

Comorbilidades en la EPOC

JOSÉ LUIS IZQUIERDO ALONSO

Jefe de Neumología. Hospital Universitario. Guadalajara.
Profesor asociado. Universidad de Alcalá de Henares.

jlizquierdo@sescam.org

RESUMEN

La EPOC es un trastorno heterogéneo, que habitualmente se manifiesta en edades avanzadas. En estas edades es frecuente padecer enfermedades asociadas que cuando se asocian a la EPOC aumentan la complejidad clínica en el paciente. Actualmente existen múltiples interrogantes sobre el origen de esta asociación, pero con independencia de cual sea el origen, es imprescindible su búsqueda sistemática ya que pueden tener un impacto desfavorable en la evolución del paciente y pueden requerir estrategias específicas de manejo clínico.

Palabras Clave: EPOC, comorbilidades, factores de riesgo.

Introducción

Un hallazgo frecuente en pacientes con EPOC es encontrar que con valores similares de FEV₁ muestran distintos patrones de deterioro funcional, diferentes manifestaciones clínicas, un número variable de exacerbaciones y distinta calidad de vida. Parte de esta variabilidad puede estar relacionada con la propia heterogeneidad de las lesiones observables en la enfermedad, que posiblemente tengan su

origen en distintos mecanismos patogénicos, y cuyo reflejo serían los fenotipos clínicos. Adicionalmente, se debe tener presente que la prevalencia de la EPOC se incrementa de forma notable por encima de los 50 años. Varios estudios llevados a cabo en población general han puesto de manifiesto que, en los márgenes de edad del paciente con EPOC, es frecuente presentar más de una comorbilidad crónica que frecuentemente acentúa aún más la expresión clínica de la enfermedad^{1,2}.

Los procesos asociados con mayor frecuencia en los pacientes con EPOC son el síndrome metabólico, trastornos psiquiátricos, la enfermedad tromboembólica, anemia y osteoporosis, aunque por su relevancia clínica el interés se ha centrado de forma especial en el cáncer y en las enfermedades cardiovasculares (ECV) (tabla I). La hipótesis generada para ambos casos es que el proceso inflamatorio local y sistémico observable en la EPOC participaría en el desarrollo de estas comorbilidades. Sin embargo, son múltiples los factores que pueden justificar esta asociación. La gran duda es si estas comorbilidades están producidas por la propia EPOC, por factores de riesgo comunes o si es una simple coincidencia de procesos altamente prevalentes en pacientes de edad avanzada. A pesar de estas dudas e independientemente de si hay relación causal o si es coincidencia, la comorbilidad en la EPOC no solo aumenta la complejidad y la carga económica de la enfermedad, sino que además es un factor pronóstico de mortalidad, por lo que la asociación con otras enfermedades debe exigir un esfuerzo adicional para identificarlas y establecer un tratamiento integral del paciente³. Divo y colaboradores⁴, siguieron 1664 pacientes con EPOC durante 51 meses y analizaron el impacto de 79 comorbilidades. Los autores confirmaron la importancia de las comorbilidades en la EPOC, pero lo más

importante fue que doce de ellas influyeron negativamente en la supervivencia. Para detectar estas enfermedades asociadas, los autores proponen el uso de un nuevo índice (COTE) como complementario al BODE. Desde un punto de vista clínico posiblemente sea más lógica una correcta identificación y tratamiento de las más relevantes.

Obesidad y síndrome metabólico

Clásicamente el incremento del riesgo en pacientes con EPOC se ha asociado a bajo peso corporal (índice de masa corporal-IMC <20); sin embargo la asociación solo ocurre en una minoría de pacientes, que en España no supera el 5%⁵. Por el contrario el sobrepeso y la obesidad son hallazgos frecuentes y pueden ser muy relevantes 1) a la hora de establecer diagnósticos erróneos, 2) en los síntomas del paciente y 3) en un mayor riesgo cardiovascular.

1). Aunque el diagnóstico de EPOC se basa en una prueba sencilla como es la espirometría post-broncodilatador, entre el 30 y 50% de los diagnósticos se realizan sin confirmación funcional, incluso en el ámbito hospitalario^{1,2}. En un estudio reciente Collins et al⁶ evaluaron pacientes

	EPOC (%)	Controles (%)	Valor de p
Hipertensión	51.8	35.8	0.000
Dislipemia	48.4	31.5	0.000
Diabetes	39	10	<0.001
Osteoporosis	16.6	4.7	0.00
Cardiopatía isquémica	12.5	4.7	0.000
Arritmias	16.1	4.7	0.000
Anemia	13.6	1.4	0.000
Accidente cerebrovascular	10	2.9	0.000
Obesidad	35.3	33.7	No significativo

Tabla I: Prevalencia de las principales comorbilidades en la EPOC y en pacientes de población general de similares edad y sexo (modificado de referencia 12).

diagnosticados como EPOC en centros médicos del departamento de veteranos y analizaron la asociación entre un incremento en el IMC y la probabilidad de diagnóstico erróneo de EPOC. Tras ajustar para diversos factores de confusión, la proporción de sujetos diagnosticados previamente de EPOC con confirmación espirométrica de obstrucción fue del 64%, aunque este porcentaje descendió un 10% en pacientes con sobrepeso y un 20% en pacientes obesos. El 44% de los sujetos con diagnóstico erróneo y peso normal usaban medicación inhalada, pero este porcentaje fue del 50% en sujetos con sobrepeso y del 57% cuando eran obesos. Adicionalmente, la presencia de obesidad fue un factor que condicionó el mantenimiento de mayor cantidad de medicación a lo largo del periodo de seguimiento.

2). El impacto de la obesidad sobre los síntomas y el uso de medicación inhalada también se extiende a pacientes con un diagnóstico correcto de EPOC. Las principales guías clínicas establecen pautas escalonadas de tratamiento en función de los síntomas, olvidando en muchas ocasiones que esos síntomas no están relacionados con la obstrucción al flujo aéreo. Aunque, como ocurre en otras enfermedades crónicas, el sobrepeso se ha asociado a una menor mortalidad en pacientes con EPOC, lo que se ha denominado la "paradoja de la obesidad"⁷, existen datos consistentes de que la obesidad en pacientes con EPOC aumenta el trabajo respiratorio, lo que origina un deterioro en su calidad de vida, aumento de los síntomas y mayor limitación al esfuerzo⁸.

Cecere, et al⁹ analizaron la relación entre obesidad y EPOC en 364 pacientes. A pesar de que los pacientes con obesidad y sobrepeso tenían mejor función pulmonar (obesos: FEV₁ 55.4% ± 19.9% del teórico; sobrepeso FEV₁ 50.0% ± 20.4% del teórico), estos pacientes presentaron más síntomas y peor calidad de vida, y estaban en tratamiento con mayor cantidad de medicación inhalada que los pacientes con peso normal. Estos datos obligan a valorar esta variable antes de escalar el tratamiento broncodilatador.

3). Datos de la literatura indican una prevalencia de obesidad en pacientes con EPOC en un 23%, un 36% - 52% para dislipemia, un 10% - 25% para diabetes y un 35.2% - 55% para hipertensión¹⁰. En nuestro medio se ha descrito una prevalencia de HTA del 53,3%, dislipemia en el 35%, obesidad en el 26,9%, y diabetes en el 22% de los casos¹¹. Estos porcentajes pueden variar notablemente en

función de la población estudiada, pero son significativamente mayores que en pacientes de similares características sin EPOC¹². No se conoce el mecanismo exacto de este incremento, que posiblemente sea multifactorial, con múltiples interrelaciones entre estos factores. Por ejemplo, es bien conocido que los pacientes con EPOC desarrollan menor actividad física, la cual puede condicionar la obesidad. La propia obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes e hipertensión, y todos ellos son factores bien conocidos de riesgo cardiovascular¹³, que aumenta especialmente cuando se asocian. Mannino et al¹⁴ demostraron una mayor mortalidad y mayor número de hospitalizaciones en pacientes con diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular (ECV), especialmente cuando se asociaban las tres.

La asociación de obesidad, síndrome metabólico y EPOC es muy importante para poder entender, no solo aspectos muy relevantes de los síntomas, sino para valorar adecuadamente los fenómenos sistémicos que pueden observarse y su relación con la enfermedad cardiovascular.

Durante la última década se publicaron gran cantidad de artículos sobre la existencia de inflamación sistémica en pacientes con EPOC; inflamación que según algunos autores podría favorecer la aparición de enfermedad arteroesclerótica. Esta teoría postuló una relación causal de la EPOC en las enfermedades cardiovasculares, a pesar de que la elevación de marcadores inflamatorios solo ocurre en grupos concretos de pacientes con EPOC y de forma muy heterogénea cuando analizamos individualmente cada mediador. Sin embargo, la propia obesidad puede participar en estos hallazgos. Aronson et al¹⁵, observaron que el sobrepeso y la obesidad se asociaron de forma muy notable con incrementos de los valores plasmáticos de proteína C reactiva (PCR), con un impacto mucho mayor que el propio descenso del FEV₁. La asociación es aún mayor cuando se analiza la obesidad troncal. En sujetos obesos es bien conocido que la masa grasa abdominal es una fuente de inflamación sistémica de un bajo grado, definido por un incremento de la PCR. Rutten et al¹⁶ al han descrito que este factor puede ser relevante a la hora de explicar la presencia de inflamación sistémica y un mayor riesgo de ECV en pacientes con EPOC.

