



Revisión

Termoplastia bronquial en el tratamiento del asma

Alfons Torregó Fernández

Unidad de Broncoscopia, Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de noviembre de 2008

Aceptado el 22 de diciembre de 2008

On-line el 3 de agosto de 2009

Palabras clave:

Asma

Termoplastia bronquial

Radiofrecuencia

Músculo liso bronquial

Hiperreactividad bronquial

Ablación

RESUMEN

A pesar de las normativas y tratamientos existentes, una proporción de pacientes con asma permanecen sintomáticos, están mal controlados y son causa de un mayor impacto sanitario e ingresos por asma.

La termoplastia bronquial es una novedosa opción terapéutica en fase experimental, que consiste en la aplicación de calor generado por radiofrecuencia, mediante un catéter que se introduce en el árbol bronquial con broncoscopia flexible, para reducir la cantidad y contractilidad del músculo liso. En una fase inicial se utilizó un modelo experimental animal. Posteriormente, 2 ensayos clínicos aleatorizados han examinado la seguridad y eficacia de la termoplastia en pacientes con asma moderada-grave tras un año de seguimiento. Los resultados muestran que es un procedimiento seguro, con efectos adversos en general transitorios, y que comporta algunos beneficios clínicos. A la espera de nuevos datos que ofrecerán ensayos clínicos en curso, la termoplastia se ha constituido como una posible e innovadora aproximación terapéutica del asma.

© 2008 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Bronchial Thermoplasty in the Treatment of Asthma

ABSTRACT

Despite the numerous guidelines and treatments available for asthma, the disease remains poorly controlled in some patients, who remain symptomatic, are a considerable burden on the health system, and account for most of the hospitalizations due to asthma.

Bronchial thermoplasty is a novel experimental therapeutic option that consists of delivering radiofrequency-generated heat to the airways via a catheter inserted in the bronchial tree through a flexible bronchoscope to reduce smooth muscle quantity and contractility. The first investigations were conducted using an animal model. Subsequently, 2 randomized clinical trials designed to evaluate the safety and efficacy of thermoplasty in patients with moderate to severe asthma with a 1-year follow-up period showed the procedure to be safe, with mostly transient adverse affects and several clinical benefits. Although results from ongoing clinical trials are still awaited, thermoplasty may become an innovative therapeutic approach to asthma.

© 2008 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La participación del músculo liso bronquial resulta esencial para los fenómenos de obstrucción bronquial que tienen lugar en el asma. De hecho el tratamiento con fármacos broncodilatadores (adrenérgicos β_2), que relajan el músculo liso, constituye el primer paso terapéutico, especialmente en los momentos sintomáticos¹. Además, la hipertrofia y la hiperplasia del músculo liso bronquial forman parte de los cambios de remodelación bronquial que se asocian a la cronicidad del asma, a la resistencia al tratamiento y a la pérdida progresiva de función pulmonar que pueden experimentar algunos de estos pacientes^{2,3}.

El asma es una enfermedad muy prevalente (3–5% de la población). En los últimos 20 años se ha producido un avance en los conocimientos de su fisiopatología y en la eficacia de los tratamientos, sobre todo de glucocorticoides y broncodilatadores inhalados. Este hecho, sumado al seguimiento de las normativas de diagnóstico y tratamiento, tiene un impacto positivo en la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad⁴. Además, los pacientes con asma moderada y grave se han beneficiado de la incorporación de nuevas y eficaces opciones al arsenal terapéutico disponible, como son los antagonistas de los leucotrienos y el anticuerpo monoclonal antiinmunoglobulina E (omalizumab)¹. Otro aspecto destacable en el tratamiento del asma han sido el desarrollo, la implantación y difusión de normativas internacionales de manejo, basadas en la gravedad y el grado de control de la enfermedad. Asimismo, se ha producido una progresiva concienciación de los profesionales sanitarios respecto a la importancia de

Correo electrónico: atorrego@santpau.cat

evaluar correctamente la enfermedad, los aspectos educacionales del paciente y su familia, y el buen uso habitual del tratamiento.

No obstante, a pesar de estos esfuerzos, una proporción no despreciable de pacientes con asma continúan mal controlados. Como consecuencia de este problema, el asma es todavía motivo frecuente de consulta en los servicios de urgencias y los ataques de asma pueden ser muy graves. Además, el 3-6% de las personas con asma presenta una escasa respuesta a los tratamientos disponibles, incluidos los glucocorticoides orales, y permanecen sintomáticas y con una mala calidad de vida. Este subgrupo de pacientes es causa del mayor impacto socio-sanitario y número de ingresos por asma. Los mecanismos patogénicos de estas formas de asma refractaria al tratamiento todavía no están del todo claros. En este sentido, es evidente que se necesitan nuevos tratamientos que mejoren la perspectiva de algunos de estos pacientes graves.

