



## Editorial

## La termoplastia en el punto de mira

## Thermoplasty in the Spotlight

 Marina Blanco Aparicio<sup>a,\*</sup>, Francisco Javier Alvarez Gutierrez<sup>b</sup> y Francisco Casas Maldonado<sup>c</sup>
<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario A Coruña, La Coruña, España

<sup>b</sup> Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España


El tratamiento del asma recomendado en las guías se fundamenta en un esquema escalonado en función de la gravedad<sup>1</sup>. Para el asma grave incluye dosis altas de corticoides inhalados combinados con  $\beta$ 2-agonistas de larga acción (LABA) y, en caso de no lograr el control de la enfermedad, se añadirían anticolinérgicos de larga acción (LAMA), antileucotrienos u otros fármacos (teofilinas, macrólidos) de forma más individualizada.

Afortunadamente en los últimos años se han incorporado al arsenal terapéutico tratamientos biológicos<sup>2</sup> y también la termoplastia bronquial (TB)<sup>3</sup> para aquellos casos en los que con las opciones anteriores no se logra un adecuado control.

La TB consiste en la aplicación en la pared bronquial de calor generado por radiofrecuencia mediante un catéter que se introduce en el árbol bronquial con un fibrobroncoscopio<sup>3</sup>. El mecanismo de actuación se basa fundamentalmente en la reducción de la capa de músculo liso y también se ha descrito disminución de grosor de la membrana basal e incluso se postula que puede reducir la cascada inflamatoria, aunque datos indirectos apuntan a que no disminuye la inflamación eosinofílica<sup>4</sup>.

Ha sido aprobada por la FDA en el año 2010 en relación con su eficacia clínica (mejoría de los síntomas, calidad de vida relacionada con la salud [CVRS] y disminución de exacerbaciones) demostrada en los ensayos clínicos<sup>5-7</sup>, y desde entonces ha sido aplicada de forma variable. Los datos comunicados en vida real, con excepción del estudio PAS 2<sup>8</sup>, comprenden un número muy reducido de pacientes, siendo la serie más amplia de 24 casos<sup>9</sup>. La eficacia sobre la reducción de exacerbaciones se mantiene como mínimo durante 5 años<sup>10-12</sup>.

Sin embargo, cabe preguntarse ¿por qué la termoplastia está siempre en el punto de mira y no se ha generalizado su práctica después de casi 10 años de disponibilidad de la técnica?

Probablemente, las 2 razones fundamentales para ello son las limitaciones de los ensayos clínicos que han fundamentado su indicación y el descubrimiento de fármacos biológicos altamente eficaces.

Tan solo uno de los 3 ensayos clínicos sobre TB utilizó como placebo un procedimiento simulado<sup>7</sup> observando que un 64% de pacientes del grupo control mejoraban. Likura et al.<sup>4</sup> en una serie de 12 casos observan que la proporción de pacientes que mejoran su CVRS con la TB era el mismo que en el grupo control del ensayo AIR2<sup>7</sup>, por lo que la posibilidad del efecto placebo de la TB en la práctica clínica es muy difícil de excluir.

Otras limitaciones metodológicas relevantes son la variabilidad de las características de los pacientes incluidos en los estudios, tanto en lo referente al nivel de gravedad del asma como a las distintas definiciones de control y al tratamiento de mantenimiento previo. En este sentido ningún paciente incluido en los ensayos clínicos de TB había recibido tratamientos contemplados actualmente en los últimos escalones terapéuticos de las guías como LAMA o azitromicina.

Pero es a raíz de la irrupción con fuerza de los fármacos biológicos para el tratamiento del asma grave no controlada (AGNC) cuando se reaviva la controversia sobre el papel que le quedaría a la TB.

La inflamación de la vía aérea en el asma puede ser eosinofílica, neutrofílica, mixta o paucigranulocítica. Con relación a los mecanismos inflamatorios y rasgos patobiológicos la clasificación actual del asma se divide en inflamación T2 (incluye el asma alérgica y/o eosinofílica) e inflamación no T2 (básicamente neutrofílica o paucigranulocítica).

Para el AGNC tipo T2 hay disponibles varios fármacos biológicos ya sea dirigidos frente a IgE (omalizumab) o frente a citoquinas IL-5/IL-5R, IL-4 e IL-13 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab).