Estos hallazgos permiten entender mejor la relación observada en estudios clínicos entre el FEV₁ y la ECV, ya que la

reducción del FEV₁ no siempre es consecuencia de obstrucción al flujo aéreo. En esta línea, Leone et al¹⁷ realizaron un estudio poblacional transversal en 121,965 hombres y mujeres evaluados en París entre 1999 y 2006. Los autores definieron síndrome metabólico con los criterios de la American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. En esta gran serie, el deterioro de la función pulmonar se asoció con una mayor prevalencia de síndrome metabólico, independientemente de la edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol, nivel de educación, índice de masa corporal (IMC), actividad física e historia de trastorno cardiovascular. Todos los factores tuvieron una relación inversa con la función pulmonar, pero la obesidad abdominal fue el parámetro que mejor predijo el deterioro funcional (OR, 1.94 [1.80–2.09] y OR, 2.11 [1.95–2.29], para FEV₁ y FVC, respectivamente), independientemente del IMC. La reducción de la FVC observada en este estudio puede dar lugar a espirometría de patrón restrictivo o acentuar el deterioro funcional (FEV₁ y FVC) en pacientes obstructivos. De este modo, la obesidad abdominal, sería responsable del descenso del FEV₁ en los pacientes restrictivos y podría agravar la caída del FEV₁ en pacientes obstructivos, pero en ambos casos el descenso estaría condicionado por una reducción de la FVC y sería independiente del grado de obstrucción. Autores como Enright¹⁸, postulan que los hábitos de vida poco saludables darían lugar a sobrepeso, con la consiguiente reducción de la capacidad vital y un mayor riesgo de enfermedades asociadas. Esta observación supone un gran cambio conceptual frente a la postura, mas o menos oficial, de que la EPOC, “per se”, debe entenderse como una enfermedad sistémica, con implicaciones terapéuticas muy relevantes.

La asociación entre obesidad, especialmente obesidad troncal y el SAHS es bien conocida. Aunque el SAHS no es más frecuente en EPOC que en población general, cuando ambos procesos se presentan de forma conjunta (síndrome de “overlap”) pueden condicionar un impacto desfavorable en el pronóstico, ya que para el mismo nivel de función pulmonar estos pacientes tienen mayores presiones en arteria pulmonar, más insuficiencia cardíaca derecha, mayor deterioro gasométrico, más ingresos hospitalarios y mayor mortalidad¹⁹.

Puesto que la caracterización de los fenotipos clínicos de la EPOC permite un nuevo abordaje clínico es importante

conocer la relevancia de estas comorbilidades en cada tipo de paciente. En un reciente estudio español, la prevalencia de hipertensión, diabetes y SAHS fue especialmente elevada en los pacientes con el fenotipo bronquitis crónica²⁰, hallazgos consistentes con los encontrados en el estudio geneCOPD²¹. Merece la pena destacar que el denominado fenotipo inflamatorio de EPOC solo se observa de forma consistente en un pequeño porcentaje de pacientes y que este grupo presenta un mayor grado de sobrepeso²².

Desde el punto de vista terapéutico, el manejo de la hipertensión, dislipemia o diabetes debe seguir el mismo esquema que en pacientes sin EPOC, evitando el uso de altas dosis de corticoides inhalados¹⁴. Implementar programas específicos para controlar el sobrepeso e incentivar una mayor actividad física debe ser prioritario en el manejo de la EPOC, ya que sus medidas impactan favorablemente en estas comorbilidades y son clave en la reducción de los síntomas y el riesgo de estos pacientes.

Enfermedades cardiovasculares en la EPOC

Varios estudios poblacionales realizados en décadas previas mostraron que la reducción del FEV₁ se asocia con un incremento del riesgo de muerte por cualquier causa. Por otro lado, las enfermedades cardíacas frecuentemente son la causa de muerte en pacientes con EPOC, concentrándose las causas respiratorias en los pacientes más graves. Basada en estas observaciones, en los últimos años ha existido una corriente de opinión que ha considerado a la EPOC como un factor de riesgo cardiovascular. Sin embargo, la calidad de los estudios en los que se apoya esta hipótesis es muy limitada y, como se comentaba antes, el descenso del FEV₁ no siempre tiene su origen en un trastorno obstructivo, sino que puede estar asociado a una mayor prevalencia de los factores de riesgo clásicos.

En el estudio CONSISTE¹², la prevalencia, tanto de factores de riesgo cardiovasculares como de cardiopatía isquémica aumentaba en los grupos de edad más avanzada, pero una vez hecho el ajuste por este factor de confusión, la EPOC continuaba manifestándose como factor de riesgo de cardiopatía isquémica, por lo que se podría pensar que existe un proceso patogénico común ligado al carácter

inflamatorio de ambas enfermedades. Sin embargo, aunque la teoría es atractiva no todos los estudios confirman una asociación especial entre ECV y EPOC. Así en un estudio reciente de casos/controles, en el que los casos eran enfermos cardiovasculares, el riesgo de tener EPOC no era mayor en los pacientes con ECV que en los que no la presentaban²³. Estos datos abren la posibilidad de que los factores de confusión no se hubieran valorado adecuadamente, pues en estudios transversales no siempre es fácil ajustar adecuadamente por las variables de confusión, sin olvidar que la gran mayoría no valoraron otros factores clave especialmente en pacientes con EPOC, como la actividad física, la obesidad o la dieta¹³.

Aunque existen grandes limitaciones en los estudios que han propuesto una relación causal entre EPOC y ECV, lo que sí que es indiscutible es que los pacientes con EPOC presentan una mayor prevalencia de isquemia coronaria y factores de riesgo para su desarrollo, por lo que su identificación y tratamiento debe ser un objetivo en todos los pacientes. Un aspecto relevante es que esta mayor prevalencia no se observa de forma uniforme en todos los pacientes con EPOC. Mientras que algunos estudios muestran que la enfermedad cardiovascular aumenta con la gravedad de la EPOC, en otros los resultados son menos evidentes. Johnston et al²⁴ describieron una asociación entre peor función pulmonar y mayor riesgo cardiovascular en un estudio de base poblacional. Sin embargo, cuando los resultados se ajustaron para otros factores de riesgo clásicos, la asociación entre función pulmonar y el riesgo cardiovascular

solo se mantuvo en los pacientes restrictivos del grupo de no fumadores, los restrictivos y los EPOC grado 2-4 en el grupo de exfumadores, y en ningún grupo en los fumadores activos. En el estudio Arce¹¹ no observamos esta relación entre función pulmonar y ECV, como tampoco se confirmó en el estudio ECLIPSE²⁵.

Según estos hallazgos pues, no parece que la gravedad de la obstrucción sea, per se, un factor de riesgo de ECV, siendo más importante el perfil clínico del paciente (fenotipo). En un estudio español²⁶, mediante un análisis factorial se identificaron tres fenotipos de EPOC; uno de ellos correspondía a sujetos de menor gravedad pero con mayor comorbilidad vascular. Los resultados de otro estudio español¹⁹ que clasificó a los paciente en fenotipos clínicos basandose en variables preestablecidas, y los del estudio geneCOPD²⁰, sugieren que este fenotipo se corresponde clínicamente con el de predominio bronquitis crónica. Curiosamente estos pacientes presentaban más sobrepeso, más factores de riesgo cardiovascular y más diagnósticos de SAHS.

Ante el elevado nivel de confusión que existe sobre este tema y con la información actualmente disponible, podemos concluir que aunque los pacientes con EPOC presentan mayores complicaciones cardiovasculares que los sin EPOC (12.5% en EPOC frente a 4.7% en controles en el estudio CONSISTE), actualmente no existen datos que permitan establecer una relación de causalidad entre la EPOC y las enfermedades cardiovasculares y el concepto de inflamación sistémica como mecanismo patogénico común no está demostrado (tabla II). Tampoco existen suficientes

	Impacto de las comorbilidades en la Mortalidad del paciente con EPOC	Impacto de la EPOC en la mortalidad de otras comorbilidades
Cardiopatía isquémica	HR 1.4 -2.4	HR 1.27 - 1.5
Insuficiencia cardiaca	HR 1.37	HR 1.3 - 1.9
Diabetes		HR 1.54 - 1.7
Cáncer de pulmón		HR 2.02
Ansiedad		HR 13.76
Arritmias		HR 1.56

Tabla II: Relación de la EPOC y de las comorbilidades en la mortalidad. Modificado de referencia 10.

pruebas para poder afirmar que ciertos fármacos, como las estatinas o los corticoides inhalados, mediante una reducción de la inflamación sistémica, puedan incidir favorablemente en el riesgo cardiovascular del paciente solo por el hecho de padecer EPOC. Los resultados negativos del estudio SUMMIT²⁷, presentados pero aún no publicados, vienen a confirmar este planteamiento, por lo que el uso de estas medicaciones solo debe recomendarse cuando el paciente sufra una situación específica que aconseje su uso. Para evitar las complicaciones cardiovasculares deben fomentarse hábitos de vida saludables que favorezcan la actividad física y eviten la obesidad, objetivos que son recomendables en la población general pero que son capitales en pacientes con EPOC.

Osteoporosis

La osteoporosis se define como un trastorno del sistema esquelético caracterizado por deterioro de la densidad ósea que predispone a un mayor riesgo de fractura. Siempre se ha considerado que los pacientes con edad avanzada y las mujeres postmenopáusicas eran una población de especial riesgo. Los pacientes con EPOC, además de la edad, presentan antecedentes de tabaquismo, ciertos estilos de vida asociados a la enfermedad, tratamientos con corticoides y comorbilidades que aumentan este riesgo. Por todo esto, no resulta sorprendente que se considere a la EPOC como un factor de riesgo independiente de la reducción de la densidad mineral ósea y de riesgo de fracturas vertebrales, con el aumento del riesgo a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad. Un estudio prospectivo demostró que los pacientes con EPOC tenían un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas (RR 3.1 y 1.6, respectivamente) en el primer año tras el diagnóstico²⁸⁻³⁰.