Fundamentos de la termoplastia bronquial y papel del músculo liso bronquial

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.

La pared bronquial contiene músculo liso con capacidad contráctil. En el asma, la contracción del músculo liso puede producirse en 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 de 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^{5,6}.

La importancia fisiológica del músculo liso bronquial en las personas es otro aspecto que conviene considerar. El efecto protector, tanto funcional como estructural, es una de las posibles funciones fisiológicas del músculo liso bronquial. Por ejemplo, el cierre bronquial parcial serviría como mecanismo de defensa cuando se inhala algún agente tóxico o irritante, para así disminuir la llegada y depósito nocivo a los alvéolos. Desde el punto de vista estructural, contribuiría a evitar una hiperdistensión bronquial, especialmente en situaciones de aumento de presión. Otra función atribuida al músculo liso es la de favorecer los movimientos peristálticos, que contribuyen a la circulación de líquido fetal en el embarazo, de aire durante la exhalación, de secreciones mucosas, de sangre y/o de linfa. Además, el músculo liso se ha relacionado con el mantenimiento del equilibrio ventilación-perfusión, el reflejo tusígeno o la regulación del volumen del espacio muerto, es decir, para que no sea tan grande como para comprometer el intercambio de gases ni tan pequeño que aumente la resistencia al flujo aéreo. Sin embargo, ningún trabajo ha demostrado que el músculo liso sea una estructura esencial para realizar ninguna de las funciones citadas, y no se conoce ninguna enfermedad humana o animal relacionada con su defecto o ausencia. Es posible, pues, que sea una estructura con poca o nula capacidad funcional, vestigio embrionario de un origen común de los aparatos respiratorio y digestivo. Esta

interesante controversia científica se ve reflejada en un artículo publicado por Mitzner⁷ con el sugerente título de "Músculo liso bronquial: el apéndice del pulmón".

Por otro lado, existe sobrada evidencia del papel patológico que el músculo liso desempeña en el asma⁸. Con estas consideraciones, es posible prever que su ausencia o bloqueo pueda comportar un beneficio clínico en aquellas situaciones en que su contracción y/o hipertrofia provoca síntomas, como sucede en el asma. Actualmente 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. Sin embargo, es posible además que la propia activación del músculo liso sea un estímulo inflamatorio en sí mismo que, a través de mecanismos autocrinos activados por mecanorreceptores de membrana, contribuya a ampliar la respuesta inflamatoria⁹. Resultaría de interés explorar esta hipótesis en el contexto de un tratamiento encaminado a reducir el músculo liso bronquial.

Técnica de la termoplastia bronquial

La radiofrecuencia, también denominada espectro de radiofrecuencia, se refiere a la porción del espectro electromagnético comprendida entre 3 Hz y 300 GHz. Múltiples tecnologías (medios de comunicación, hornos microondas, etc.) se basan en el empleo de ondas de radiofrecuencia. En medicina, hace años que existen dispositivos de radiofrecuencia con diferentes aplicaciones; uno de los ejemplos más paradigmáticos de la eficacia de esta técnica es el tratamiento de las arritmias mediante la ablación de haces cardíacos aberrantes o accesorios con catéter de radiofrecuencia. El generador de energía térmica por radiofrecuencia empleado en la termoplastia bronquial (Alair System[®], Asthmatx, Inc., Sunnyvale, CA, EE.UU.; www.asthmatx.com) 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 4 electrodos expansibles que transmiten la temperatura a la mucosa respiratoria (fig. 1).

El procedimiento de la termoplastia se divide en 3 sesiones, separadas por 3 semanas entre sí¹⁰: la primera para tratar el lóbulo inferior derecho; la segunda, para el lóbulo inferior izquierdo, y la tercera, para ambos lóbulos superiores (fig. 2). El lóbulo medio no se trata por comportar un mayor riesgo de retención de secreciones y atelectasias en la fase postoperatoria. Es posible que la anatomía particular de este lóbulo, con un bronquio lobular algo más largo y horizontal, pueda contribuir a este efecto adverso. Es importante que realice el tratamiento un broncoscopista con experiencia y que la selección del paciente, su preparación y manejo anestésico sean rigurosamente adecuados.

