 - a. La termoplastia aportó una mejora en cifra de FEV1.
 - b. La termoplastia aportó una mejora en la prueba de provocación con metacolina.
 - c. La termoplastia aportó una mejora en los cuestionarios de calidad de vida.
 - d. La termoplastia aportó una reducción en el consumo de glucocorticoides inhalados.
 - e. La termoplastia aportó una reducción en la cifra de eosinófilos.