Como ocurre la ECV, se ha propuesto que los cambios inflamatorios del pulmón pudieran tener repercusión a nivel sistémico, habiéndose postulado el papel de varias citocinas (interleucina [IL]-6, IL-1 β y el TNF- α) y de células inflamatorias, que tras su activación en el pulmón alcanzarían el torrente circulatorio. Sin embargo, como en la ECV, otros factores de riesgo clásicos también permiten explicar esta asociación. La menor actividad física, característica de los pacientes con EPOC es un factor de riesgo clásico para osteoporosis y fracturas. Una vida físicamente activa reduce

a la mitad la incidencia de fracturas de cadera en población de edad avanzada³¹. Adicionalmente, los pacientes con EPOC presentan con frecuencia deficiencias nutricionales, con especial relevancia en el calcio y la vitamina D³².

Como sucede con otras comorbilidades, la presentación de osteoporosis tampoco es uniforme en todos los pacientes con EPOC. El estudio GeneEPOC²⁰ demostró una mayor prevalencia en aquellos pacientes con características de enfisema. Estos pacientes se caracterizan por presentar bajo peso, un menor número de comorbilidades y mayor afectación respiratoria, con mayor obstrucción, mayor atrapamiento aéreo y mayor disnea.

Cuando la osteoporosis se presenta en el paciente con EPOC puede condicionar un deterioro en la situación ventilatoria como consecuencia de fracturas vertebrales o presencia de dolor, que inciden negativamente en la capacidad vital y en la tolerancia al esfuerzo. Se ha estimado que por cada fractura vertebral puede observarse una reducción del 9% en la capacidad vital³³. Un objetivo en el manejo de la EPOC es prevenir esta complicación. Para ello deben evitarse corticoides sistémicos y altas dosis de corticoides inhalados, se deben fomentar cambios en el estilo de vida, incentivando la actividad física y, en casos seleccionados, se deben añadir suplementos de calcio y vitamina D y tratamientos anti-reabsortivos.

Trastornos hematológicos

Además del mayor riesgo de enfermedad vascular, en la EPOC existe un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica, especialmente durante las exacerbaciones; pero los datos son muy variables en la literatura. Respecto a controles sanos, los pacientes con EPOC presentan niveles de fibrinógeno más elevados, aumentando adicionalmente durante las exacerbaciones. También se ha descrito una mayor activación de plaquetas en EPOC estable, que también aumenta durante las exacerbaciones. Ante estos hallazgos, si no existe contraindicación, es necesario instaurar medidas preventivas, especialmente durante los ingresos hospitalarios^{34, 35}.

En pacientes con EPOC la poliglobulia es el resultado de una hipoxia crónica. Afortunadamente esta complicación es cada vez menos frecuente gracias a la introducción del

tratamiento con oxígeno domiciliario, pero si aparece debe valorarse el tratamiento antiagregante o la flebotomía cuando el hematocrito excede de 0.56.

La anemia puede aparecer hasta en un 10-30% de los pacientes, aumentando a medida que se presentan más comorbilidades. En pacientes con mayor repercusión analítica, la anemia puede deteriorar los síntomas, puede influir en la evolución clínica y puede originar un mayor consumo de recursos sanitarios³⁶. El tratamiento de la anemia puede ser complejo ya que tanto la transfusión como el uso de eritropoyetina tienen un efecto muy limitado.

Depresión y ansiedad

La ansiedad y depresión son comorbilidades frecuentes en la EPOC, aunque los datos de la literatura muestran una gran variabilidad dependiendo de cómo se define y de la población estudiada. A pesar de estas limitaciones, la presencia de síntomas crónicos, la dependencia de oxígeno y otros factores presentes en el paciente con EPOC, hacen que sean más frecuentes que en otras enfermedades crónicas³⁷. El estudio ECLIPSE mostró que la cuarta parte de los pacientes con EPOC tenían depresión, definida por un cuestionario validado, frente a un 12% en el grupo control. Como era de esperar, la prevalencia aumentaba con la gravedad de la limitación ventilatoria y se acentuaba durante las exacerbaciones³⁸.

La ansiedad puede ser más difícil de identificar. Una revisión sistemática de la literatura, realizada a partir de estudios clínicos en los que la ansiedad se valoraba mediante entrevista, mostró una prevalencia del 10%-55% en pacientes hospitalizados y del 13%-46% en pacientes ambulatorios³⁹. En la clínica debe buscarse sistemáticamente la presencia de ansiedad y/o depresión en pacientes con EPOC, ya que influyen negativamente en la calidad de vida, en una menor actividad física y en una mayor tasa de exacerbaciones y hospitalizaciones.

EPOC y cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón (CP) y la EPOC comparten un factor de riesgo común, el humo del tabaco. Sin embargo, se ha propuesto que la propia reducción de la función pulmonar

puede ser un factor de riesgo, ya que la incidencia de cáncer de pulmón es más frecuente en los pacientes con EPOC no fumadores^{40,41}, resaltando la importancia de la inflamación crónica y del estrés oxidativo. Adicionalmente y dado a que sólo una minoría de los fumadores desarrollan EPOC o cáncer de pulmón, es posible que exista una susceptibilidad genética común para desarrollar ambos procesos. Aunque son muchos los mecanismos propuestos, hasta la fecha son solo hipótesis de trabajo⁴².

Como ocurre con otras comorbilidades también se ha sugerido una mayor incidencia en función de la gravedad y del fenotipo. Wasswa-Kintu et al⁴³ hicieron un meta-análisis de estudios poblacionales que evaluaban la relación entre función pulmonar y riesgo de CP. Concluyeron que, independientemente de la historia tabáquica, un FEV₁ reducido incrementa el riesgo de CP en la población general. Este meta-análisis demostró que aunque el deterioro de la función pulmonar aumentaba el riesgo de CP en población general, la relación no es lineal, de modo que pequeñas diferencias en el FEV₁ (por ejemplo pasar de un 100% a un 90%) aumentaba el riesgo de CP en un 30-60%. Un hallazgo interesante de este meta-análisis es que el riesgo se multiplica en mujeres. Malhotra y colaboradores⁴⁴ han descrito la importancia de los valores de función pulmonar, no sólo en la incidencia de CP, sino también en el tipo histológico predominante, siendo el desarrollo de adenocarcinomas más frecuente en mujeres que en varones. En mujeres no hubo asociación entre el FEV₁ y el riesgo de CP no células pequeñas. En varones, por el contrario, sí que se confirmó una relación inversa entre el riesgo de adenocarcinoma y el FEV₁, de modo que aquellos pacientes con peor función pulmonar tenían menor incidencia de adenocarcinoma. Lo contrario sucedió con el tipo epidermoide. Todos estos datos sugieren que el humo del tabaco induce directamente CP, pero también hay datos que apoyan que el desarrollo de limitación crónica al flujo aéreo podría ser un factor de riesgo adicional, especialmente en la mujer.

En un estudio observacional realizado por Torres et al⁴⁵ se ha confirmado que el riesgo de desarrollar CP es mayor en pacientes con enfisema (medido como D_LCO < 80% del valor teórico), con un predominio de carcinoma de células escamosas. Un hallazgo sorprendente en el estudio de Torres y colaboradores es que la incidencia de cáncer de pulmón fue mayor en enfermedad leve-moderada (GOLD 1 y 2)

que en la enfermedad más grave. La conclusión del estudio de Torres es que cualquier grado de EPOC, especialmente si se reduce la capacidad de difusión, aumenta el riesgo de desarrollar CP y podría ser una indicación para emplear la TAC de baja radiación en el cribado. Sin embargo, estos datos no son consistentes con otras series de la literatura⁴⁶. En un estudio de Gierada⁴⁷ la presencia de enfisema en el tercio superior de los pulmones fue el parámetro más asociado con cáncer de pulmón, pero esta relación fue muy débil (R^2 0.015). En esta misma serie, las dimensiones de la vía aérea, incluyendo el engrosamiento y superficie de la pared, no se relacionaron con cáncer de pulmón en una población de alto riesgo ($p > 0.25$).

Como sucede con las ECV, se necesitan más estudios que permitan establecer adecuadamente la relación entre EPOC, enfisema y cáncer de pulmón. Sin embargo, con la información disponible estos pacientes deben considerarse de riesgo, por lo que deberían realizarse estudios en esta población que analicen si están justificadas estrategias más activas de diagnóstico precoz.

BIBLIOGRAFÍA

- Izquierdo JL, Rodríguez JM, de Lucas P, Martín Centeno A, Gorbart E. ¿Ha cambiado el manejo de la EPOC en España? Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE). *Rev Clin Esp*. 2008; 208: 18-25.
- Pozo-Rodríguez F, Álvarez CJ, Castro-Acosta A, et al. Clinical audit of patients admitted to hospital in Spain due to exacerbation of COPD (AUDIPOC study): method and organisation. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 349-57.
- Izquierdo JL. Looking at the Heart of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2015; 90:187-8.
- Divo M, Cote C, Juan P. de Torres JP, et al. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 155-161.
- Izquierdo JL; Martín A, De Lucas P, Rodríguez JM, Almonacid C, paravisini A. Misdiagnosis of patients receiving inhaled therapies in primary care. *International Journal of COPD*. 2010; 5: 1-9.
- Collins BF, Ramenofsky D, Au DH, Ma J, Uman JE, Feemster LC. The association of weight with the detection of airflow obstruction and inhaled treatment among patients with a clinical diagnosis of COPD. *Chest* 2014; 146: 1513-1520.
- Franssen F, O'Donnell D, Goossens G, et al. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax* 2008; 63: 1110-1117.
- Kress J, Pohlman A, Alverdy J, Hall J. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO₂RESP) at rest. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 883-886.
- Cecere LM, Littman AJ, Slatore CH G. Obesity and COPD: Associated Symptoms, Health-related Quality of Life, and Medication Use. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2011; 8: 275-284.
- Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *International Journal of COPD* 2014; 9: 871-888.
- Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón, Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, et al. Asociación de factores de riesgo cardiovascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (estudio ARCE) *Arch Bronconeumol*. 2008; 238:233-8.
- de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Frances JF, Lozano PV, Bellón-Cano JM; CONSISTE study group. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor: Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012; 7:679-86.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364:937-952.
- Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008; 32: 962-969.
- Aronson D, Roterman I, Yigla M, Kerner A, Avizohar O, Sella R, et al. Inverse Association between Pulmonary Function and C-Reactive Protein in Apparently Healthy Subjects *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 626-632.
- Rutten EPA, Breyer MK, Spruit MA, et al. Abdominal fat mass contributes to the systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Nutrition* 2010; 29; 756-760.
- Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Leynaert B, Guize L, Zureik M. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Mar 15; 179:509-16.
- Enright P. Overindulgence --> overweight --> reduced vital capacity --> reduced longevity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 15; 179: 432-3.
- Marín JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea, the overlap syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2010; 182, 325-331.
- Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, de Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Antón E, Martín A. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2013; 107: 724-31.

21. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011; 261:274-82.
22. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37483. doi: 10.1371/journal.pone.0037483. Epub 2012 May 18.
23. Izquierdo JL, Martínez A, Guzmán E, de Lucas P, Rodríguez JM. Lack of association of ischemic heart disease with COPD when taking into account classical cardiovascular risk factors. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010; 5:387-94.
24. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax*. 2008; 63: 599-605.
25. Agustí A, Calverley PMA, Celli B, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W and the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research* 2010, 11:122.
26. García-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Ferrero E, Basagaña X, Gavete A, Pare C, Freixa S, Ferrer J, Ferrer A, Roca J, Gálediz JB, Sauleda J, Monsó E, Gea J, Barberà JA, Agustí, Antó JM. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011; 66:430-437.
27. Vestbo J, Anderson J, Brook R, et al. The study to understand mortality and morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol. *Eur Respir J* 2013;41:1017-1022.
28. Langhammer A, Forsmo S, Syversen U. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? *International Journal of COPD* 2009;4 365-380.
29. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005; 128: 2099-2107.
30. Li L, Brennan KJ, Gaughan JP, Ciccolella DE, Kuzma AM, Criner GJ. African Americans and men with severe COPD have a high prevalence of osteoporosis. *COPD*. 2008; 5:291-297.
31. Rutherford OM. Is there a role for exercise in the prevention of osteoporotic fractures? *Br J Sports Med*. 1999; 33: 378-386.
32. García Tena J, El Hachem A, Hernández C, Izquierdo JL: Papel de la vitamina D en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y otras enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol* 2014; 50: 179-184.
33. Hanania NA, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest*. 2003; 124:834-843.
34. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti P-A et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2007; 62: 121-125.
35. Alessandri C, Basili S, Violi F, Ferroni P, Gazzaniga PP, Cordova C. Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Obstructive Bronchitis and Haemostasis Group. Thromb. Haemost* 1994. 72; 343-346.
36. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 923-929.
37. Schane RE, Walter LC, Dinno A, Covinsky KE, Woodruff PG. Prevalence and risk factors for depressive symptoms in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *J Gen Intern Med*. 2008; 23:1757-1762.
38. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2011; 183, 604-611.
39. Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review. *Respir Care*. 2013; 58: 858-866.
40. Bach P, Ginsberg RJ. Epidemiology of lung cancer. In: Ginsberg RJ, editor. *Lung Cancer*. Hamilton: BC Decaer; 2002. p. 1-10.
41. Barnes PJ, Adcock IM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer: A Lethal Association. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;18: 4913-19.
42. Barreiro E. EPOC y cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44:399-401.
43. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SFP, Pare PD, Sin D. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 570-575.
44. Malhotra S, Lam S, Man SF, Gan WQ, Sin DD. The relationship between stage 1 and 2 non-small cell lung cancer and lung function in men and women. *BMC Pulm Med*. 2006; 1;6:2.
45. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, Pueyo JC, Villanueva A, Lozano MD, Montes U, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007;132:1932-1938.
46. Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. *Chest*. 2012;141:1216-23.
47. Gierada DS, Guniganti P, Newman BJ, Dransfield MT, Kvale PA, Lynch DA, Pilgram TK. Quantitative CT assessment of emphysema and airways in relation to lung cancer risk. *Radiology*. 2011;26:950-9.

Cáncer de pulmón: avances en el diagnóstico y tratamiento

ANA SOUTO ALONSO, CARMEN MONTERO MARTÍNEZ

Servicio de Neumología.
Hospital Universitario A Coruña.

carmen.montero.martinez@sergas.es

RESUMEN

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en el hombre y en los EE.UU también en la mujer. Su incidencia sigue la tendencia del hábito de fumar. La última década ha ofrecido grandes avances en técnicas endoscópicas, en la clasificación histológica y en el tratamiento, con gran impacto en el conocimiento y manejo clínico de la enfermedad.

La ecobroncoscopia supone un gran avance para la estadificación no invasiva y la toma de muestras que mejoran la clasificación del tipo histológico y los estudios moleculares para el tratamiento dirigido. La cirugía menos invasiva permite operar pacientes con mala función pulmonar, que se descartarían para toracotomía. La radioterapia estereotáxica es una alternativa importante a la cirugía en pacientes con enfermedad en estadios precoces y mala función pulmonar.

La terapia dirigida en pacientes con mutaciones genéticas como EGRB, ALK, ROS1 etc., es más eficaz y mejor tolerada que la quimioterapia basada en dobles de cisplatino, por lo que se incorporó a las guías como fármaco de primera línea en pacientes con enfermedad sistémica y mutaciones específicas. En el año 2015 además se incorpora la inmunoterapia como una nueva modalidad de tratamiento y sobre la que hay grandes expectativas.

Palabras clave: Cáncer de pulmón. Ecobroncoscopia. Videotoracoscopia. Radioterapia estereotáxica. Mutaciones genéticas. Tratamiento dirigido.

1. Introducción

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en el hombre en todo el mundo y, en los países desarrollados, también lo es en la mujer, superando a la mortalidad por cáncer de mama. Los datos del proyecto GLOBOCAN (<http://www.globocan.iarc.fr>) indican que el cáncer de pulmón representa el 13% del total de tumores diagnosticados, con 1.8 millones de nuevos casos en el año 2012. Una de cada 5 muertes por cáncer lo es por cáncer

de pulmón. En todos los países las cifras de mortalidad son muy similares a las de la incidencia (cociente de mortalidad/incidencia de 0,87) y la supervivencia también sigue un patrón similar¹.

En España, en ambos sexos, el cáncer de pulmón es el de mayor mortalidad (20,6%), con 21.118 fallecimientos estimados, y es el tercero en frecuencia con 26.715 casos nuevos (12,4%) tras el cáncer colorrectal (15%) y el de próstata (12,9%)².

El factor externo causal más importante es fumar cigarrillos, y distintos estudios muestran cómo su incidencia y distribución en el mundo han seguido la evolución del consumo de tabaco³. Así en los países desarrollados observamos que hay una tendencia a disminuir la incidencia en el hombre mientras que continúa aumentando en la mujer, porque el hábito de fumar se introdujo más tarde en la mujer que en el hombre.

Más de la mitad de los casos presentan enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico⁴. Desde hace años se trabaja en el desarrollo de programas de detección precoz con la finalidad de cambiar el pronóstico de la enfermedad. El único tratamiento curativo es la cirugía que, gracias a sus grandes avances técnicos, permite intervenciones con menor morbilidad y mortalidad. En las técnicas de radioterapia también se han producido grandes logros, hasta el punto que la radiocirugía se posiciona como una alternativa a la cirugía convencional en un subgrupo de pacientes.

Entre las técnicas diagnósticas, la ecobroncoscopia y la navegación electromagnética contribuyen a mejorar el manejo de esta enfermedad. La estadificación adecuada es esencial para la elección del tratamiento^{5,6,7}. La toma de muestras de calidad mediante estas técnicas avanzadas se necesita para realizar un panel inmunohisquímico (IHQ) amplio que permita la clasificación histológica y conocer el perfil molecular⁸.

De la quimioterapia, único tratamiento en la enfermedad avanzada, hay que destacar los avances en las técnicas de inmunohistoquímica para diferenciar el carcinoma escamoso del adenocarcinoma, y los marcadores moleculares para detectar mutaciones que permiten un tratamiento más específico y de menor toxicidad. La inmunoterapia es el gran avance del año 2015 y, tras muchos años de investigación en este campo, se dispone ahora de una nueva clase de agentes para el tratamiento de la enfermedad sistémica.

El objetivo de la presente revisión es realizar una actualización sobre los últimos avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. En ella abordamos nuevos aspectos técnicos y conceptos sobre la clasificación histológica y molecular del cáncer de pulmón. Estos avances tienen gran trascendencia porque han contribuido a modificar las guías de tratamiento de esta enfermedad.

2. Avances en el diagnóstico

A) Avances en técnicas para la toma de muestras y la estadificación.

La ecografía y la navegación electromagnética son técnicas con un gran impacto en el manejo del cáncer de pulmón. La calidad de las muestras y el estudio de extensión de la enfermedad son factores claves para la elección del tratamiento correcto.

La broncofibroscopia es el *gold estándar* para el diagnóstico cito-histológico del carcinoma broncogénico. En lesiones bronquiales el diagnóstico por biopsia bronquial y citología del broncoaspirado es superior al 90%. En lesiones periféricas no visibles la rentabilidad disminuye de forma muy significativa y depende del tamaño de la lesión, la localización y de la presencia del signo del bronquio. En lesiones menores de 2 cm la rentabilidad oscila entre el 40-70%.