Una vez que 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 (fig. 3). A continuación el broncoscopista activa el generador de radiofrecuencia mediante un pedal y durante unos 10 s los electrodos transmiten alta temperatura (65 °C) a la zona bronquial con la que están en contacto. Acto seguido los electrodos se pliegan y se retira el catéter 0,50 cm 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, intentando tratar de forma sistemática y protocolizada todos los segmentos pulmonares. Las sesiones de termoplastia duran unos 45-50 min y hay un promedio de 40 activaciones eficaces por sesión. Por su duración, se suele realizar con la participación de más de un broncoscopista. El procedimiento se puede llevar a cabo en un

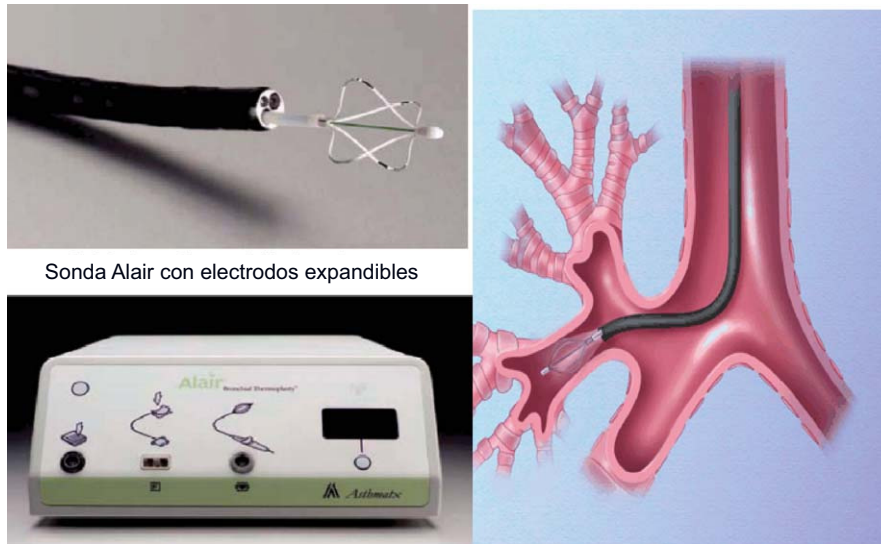


Figura 1. Catéter de termoplastia, generador de radiofrecuencia y sistema colocado en los bronquios visibles a través de broncoscopio flexible. (Cortesía de Asthmatx Inc.)