Por tanto, es impensable hoy en día enviar un paciente a TB sin realizar un adecuado fenotipado para identificar subgrupos subsidiarios de beneficiarse de tratamientos biológicos. Sin embargo, en los ensayos de TB<sup>5-7</sup>, no se detallan los valores de IgE, niveles de FENO, ni número de eosinófilos necesarios para dicho fenotipado. Por otra parte, a pesar de que se menciona «presencia de alergia» entre el 54 y el 67% de los pacientes, y en otro estudio<sup>9</sup> se indica que tenían «muchos eosinófilos», tan solo han recibido tratamiento biológico con omalizumab el 1,1% de los pacientes en el estudio AIR<sup>7</sup> y el 15,8% en el PAS 2<sup>8</sup>.

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [mbla@mun-do-r.com](mailto:mbla@mun-do-r.com) (M. Blanco Aparicio).

A día de hoy ha sido difícil identificar los respondedores a TB. Dado que en el asma grave no-T2 (neutrófila o paucigranulocítica) las opciones terapéuticas son mucho más reducidas y suele presentarse con una broncoconstricción fija y/o hiperreactividad de la vía aérea podrían ser potenciales candidatos a tratamientos dirigidos directamente al músculo liso<sup>13</sup>. En la misma línea un consenso reciente europeo considera que el asma neutrófila podría ser subsidiaria de TB después de ensayo con azitromicina<sup>14</sup>.

A los inconvenientes mencionados hay que sumar la larga lista de contraindicaciones descritas<sup>3,5–8</sup>. Mención especial merecen las discrepancias en los aspectos técnicos, sobre todo con relación al número de activaciones y la localización<sup>9</sup>. Likura et al.<sup>4</sup> comunican que el número de activaciones de TB en su estudio es de 1,28 veces más que en el estudio AIR2, y Muñoz-Fernández et al.<sup>15</sup> en una pequeña muestra de 9 pacientes realizaron una modificación de la técnica con aumento del número de activaciones y acceso a subsegmentos bronquiales periféricos incluyendo un área bronquial más extensa. Existe la duda de si esta modificación podría incrementar los beneficios sin aumento de efectos adversos a largo plazo.

En definitiva, la TB sigue en el punto de mira ya que son muchos los interrogantes sin respuesta, como serían: ¿el número de activaciones y extensión del área tratada pueden tener influencia en la respuesta?; ¿cuál es el fenotipo candidato a TB?; ¿lograrán los fármacos biológicos desplazar por completo la técnica?; ¿cuáles serán los efectos secundarios a más largo plazo?

Mientras tanto es una técnica amenazada por competidores muy efectivos, como son los anticuerpos monoclonales, que han reducido progresivamente sus indicaciones. Con relación a lo expuesto en este momento, la TB constituye una opción en un grupo muy reducido de pacientes con AGNC con obstrucción crónica al flujo aéreo y fenotipos no subsidiarios de tratamiento con fármacos biológicos, o en los que estos hayan fracasado.

Posiblemente estamos en el inicio de una nueva etapa que no sabemos si va ligada al fin de la anterior.

## Bibliografía

1. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 4.3) [consultado 20 Mar 2019]. Disponible en: <http://www.gemasma.com>.
2. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int.* 2019;68:158–66.
3. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:965–9.
4. Likura M, Hojo M, Nagano N, Sakamoto K, Kobayashi K, Yamamoto S, et al. Bronchial thermoplasty for severe uncontrolled asthma in Japan. *Allergol Int.* 2018;67:273–5.
5. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. AIR Trial Study Group Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med.* 2007;356:1327–37.
6. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1185–91.
7. 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;181:116–24.
8. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S, Shifren A, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: A comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J.* 2017;50, pii: 1700017.
9. Langton D, Sha J, Ing A, Fielding D, Wood E. Bronchial thermoplasty in severe asthma in Australia. *Intern Med J.* 2017;47:536–41.
10. Thomson NC, Rubin A, Niven R, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al. Long term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med.* 2011;11:8.
11. Pavord ID, Laviolette M, Thomson NC. 5-year safety of bronchial thermoplasty demonstrated in patients with severe refractory asthma: Research in Severe Asthma (RISA) Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:A6362.
12. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Silva JRL, Shah PL, et al., Asthma Intervention Research 2 Trial Study Group. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1295–302.
13. Svenningsen S, Nair P. Asthma Endotypes and an Overview of Targeted Therapy for Asthma. *Front Med (Lausanne).* 2017;26:158.
14. Niven R, Aubier M, Bonta P, Puente-Maestu L, Facciolongo N, Ryan D. European Consensus meeting/statement on bronchial thermoplasty who? *Respir Med.* 2019;150:161–4.
15. Muñoz-Fernández AM, Rodrigo-Troyano A, Pajares V, Torrego A. Safety of a Modified Protocol of Bronchial Thermoplasty [Article in English, Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:345–6.