La ecobroncoscopia lineal permite la toma de muestras en las estructuras adyacentes a la tráquea y bronquios y por ello tiene un papel en el diagnóstico y estadificación de pacientes que cursan con adenopatías mediastínicas o tumores adyacentes al árbol bronquial⁹. En la Fig. 1 podemos observar la accesibilidad mediante ecobroncoscopia (EBUS) de las diferentes estaciones ganglionares. La alternativa para tumores adyacentes al esófago o que presentan adenopatías en estaciones 8, 9 y 5 es la ecobroncoscopia vía esofágica o la ecografía esofágica (EUS).

Así, las guías más recientes de sociedades científicas recomiendan la punción transbronquial de adenopatías guiada por ecografía endobronquial (EBUS-TBNA) como primera técnica para el diagnóstico de afectación mediastínica para CPNCP en pacientes sin enfermedad a distancia ni afectación mediastínica extensa, y la mediastinoscopia o videotoracoscopia si los resultados de la ecobroncoscopia son negativos en el caso de adenopatías con hipercaptación en PET, tumor central o sospecha de N1^{10,11}.

Un estudio prospectivo aleatorio multicéntrico publicado recientemente y realizado en el Reino Unido valoró el impacto de la indicación del EBUS-TBNA como prueba diagnóstica tras la tomografía computarizada (TC) en pacientes con sospecha de cáncer de pulmón en estadios I a IIIA frente al manejo convencional¹². El número de pacientes que resultaron candidatos a tratamiento con intención

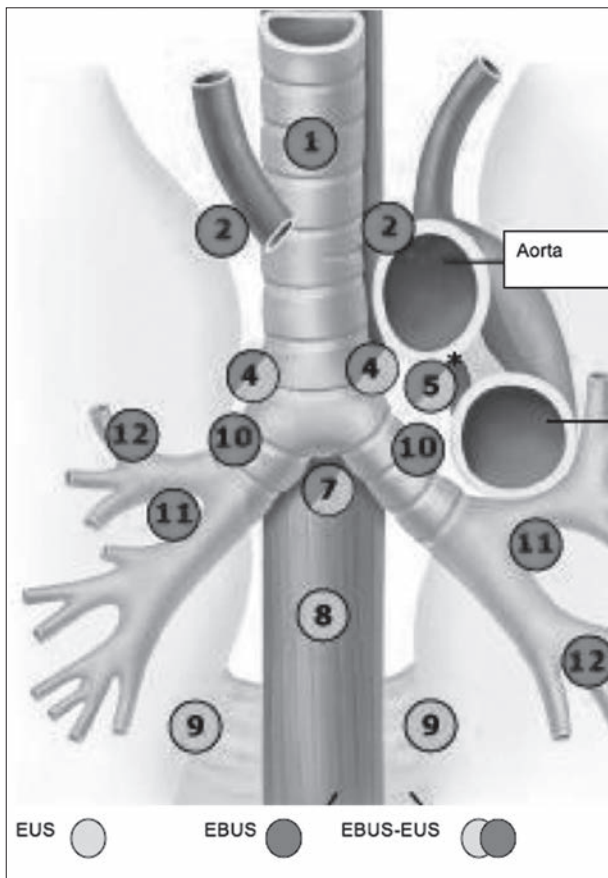


Figura 1.
Adenopatías mediastínicas Accesibilidad mediante EBUS-EUS.

curativa y el número de mediastinoscopias realizadas fue similar pero, en los pacientes en quienes se realizó EBUS-TBNA como prueba inicial, el tiempo medio para la decisión de tratamiento fue la mitad (14 días vs 29 días), requirieron menos pruebas y, en un análisis post-hoc para CPNPC, la supervivencia media fue también mayor (503 días vs 312 días). Los autores sugieren que esta práctica ofrece mayor rapidez en la toma de decisiones, menor número de procedimientos e incluso parece mejorar la supervivencia en aquellos pacientes con CPNPC.

Un asunto sin resolver en la actualidad es cuál sería la mejor actitud para abordar el re-estadiaje mediastínico para estadios IIIA tras quimioterapia neoadyuvante que se valoran para cirugía; se comienza a proponer algoritmos que incluyen la EBUS-TBNA previo a la mediastinoscopia en aquellos casos en los que el estadiaje inicial se realizó con EBUS¹³. Existe debate sobre la conveniencia de realizar el estudio combinado EUS y EBUS de forma sistemática.

Las lesiones pulmonares periféricas, particularmente las menores de 2 cm, son un reto diagnóstico en la práctica clínica habitual y fundamentalmente en los programas de cribado de cáncer de pulmón. La confirmación diagnóstica tiene gran trascendencia en lesiones benignas y también en un subgrupo de pacientes con riesgo quirúrgico alto: pacientes añosos, con limitación de la función pulmonar u otras comorbilidades. En este subgrupo de pacientes la confirmación de lesión maligna podría ofrecerles otras alternativas terapéutica menos invasivas que la cirugía y muy eficaces, como la radiocirugía.

La navegación electromagnética (NEM) permite crear una imagen virtual en 3D del árbol traqueobronquial que sirve de guía para acceder en tiempo real a una localización concreta. Así, el sensor dentro del catéter recorre el trayecto hacia la lesión y, tras retirarlo, se puede acceder a la misma con las pinzas de biopsia. La EBUS radial permite confirmar la localización de las lesiones en tiempo real antes de la biopsia, cuando son mayores de 1 cm¹⁴. Estas dos técnicas combinadas aumentan la probabilidad diagnóstica, con una sensibilidad del 88% para el abordaje combinado, frente al 69% y 59% para EBUS y NEM aisladas¹⁵. El mayor problema de estas técnicas en el momento actual es el coste, fundamentalmente el de la navegación electromagnética.

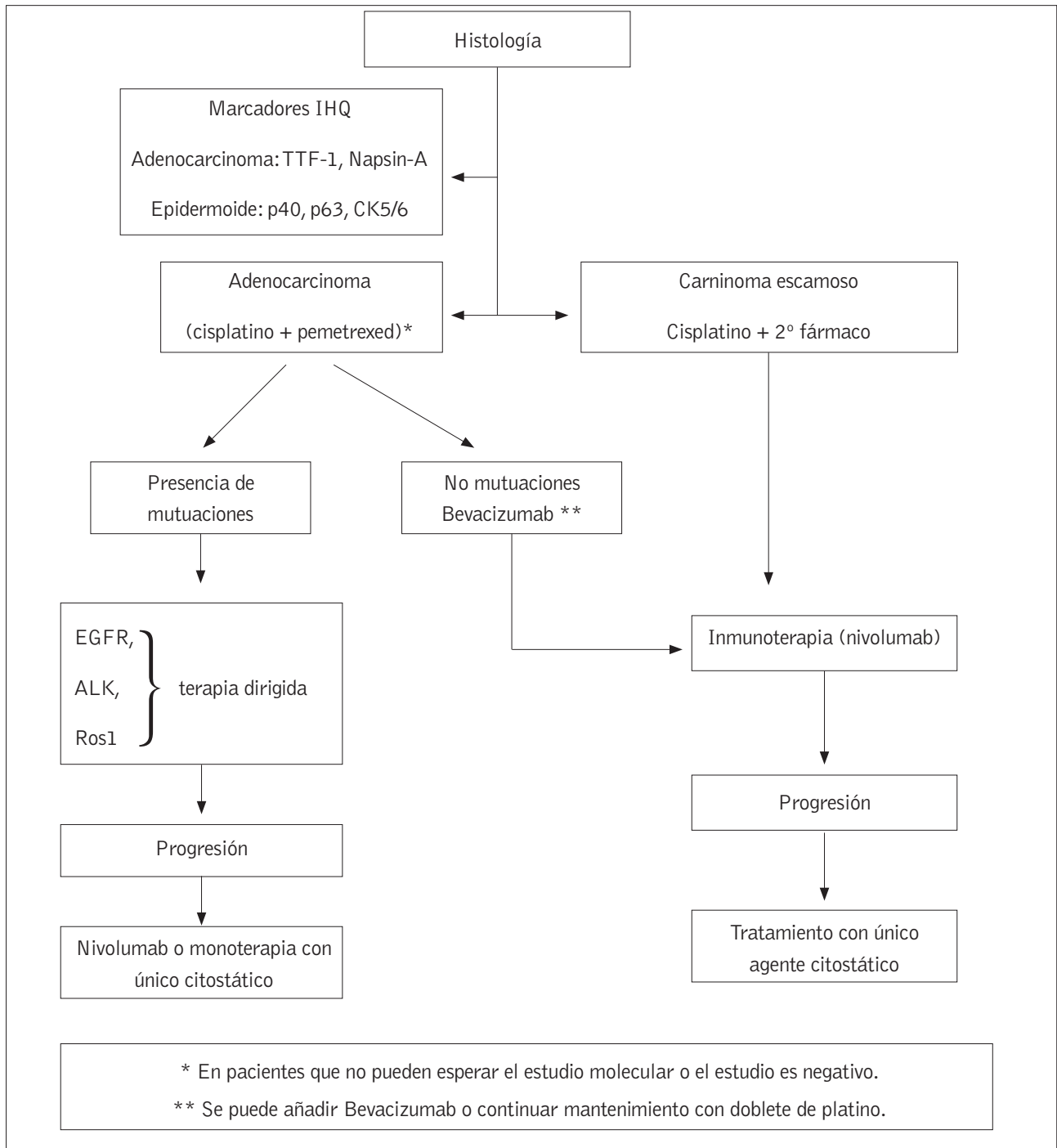
B) Avances en la clasificación histológica y estudio molecular.