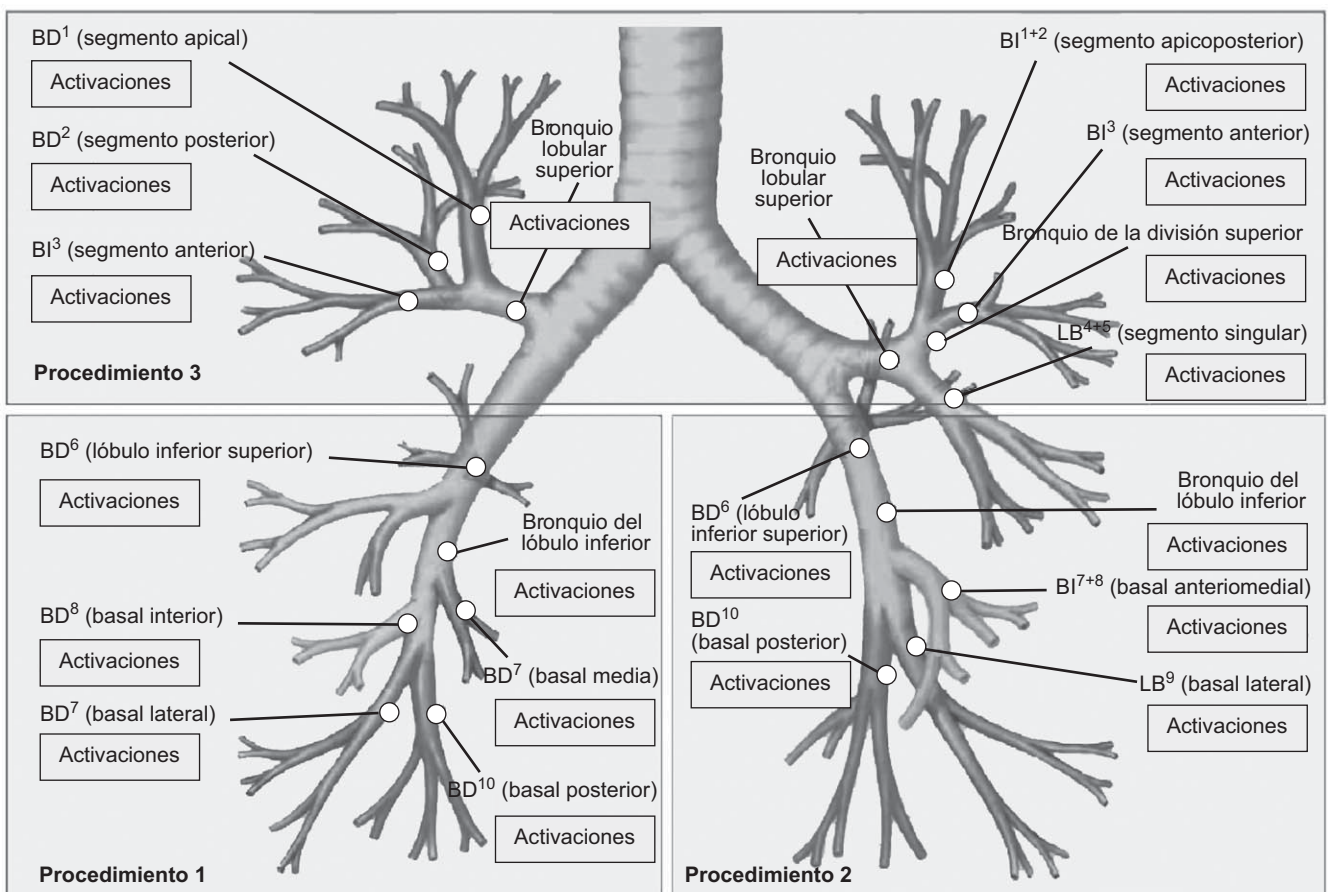


Figura 2. Esquema bronquial del protocolo de aplicación de la termoplastia. BD: bronquio derecho; BI: bronquio izquierdo. (Tomada de Tschumperlin et al⁹.)

gabinete de exploración bronoscópica o en quirófano. Requiere un broncoscopio flexible cuyo canal de trabajo tenga un diámetro mayor de 2 mm. El paciente precisa un buen manejo anestésico que le permita permanecer sedado, pero sin comprometer la ventilación.

Investigaciones iniciales

Las primeras investigaciones, en las que se han basado los estudios posteriores realizados en humanos, se efectuaron con un modelo animal canino¹¹⁻¹³. En estos estudios se experimentó con

diversas temperaturas de aplicación y se dividió el pulmón de los perros en zonas tratadas y no tratadas. Se evaluó y siguió a los animales durante un período de 3 años, con exámenes histológicos efectuados a las 6, 12, y 157 semanas. Con 65 °C se consiguió un efecto de reducción de aproximadamente el 50% de la cantidad de músculo liso bronquial, y se observó que este efecto permanecía al cabo de los tres 3 de seguimiento. Es importante destacar que la aplicación de termoplastia no elimina el 100% del músculo liso en la zona aplicada y que con el tiempo se producen una reepitelización y recuperación de la estructura de la pared bronquial, con la excepción del tejido muscular liso, que se sustituye parcialmente por tejido conectivo laxo (fig. 4). En estos trabajos no se registraron efectos adversos importantes, los animales toleraron bien el procedimiento y se observó una correlación entre la cantidad de músculo liso tratado y la mejora en la hiperreactividad bronquial inducida por metacolina. Además, se evaluó el efecto que la termoplastia había ejercido en el diámetro y la distensibilidad bronquiales con tomografía computarizada de alta resolución (fig. 5).

Miller et al¹⁴ publicaron el primer estudio encaminado a probar la viabilidad y seguridad en humanos, tras examinar a 9 personas sin asma a las que se había indicado una resección pulmonar quirúrgica por cáncer de pulmón. La termoplastia se

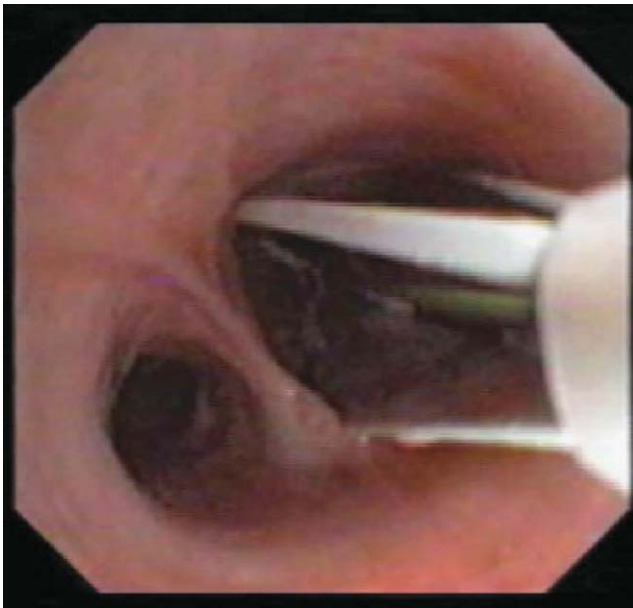


Figura 3. Imagen bronoscópica del catéter de termoplastia con los electrodos separados en contacto con la pared bronquial. (Cortesía de Asthmatx Inc.)

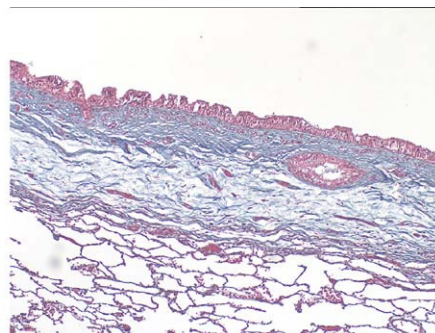
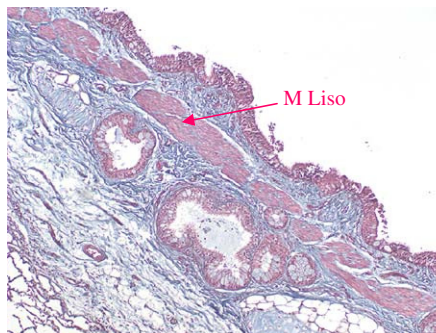


Figura 4. Secciones histológicas de pared bronquial que muestran una superficie bronquial antes (izqda.) y 12 semanas después (dcha.) del tratamiento con termoplastia a 65 °C (tinción de tricrómico, $\times 100$). En la sección tratada se observa la desaparición del músculo liso, mientras que el resto del epitelio, las glándulas mucosas y la región subepitelial son normales. (Cortesía de Asthmatx Inc.)

aplicó en el transcurso de una broncoscopia realizada en los días previos (entre 5 y 21 días) a la intervención quirúrgica programada. El tratamiento se limitó a algunas áreas bronquiales pertenecientes al lóbulo o pulmón que iba a ser extraído, sin que se observaran efectos adversos significativos, aparición de nuevos síntomas o visitas médicas no programadas relacionadas con la termoplastia. Cuando las áreas de pulmón tratadas con termoplastia se examinaron de nuevo con broncoscopia en el propio quirófano momentos antes de la toracotomía, se objetivaron enrojecimiento y edema mucoso, estrechamiento bronquial e hipersecreción mucosa en algunos pacientes, en particular en aquellos en que la termoplastia había sido más reciente. No se evidenciaron ulceraciones, y en las secciones histológicas examinadas se observó una reducción de la cantidad de músculo liso bronquial, así como cambios inflamatorios inespecíficos en el epitelio bronquial. Destaca también que el efecto quedó circunscrito tan sólo a la pared bronquial.

Un estudio posterior examinó la seguridad y el impacto sobre la función pulmonar y la hiperreactividad bronquial tras 2 años de seguimiento de un grupo de 16 pacientes con asma leve o moderada a los que se trató con termoplastia¹⁵. Este trabajo no incluyó grupo control y contó con un solo grupo de tratamiento. Los efectos adversos asociados a la termoplastia fueron numerosos (tos, disnea, sibilancias, broncoespasmo, fiebre, molestias

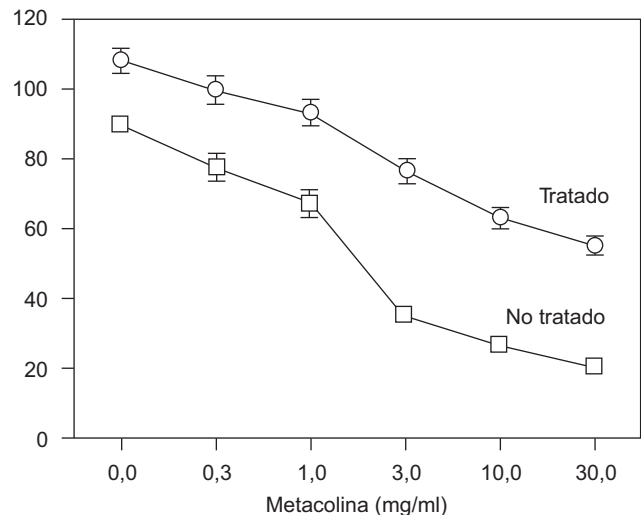


Figura 5. Diámetro máximo bronquial del modelo animal canino, medido por tomografía computarizada de alta resolución, tras la administración de dosis crecientes de metacolina en bronquios tratados y no tratados con termoplastia. (Tomada de Brown et al¹¹.)

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 PC₂₀ con metacolina —dosis de ésta con que se producía un descenso del 20% del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁). Se registraron asimismo mejoras en el flujo espiratorio máximo y en el porcentaje de días sin síntomas. No se observaron cambios en el FEV₁.

Ensayos clínicos con termoplastia bronquial

El primer estudio publicado fue el ensayo AIR (Asthma Intervention Research)¹⁶, en el que participaron pacientes con asma moderada o grave (FEV₁: 60–85% del valor de referencia; PC₂₀ con metacolina <8 mg/ml), no fumadores, que recibían tratamiento combinado que incluía glucocorticoides inhalados (>200 µg/día de beclometasona o equivalente) y que presentaban un empeoramiento clínico tras la retirada de los agonistas β₂ de acción prolongada (LABA). El trabajo se realizó en 11 centros de 4 países e incluyó a 112 pacientes (18–65 años), que se asignaron de forma aleatoria a 2 grupos: el grupo control (n = 56), que continuó con el tratamiento habitual (combinación de glucocorticoides y LABA inhalados), y un segundo grupo (n = 56) al que se aplicó termoplastia añadida al tratamiento habitual. Por renuncia o incumplimiento de protocolo, el análisis final se realizó en 47 pacientes del grupo control y 49 del grupo termoplastia, e incluyó mediciones de la frecuencia de agudizaciones leves y graves, flujo espiratorio máximo, uso de medicación de rescate, espirometría, síntomas, prueba de provocación con metacolina, efectos adversos y cuestionarios de calidad de vida en relación con el asma y grado de control de ésta. Se observó la evolución de los pacientes durante un año, en el que se efectuaron diferentes determinaciones tomando siempre glucocorticoides inhalados, pero repetidas antes y después de una prueba de retirada de los LABA.