La clasificación del cáncer de pulmón en subtipos histológicos es esencial para el tratamiento y para conocer el pronóstico.

Este año se ha publicado la revisión de la clasificación previa de la OMS del 2004⁸ y en la nueva clasificación se incorporan marcadores inmunohistoquímicos (IHQ) y estudios moleculares orientados a detectar dianas terapéuticas para tratamientos personalizados. Además se dan unas recomendaciones para la aplicación de estos marcadores en muestras pequeñas, que son las más habituales en la práctica clínica. En la Fig. 2 se puede observar la importancia de la incorporación de estos marcadores en el manejo terapéutico del cáncer de pulmón. Así la diferenciación del adenocarcinoma del carcinoma escamoso es importante porque el carcinoma epidermoide no tiene

Figura 2.

Impacto de los marcadores IHQ y moleculares en el tratamiento



respuesta al tratamiento con pemetrexed y además en esta estirpe no deben utilizarse fármacos antiangiogénicos, como el bevacizumab, por el riesgo de hemoptisis. Para el adenocarcinoma (ADC) desaparece el término "carcinoma bronquioloalveolar (CBA)", y el término descriptivo que se

acepta hoy cuando crece alrededor de las paredes alveolares sin destruirlas es "Adenocarcinoma lipídico". Otros cambios tienen que ver con la definición del patrón sólido de ADC y con la reclasificación de tumores que antes se denominaban CBA mucinosos.

El diagnóstico de carcinoma de células grandes queda restringido para aquellos tumores resecaados que no se logra subclasificar dentro de otra categoría tras el estudio IHQ. A los que comparten perfil mutacional con otros tipos tumorales, especialmente ADC, se recomienda clasificarlos en dicho grupo. También se establece una reclasificación del carcinoma escamoso (CE), y se añaden otras categorías de tumores raros.

Los tumores neuroendocrinos se agrupan en una única categoría que incluye al cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), el carcinoma neuroendocrino de células grandes y los carcinoides.

3. Avances terapéuticos

Describiremos los aspectos más novedosos en el ámbito de la cirugía oncológica, la radioterapia y el tratamiento sistémico en el cáncer de pulmón.

A) Cirugía

La resección quirúrgica sigue siendo la mejor opción terapéutica para los enfermos de cáncer de pulmón con la enfermedad en estadios iniciales, buen estado general y adecuada reserva funcional.

El reto de la cirugía es lograr la resección tumoral completa con una agresión mínima. La supervivencia está en relación con la resección tumoral completa.

La videotoracoscopia ha desplazado casi por completo a la toracotomía para la resección pulmonar oncológica, y la evolución de la técnica continúa hacia la minimización de la agresión con el acceso a través de un único puerto videotoracoscópico. Inicialmente este abordaje se empleó para procesos diagnósticos y terapéuticos especialmente localizados en la pleura¹⁶, y en estos últimos años se ha desarrollado para cirugía de resección oncológica con buenos resultados¹⁷. A esto hay que añadir el avance paralelo de las técnicas anestésicas, también enfocadas a disminuir la agresión y las complicaciones postoperatorias^{18,19}. Los avances en la cirugía mínimamente invasiva y en la anestesia han conseguido rescatar para cirugía a pacientes con alteraciones de la función pulmonar y con enfermedades concomitantes que no podrían operarse si fuese necesario hacer una toracotomía.

Radioterapia

El objetivo principal de la radioterapia es el control local de la enfermedad en el tórax. Así, es una parte fundamental en el manejo de pacientes con cáncer de pulmón en los distintos momentos: con intención curativa en las fases tempranas de la enfermedad cuando la resección quirúrgica no es posible, como parte de un tratamiento combinado en fases localmente desarrolladas y, en fases más avanzadas, para controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

La comorbilidad y estado del paciente son determinantes a la hora de decidir la mejor opción de tratamiento. La tendencia es hacia la individualización terapéutica, con la búsqueda de un esquema y dosis adecuadas. Se basa en la concentración de la dosis en la zona diana, la disminución de radiación en los órganos en riesgo y el menor tiempo de tratamiento radioterápico.

En los últimos años en pacientes no operables se ha desarrollado como opción terapéutica con finalidad curativa un tipo de radioterapia de gran precisión, la radioterapia estereotáxica (RE)^{20,21}. En comparación con la radioterapia convencional la RE tiene como objetivo dar una dosis muy elevada y precisa en un período corto de tiempo sobre la zona delimitada para tratamiento^{20,21}. Generalmente los esquemas son de menos de 2 semanas y, aunque hay distintos protocolos tanto de dosis como de tiempo, hasta ahora no se ha demostrado la superioridad de uno sobre los demás. Se ha visto que lo que determina la toxicidad es la localización del gradiente de dosis, con un riesgo mayor de toxicidades graves para tumores centrales²².

La RE es una buena opción para pacientes con la función pulmonar alterada porque produce pocos cambios funcionales y no existe correlación entre la gravedad del FEV1 o DLCO basales previos y la supervivencia²³. Tampoco la edad es contraindicación para la misma y, por tanto, la RE sigue siendo una modalidad segura en una población frágil²¹.

Recientemente también se está realizando una aproximación de la radioterapia como elemento inductor de muerte celular inmunogénica cuando se combina con agentes inmunomoduladores como el anti-CTLA4 y el antiPD1. Se estudia la capacidad de utilizarlo en un futuro como inmunoadyuvante al actuar como sensibilizante de células tumorales ante el sistema inmune²⁴.

B) Tratamiento sistémico

En el momento del diagnóstico, la mayor parte de los pacientes presentan estadios avanzados de la enfermedad y se requiere un abordaje sistémico con el objetivo principal de aliviar los síntomas relacionados y mantener una buena calidad de vida, además de mejorar la supervivencia y el tiempo sin progresión de la enfermedad.

a) Quimioterapia con platino

Durante décadas la quimioterapia se indicaba según la morfología histológica (carcinoma de célula pequeña versus carcinoma de célula no pequeña). El tratamiento para el carcinoma de célula no pequeña se basaba en cisplatino y un segundo fármaco. La tasa de respuestas era muy baja y había poco beneficio en la supervivencia^{25,26,27,28}. En el año 2008 Scagliotti GV et al²⁹ aportaron el primer estudio en fase III en el que se demostraban diferencias en la supervivencia del CPCNP según la estirpe histológica. A partir de estos resultados, en los que se demostró que el carcinoma epidermoide no respondía a premetrexed, se realizó un gran esfuerzo para la clasificación mediante IHQ del carcinoma escamoso versus adenocarcinoma y se abandonó el tratamiento basado en criterios morfológicos³⁰. Estudios posteriores confirman que el tratamiento del CPCNP debe dirigirse según la inmunohistoquímica (adenocarcinoma versus escamoso) y ante la presencia de mutaciones genéticas.

b) Inhibidores de la angiogénesis

El avance en la clasificación más exacta del carcinoma de células no pequeñas en adenocarcinoma versus escamoso también fue de gran trascendencia para seleccionar a los pacientes que podrían beneficiarse de un grupo de fármacos inhibidores de la angiogénesis dirigidos al factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) o a su receptor: bevacizumab, nintedanib o ramucirumab^{31,32,33}.

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al VEGF circulante. Está aprobado como tratamiento en primera línea de CPCNP no escamoso en adición a quimioterapia con doblete con platino, pero rápidamente se observó que en los pacientes con histología escamosa existía riesgo de hemoptisis. La combinación de bevacizumab con carboplatino y paclitaxel mostró mejoría

de supervivencia en los de histología no escamosa y no se observó hemoptisis.

El nintedanib, inhibidor de tirosin-kinasa que inhibe el VEGFR, mostró algún beneficio para el tratamiento de adenocarcinoma en segunda línea en combinación con docetaxel³².

El ramucirumab es un anticuerpo humano monoclonal que bloquea el VEGFR-2. Se ha probado en segunda línea en combinación con docetaxel. En los estudios con este anticuerpo se incluyó a pacientes con histología escamosa y no produjo efectos adversos hematológicos; por ello aunque el beneficio es modesto, se propone como tratamiento de segunda línea aplicable también en esta estirpe celular³³.

c) Terapias dirigidas

Esta estrategia de tratamiento consiste en el uso de fármacos inhibidores específicos de determinadas moléculas que participan en la oncogénesis.

Las células tumorales tienen alteraciones genéticas exclusivas de cada tumor, que se denominan mutaciones clave o iniciadoras. Estas mutaciones inician la oncogénesis al sintetizar proteínas clave que participan en vías que son fundamentales para la proliferación celular, la resistencia a la apoptosis, la invasión celular y la angiogénesis.

Con el desarrollo de fármacos orientados o dirigidos a estas alteraciones genéticas se pretende bloquear estas cascadas y por tanto el proceso tumoral en sí. En la Fig.3 puede observarse un resumen de las mutaciones y las vías que conducen al proceso tumoral. Las mutaciones ocurren fundamentalmente en pacientes con adenocarcinoma. En la Fig 4 pueden observarse las mutaciones en un grupo de más de 1.000 pacientes con adenocarcinoma³⁴.

Mutaciones en el gen del Receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

El EGFR es una tirosin-kinasa, cuya activación es crucial para la proliferación celular, resistencia a la apoptosis, angiogénesis y capacidad metastásica³⁴. Aproximadamente uno de cada cinco pacientes es portador de una mutación. Las más comunes, que representan más del 85% de las mutaciones EGFR, son la delección en el exón 19 y una mutación puntual en el exón 21 (L858R) y se aso-

Figura 3.