De los efectos secundarios registrados, sólo hubo diferencias significativas en los primeros 6–7 días posteriores a la broncoscopia, en los que el grupo de termoplastia presentó una mayor incidencia de complicaciones respiratorias, en general leves (disnea, sibilancias, tos productiva, dolor torácico, infecciones respiratorias), si bien un paciente desarrolló atelectasia del lóbulo inferior izquierdo, que se resolvió tras 2 días de tratamiento médico. Se produjeron 6 hospitalizaciones en el grupo de termoplastia y 2 en el grupo control. En el seguimiento posterior de los pacientes no hubo diferencias significativas en el número de complicaciones ni deterioro de la función pulmonar. No hay evidencia posterior de otras posibles anomalías a largo plazo, como estenosis o bronquiectasias, en los pacientes tratados con termoplastia.

Respecto a la eficacia, en el grupo de termoplastia se observó una disminución del número de agudizaciones leves (0,18 frente a 0,31 paciente/semana; p = 0,03) al año de seguimiento, así como una tendencia no significativa a una reducción de las agudizaciones graves (fig. 6). En cuanto a la función pulmonar, el flujo espiratorio máximo del grupo de termoplastia experimentó una mejora de 391/min. El FEV₁ y la PC₂₀ con metacolina mostraron una tendencia favorable en el grupo de termoplastia, aunque no fue significativa. En el grupo de termoplastia se registraron mejoras en el porcentaje de días sin síntomas, en la escala de síntomas y en los cuestionarios de control y de calidad de vida. No hubo diferencias en los despertares nocturnos.

El segundo ensayo, publicado por Pavord et al¹⁷ y denominado RISA (Research In Severe Asthma), fue también un estudio multicéntrico, aleatorizado y con grupo control. Se diseñó para evaluar la seguridad y eficacia de la termoplastia en pacientes con

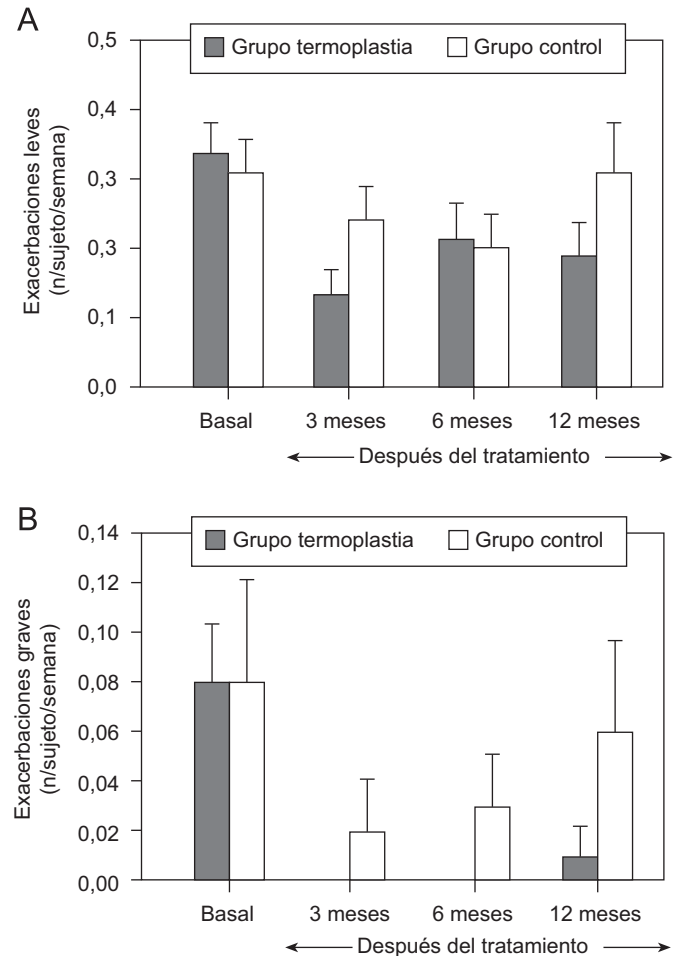


Figura 6. Tasa de exacerbaciones leves (A) y graves (B) por sujeto y semana. Se muestran los valores medios (± error estándar) en diferentes momentos en que los sujetos recibieron glucocorticoides inhalados solos. *Significación estadística. (Tomada de Cox et al¹⁵.)

asma grave y sintomática a pesar de recibir tratamiento convencional. Se incluyó a asmáticos no fumadores de 18 a 65 años que presentaban un FEV₁ prebroncodilatador mayor del 50% del valor de referencia, PC₂₀ con metacolina inferior a 4 mg/ml o prueba broncodilatadora mayor del 12%, y que estaban sintomáticos (según una escala de síntomas y la medicación de rescate) a pesar de recibir tratamiento con glucocorticoides inhalados (>750 µg/día de fluticasona o equivalente), LABA (>100 µg/día de salmeterol o equivalente) y otra medicación antiastmática (hasta 30 mg/día de glucocorticoides orales).

Se evaluó a 15 pacientes incluidos en el grupo de termoplastia y a 17 en el grupo control. El seguimiento posterior de ambos grupos fue complejo y constó de 3 fases: en las primeras 16 semanas (semanas 6–22) se mantuvo una dosis estable de glucocorticoides; en la segunda fase (semanas 22–36) se intentó reducir de forma progresiva y protocolizada la dosis de glucocorticoides, y en la tercera (semanas 36–52) se mantuvo la mínima dosis eficaz de glucocorticoides obtenida en la fase 2.

Los resultados de seguridad reprodujeron lo observado en el ensayo AIR: un empeoramiento transitorio de los síntomas respiratorios en el grupo de termoplastia durante los primeros días posteriores al procedimiento. Los efectos adversos fueron en su mayoría leves o moderados, aunque en la fase de tratamiento 4 de los 15 pacientes del grupo de termoplastia requirieron en total 7 hospitalizaciones, mientras que el grupo control no se produjo

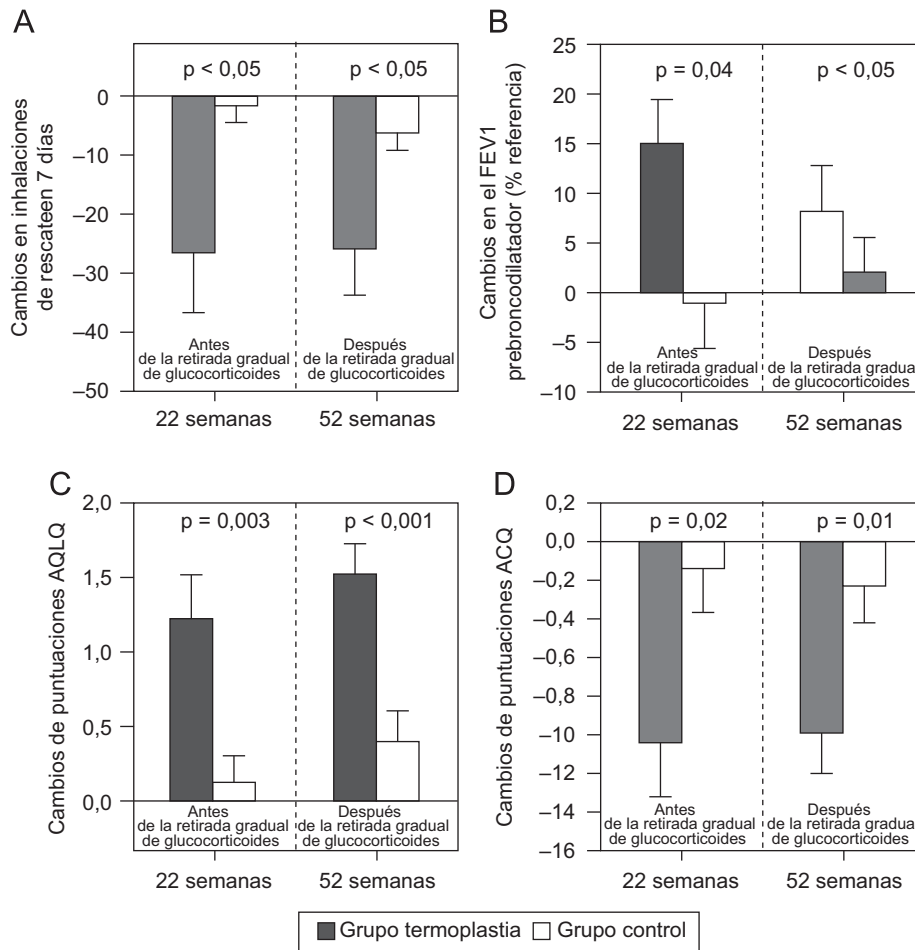


Figura 7. Cambios en la eficacia a las 22 semanas (fase de dosis estable de glucocorticoides) y a las 52 semanas (fase de dosis reducida de glucocorticoides) en el estudio de Cox et al¹⁶. Cambio medio respecto a valor basal (\pm error estándar).