Vías en la terapia molecular del carcinoma pulmonar de célula no pequeña y fármacos disponibles para el tratamiento dirigido.

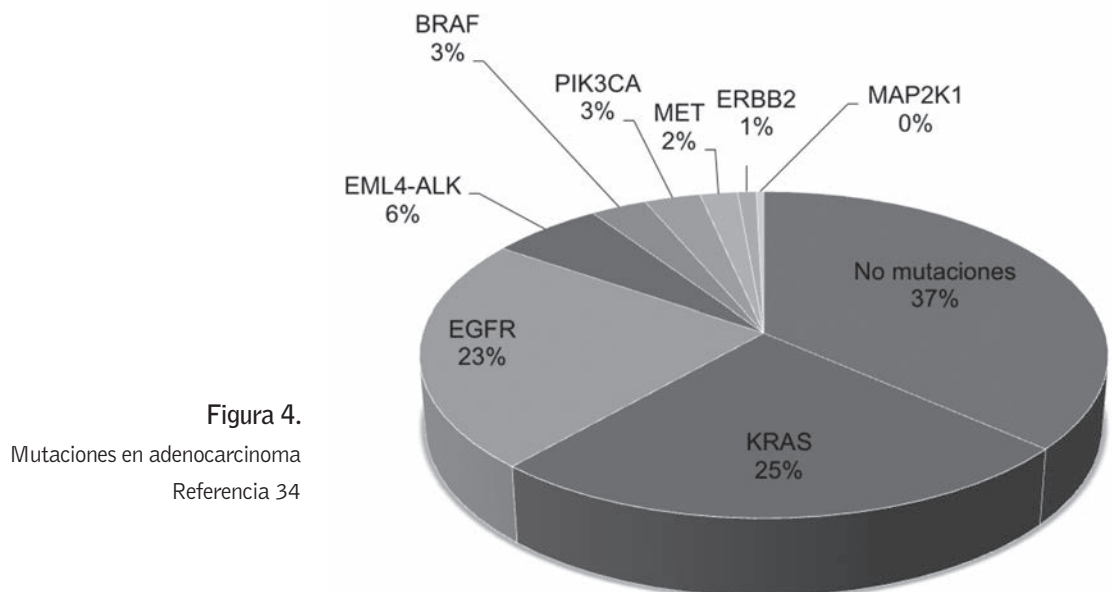
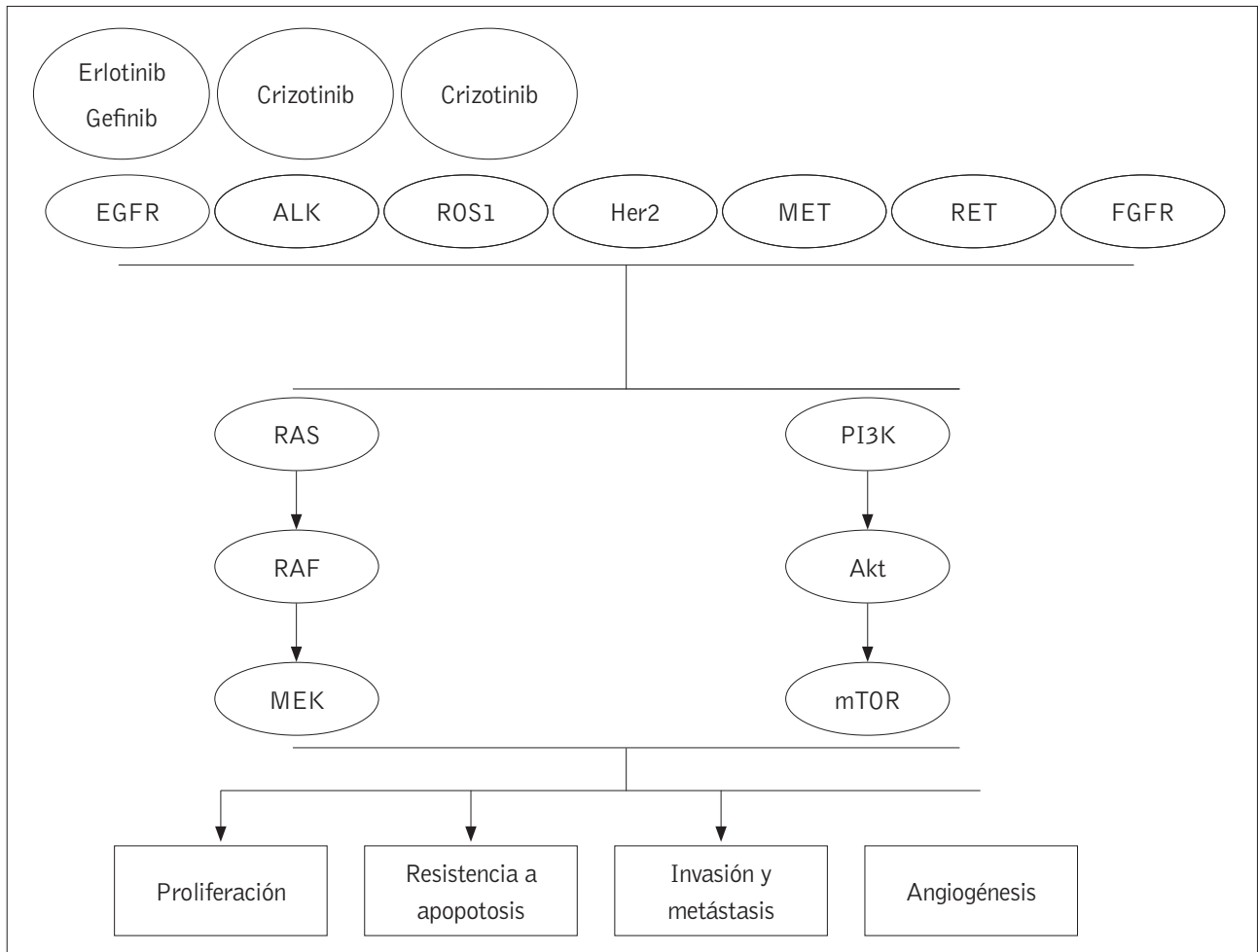
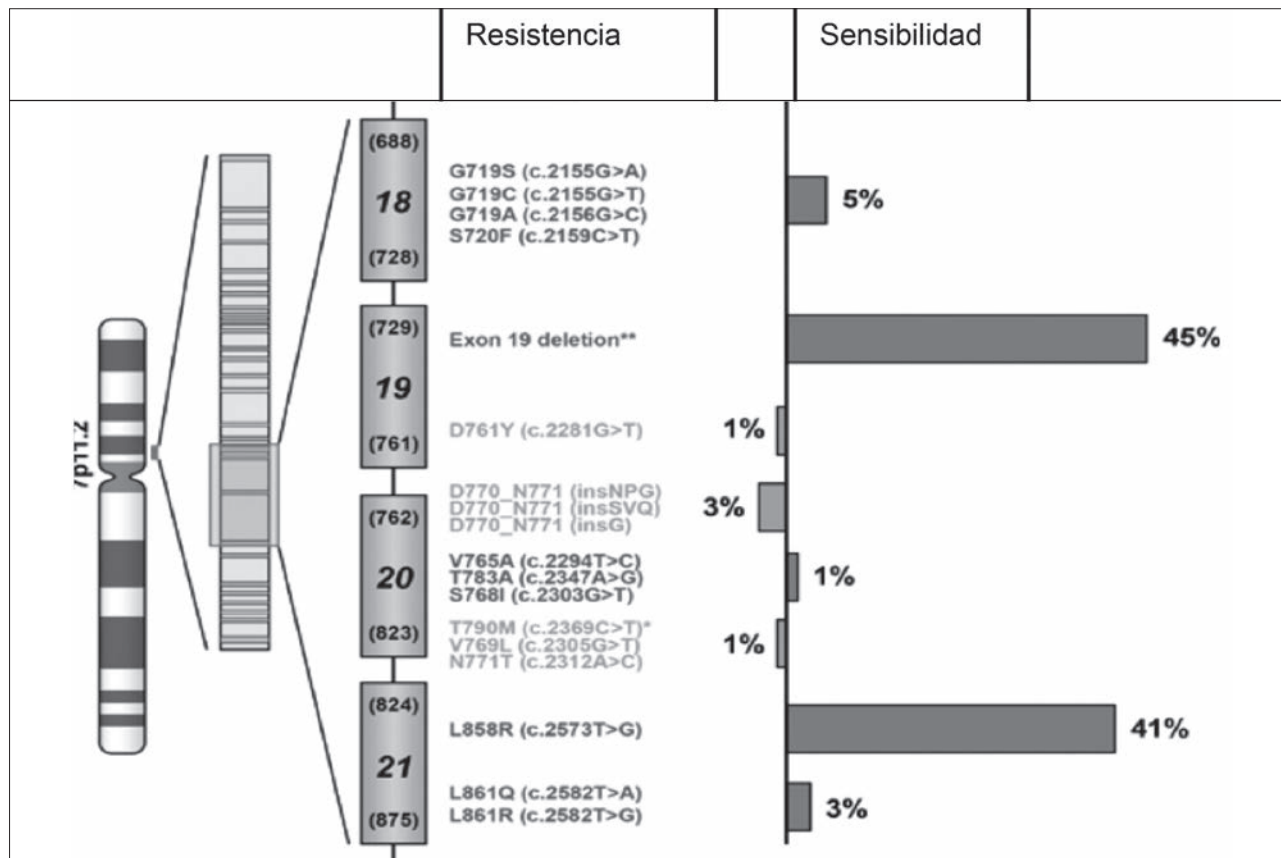


Figura 4.

Mutaciones en adenocarcinoma
Referencia 34

Figura 5.