A: número de inhalaciones de rescate en 7 días.

B: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) antes de la administración del broncodilatador (porcentaje del valor de referencia).

C: cuestionario de calidad de vida (AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; escala de 1 al 7, en la que, a mayor puntuación, mejor calidad de vida).

D: cuestionario de control del asma (ACQ: Asthma Control Questionnaire; escala de 0 a 6, en la que, a menor puntuación, mejor control del asma).

ninguna. Además, un sujeto del grupo de termoplastia precisó una broncoscopia adicional para aspirar secreciones por un tapón de moco. A las 22 semanas el grupo de 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; a las 52 semanas se mantuvieron las diferencias en el uso de medicación de rescate y los cuestionarios de calidad de vida y control (fig. 7). No hubo diferencias entre los grupos en la reducción de la dosis de glucocorticoides durante la fase 2 del estudio.

Conclusión y consideraciones

La disminución de la contractilidad y cantidad de músculo liso bronquial mediante calor aplicado directamente sobre la superficie bronquial constituye una innovadora aproximación terapéutica para el asma, ha suscitado un gran interés científico y podría ser una opción para pacientes con asma grave, mal controlada y/o refractaria a otros tratamientos. Además, anima a continuar trabajando para entender mejor los mecanismos del asma grave y profundizar en el posible papel fisiológico del músculo liso

bronquial, así como en su importancia patogénica en los pacientes con asma.

Los resultados de los ensayos clínicos con termoplastia han puesto de manifiesto que es un procedimiento bastante seguro, con efectos adversos generalmente transitorios, y que comporta algunos beneficios clínicos tras un año de seguimiento de pacientes con asma grave. Sin embargo, el número de pacientes a quienes en los estudios publicados se ha aplicado el tratamiento es bastante limitado (80), no se ha incluido en los trabajos un grupo sometido a "bronoscopias placebo", no todas las variables analizadas presentaron mejorías significativas y no se dispone de información referente a la eficacia y seguridad a largo plazo. Asimismo se suscita la duda de la extensión del procedimiento, que se limita a bronquios centrales (>3 mm de diámetro) y accesibles por broncoscopia. Esta limitación podría explicar por qué no se observa ninguna mejora en algunos parámetros de la función pulmonar, en una enfermedad que afecta difusamente al árbol bronquial.

En la actualidad se está completando un riguroso ensayo clínico (AIR-2), multicéntrico y a doble ciego, con más de 270 pacientes a quienes se realiza termoplastia o bronoscopias placebo, y cuyo registro está disponible en internet¹⁸. Los

resultados de este ensayo aportarán una información valiosa para evaluar mejor la seguridad y eficacia de este tratamiento. A la espera de los mismos, la termoplastia bronquial puede considerarse un innovador tratamiento en fase experimental, con expectativas de constituirse como opción terapéutica para algunos pacientes con asma grave, refractaria o mal controlada.

Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines. Update 2007. Disponible en: www.ginasthma.com.
2. 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.
3. 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.
4. Rodríguez-Trigo G, Plaza V, Picado C, Sanchis J. Management according to the Global Initiative for Asthma Guidelines with near-fatal asthma reduces morbidity and mortality. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:192-6.
5. Horsfield K, Relea FG, Cumming G. Diameter, length and branching ratios in the bronchial tree. *Respir Physiol*. 1976;26:351-6.
6. Pellegrino R, Dellaca R, Macklem PT, Aliverti A, Bertini S, Lotti P, et al. Effects of rapid saline infusion on lung mechanics and airway responsiveness in humans. *J Appl Physiol*. 2003;95:728-34.
7. Mitzner W. Airway smooth muscle. The appendix of the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:1-2.
8. Solway J, Frederg JJ. Perhaps airway smooth muscle dysfunction contributes to asthmatic bronchial hyperresponsiveness after all. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;17:144-6.
9. Tschumperlin DJ, Dai G, Maly IV, Kikuchi T, Laiho LH, McVittie AK, et al. Mechanotransduction through growth-factor shedding into the extracellular space. *Nature*. 2004;429:83-6.
10. Mayse M, Laviolette M, Rubin A, Lampron N, Simoff M, Duhamel D, et al. Clinical pearls for bronchial thermoplasty. How I do it. *J Bronchol*. 2007;14:115-23.
11. Brown RH, Wizeman W, Danek C, Mitzner W. Effect of bronchial thermoplasty on airway distensibility. *Eur Respir J*. 2005;26:277-82.
12. 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.
13. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol*. 2004;97:1946-53.
14. 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.
15. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:965-9.
16. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, AIR Trial Study Group, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med*. 2007;356:1327-37.
17. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, RISA Trial Study Group, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1185-91.
18. Asthma Intervention Research 2 (AIR2) Trial. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00231114?order=1.