Sesibilidad y resistencia en mutaciones EGRF



cian comunmente con un perfil clínico específico que incluye la histología ADC, etnia asiática, nunca fumadores y mujeres³⁵. La presencia de estas mutaciones se asocia a respuesta terapéutica con inhibidores tirosin-quinasa de primera generación (*Erlotinib*[®] y *gefitinib*). Otras mutaciones menos frecuentes como la inserción del exón20 o la mutación T790M confieren resistencia a estos agentes (Fig. 5). Estas mutaciones también pueden desarrollarse a lo largo de la evolución de la enfermedad³⁶.

Los ITK Gefitinib y Erlotinib se unen al dominio intracelular del EGFR de forma competitiva reversible y lo bloquean. Estos fármacos se utilizan como tratamiento de primera línea en pacientes con dichas mutaciones y demostraron ser más eficaces, con mayor tasa de respuesta y más tiempo libre de enfermedad que la quimioterapia clásica³⁷. Además el erlotinib se puede valorar en la terapia de mantenimiento tras la quimioterapia, y se recomienda como opción para CPNPC en segunda y tercera línea^{28, 38}.

La aparición de mutaciones EGFR que confieren resistencia a los ITK de primera generación promovió la búsqueda de moléculas de segunda línea inhibitoras irreversibles y activas en los portadores de mutaciones resistentes. El Afatinib se une de forma irreversible a EGFR, Her2, Her4 y a los EGFR con mutación T970M. Se mostró superior a quimioterapia clásica en la primera línea, con una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión de enfermedad (11.1 vs 6.9 meses)³⁹. Otros inhibidores de segunda generación son el dacomitinib y el neratinib pero sus resultados iniciales son pobres.

Reordenamiento del gen de la kinasa de linfoma anaplásico (ALK)

El reordenamiento del gen ALK se ve en un 5-7% de los ADC de pulmón, y la presencia de genes de fusión supone la alteración de dicha vía. Los pacientes portadores de reordenamientos de ALK son generalmente jóvenes, no fumadores y con histología de ADC y no se benefician de ITK⁴⁰.

El Crizotinib es un fármaco oral inhibidor de ALK y de otras kinasas responsables de la apoptosis celular, que mostró que era mejor que la quimioterapia en primera y en segunda línea tanto en tasa de respuesta como en tiempo libre de progresión⁴¹. El problema del tratamiento con el crizotinib también es la aparición de resistencias especialmente por mutaciones en el dominio kinasa de ALK y de otras vías de activación celular alternativas.

Actualmente están en desarrollo compuestos como el ceitinib o alectinib que superarían estos mecanismos de resistencia. Además tienen la ventaja de atravesar la barrera hematoencefálica y serían eficaces para el tratamiento de metástasis cerebrales^{42,43}.

Otras mutaciones

Existen otras dianas terapéuticas que son objeto de estudio como ROS1, MET, RET o BRAF. También se conocen otras alteraciones genéticas en las que no se ha encontrado terapia eficaz como el caso de KRAS.

d) Inmunoterapia

La inmunovigilancia es un proceso muy importante en el cáncer y consiste en que nuestro sistema inmune identifica y elimina células tumorales que expresan antígenos específicos tumorales o moléculas inducidas por estrés celular. La inmunoterapia se basa en el desarrollo de distintos modelos que potencien la respuesta antitumoral del sistema inmune e incluye desde el diseño de vacunas (hasta ahora con resultados inconcluyentes) hasta novedosos agentes dirigidos específicamente a puntos de control inmunológico como el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) o la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1).

El Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra CTLA-4 que potencia la respuesta antitumoral al facilitar la estimulación de las células T. Tras su eficacia clínica mostrada con el melanoma, se le está evaluando para CPNCP en ensayos en fase III.

La unión del receptor de PD-1 en las células T activadas con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 lleva al descenso regulado de las células T activadas y promueve la evasión del sistema inmune por parte del tumor.

El Nivolumab, una IgG4 humana inhibidora del punto de control inmune del PD-1, interrumpe dicha señal y promueve la recuperación de la respuesta inmune antitumoral. En pacientes con CPNCP escamoso avanzado los estudios muestran que el tratamiento con Nivolumab presentó mejor supervivencia global, tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión que la quimioterapia⁴⁴. En el CPNCP no escamoso avanzado que progresa con quimioterapia basada en platino se ha mostrado superior a docetaxel mejorando la supervivencia global (12,2 vs 9,4 meses) y también ofreció en algunos pacientes una respuesta tumoral más prolongada⁴⁵.

Hay otros compuestos inhibidores de PD-1 en investigación como el Pembrolizumab, o inhibidores de PD-L1 como el atezolizumab que están pendientes de evaluar.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S et al. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del Cáncer en España 2014, basado en Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S et al. *GLOBOCAN 2012 v1.0. Cáncer Incidence and Mortality Worldwide: IARC*.
3. Hardavella G, Sethi T. *Epidemiology: development and perspectives. ERS Monografía* 2015; 68: 1-11.
4. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. *Cancer Statistics 2014. CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29.
5. Union Internationale Contre le Cancer. *TNM Classification of Malignant Tumors*. 7th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009.
6. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
7. Detterbeck FC, Postmus PE, Tanoue LT. The stage classification of lung cancer. *Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013; 143: e191S- e210S.
8. Travis WD, Brambilla E, Nicholson A, Yatabe Y, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10(9): 1243-1260.
9. Lee HS, Lee GK, Kim MS, Lee JM et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest* 2008; 134: 368-374.

10. Silvestri GA, González AV, Jantz MA, Margolis ML et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e211S- e250S.
11. Sánchez de Cos J, Hernández JH, López MFJ, Sánchez SP et al. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 454-465.
12. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S et al. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 282-289.
13. Murgu SD Diagnosing and Staging lung cancer involving the mediastinum *Chest* 2015; 147(5): 1401-1412.
14. Chen A, Chenna P, Loissele A, Massoni J et al. Radial Probe Endobronchial Ultrasound for peripheral pulmonary lesions. A 5 year institutional experience. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 578-582).
15. Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, Feller-Kopman D, Herth F. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 36-41.
16. Rocco G, Martucci N, La Manna, C, Jones DR et al. Ten-year experience on 644 patients undergoing single-port(Uniportal) Video-Assisted Thoracoscopic surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 96:434-438.
17. González-Rivas D, Paradela M, Fernández R, Delgado M et al. Uniportal Video-Assisted Thoracoscopic lobectomy: two years of experience. *Ann Thorac Surg* 2013; 95:426-432.
18. Wu CY, Chen JS, Lin YS, Tsai TM et al. Feasibility and safety of nonintubated thoracoscopic lobectomy for geriatric lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2013; 95:405-411.
19. Hung MH, Chan KC, Liu YJ, Hsu HH et al. Nonintubated thoracoscopic lobectomy for lung cancer using epidural anesthesia and intercostal blockade. A retrospective cohort study of 238 cases. *Medicine* 2015; 94:1-8.
20. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of Stage I and II Non-small cell lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2013; 143(5)(Suppl): e278S-e313S.
21. Roach MC, Videtic GMM, Bradley JD on behalf of the IASLC Advanced Radiation Technology Committee. State of the art: concise review. Treatment of peripheral Non-Smal Cell Lung Carcinoma with Stereotactic Body Radiation Therapy. *J Thorac Oncol* 2015; 10:1261-1267).
22. Timmerman R, McGarry RC, Yiannoutsos CT et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4833- 4839.
23. Henderson M, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Baseline pulmonary function as a predictor for survival and decline in pulmonary function over time in patients undergoing stereotactic body radiotherapy for the treatment of stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 404-409.
24. Pilonis KA, Vanpouille-Box C, Demaria S. Combination of radiotherapy and immune checkpoint inhibitors. *Semin Radiat Oncol* 2015; 25: 28-33.
25. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98.
26. Azzoli CG, Temin S, Pao W, Brahmer J et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251-6266.
27. Reck M, Popat S, Reinmuths N, de Ruyscher D et al. Metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2014; 25: iii27-iii39.
28. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e341s-e368s.
29. Scagliotti GV, Brodowicz T, Shepherd FA, Zielinski C et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6: 64-70.
30. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K et al. Prospective randomized trial of docetaxel vs best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-2103.
31. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer *N Engl J Med* 2006.
32. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY et al. Docetaxel plus nintedanib vs. Docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell-lung cancer (LUME-Lung1): A phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 143-155.
33. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K et al. Ramucicamab plus docetaxel vs placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): A multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 665-673.
34. Kirs MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014 21;311(19):1998-2006.
35. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Canc Inst* 2005; 97: 339-346.

36. Kobayasi S, Boggon TJ, Dayaram T et al. EGFR Mutation and resistance of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786-792.
37. Sebastian M, Schmittl A, Reck M. First-line treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a critical review on study methodology. *Eur Respir Rev* 2014; 23:92-105.
38. Shepherd FA, Rodriguez PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132.
39. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-3334.
40. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4247-4253.
41. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto et al, Crizotinib vs chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Eng J Med* 2013; 368: 2385-2394 – Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Nakagawa K et al. First line crizotinib vs chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167-2177.
42. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 1189-1197.
43. Seto T, Kiura K, Nishio M et al. CH5424802 (R05424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer (AF-001JP study): A single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 590-598.
44. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:123-135.
45. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-1639.
46. Asai N, Ohkuni Y, Kaneko N, Yamaguchi E and Kubo A. Relapsed small cell lung cancer: treatment options and latest developments. *Ther Adv Med Oncol* 2014; 6: 69-82.
47. Jett JR; Schild SE, Kesler KA and Kalemkerian GP. Treatment of Small Cell Lung Cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e400S-e419S.
48. O'Brien MER, Cieleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5441-5447.