

Tratamiento personalizado del cáncer de pulmón

CRISTINA CARAMES¹, LUIS M. SEIJO²

¹Departamento de Oncología

²Departamento de Neumología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.
IIS-Fundación Jiménez Díaz-CIBERES.

luis.seijo@fjd.es.

RESUMEN

Los avances recientes en el tratamiento del cáncer de pulmón suponen un reto diagnóstico generado por la necesidad creciente de identificar las alteraciones moleculares del tumor que permitan individualizar su manejo. Aunque en los estadios iniciales el tratamiento sigue siendo el mismo, la caracterización molecular permite un manejo personalizado en pacientes con recaídas no reseables o aquellos que debutan con enfermedad avanzada. En la práctica clínica habitual ya es rutinaria la identificación de mutaciones del receptor de crecimiento epitelial (EGFR) y translocaciones de *ALK*. La inmunoterapia también comienza a imponerse como alternativa terapéutica a los fármacos citotóxicos, y es imprescindible que el neumólogo conozca las limitaciones de las pruebas diagnósticas de las que dispone para optimizar el abordaje diagnóstico del paciente con cáncer de pulmón.

Palabras clave: cáncer de pulmón; broncoscopia; análisis molecular; quimioterapia; inmunoterapia.

Introducción

Los carcinomas microcíticos de pulmón junto con las diferentes variantes histológicas del carcinoma no microcítico constituyen el 95% de los tumores malignos de pulmón¹. La distinción entre ambos sigue siendo clave a la hora de plantear un tratamiento eficaz. Además de conocer la histología tumoral, el estadio de la enfermedad, la situación funcional del paciente y las comorbilidades que puedan

interferir con un tratamiento oncológico, cada vez es más necesario identificar las alteraciones moleculares específicas de los tumores, para así poder individualizar su tratamiento². (Figura 1)

En los últimos años se ha avanzado de forma muy significativa en el conocimiento de la patogenia molecular del cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) y se ha demostrado que no se trata de una sola enfermedad sino de un grupo heterogéneo de patologías³. Aunque en los esta-

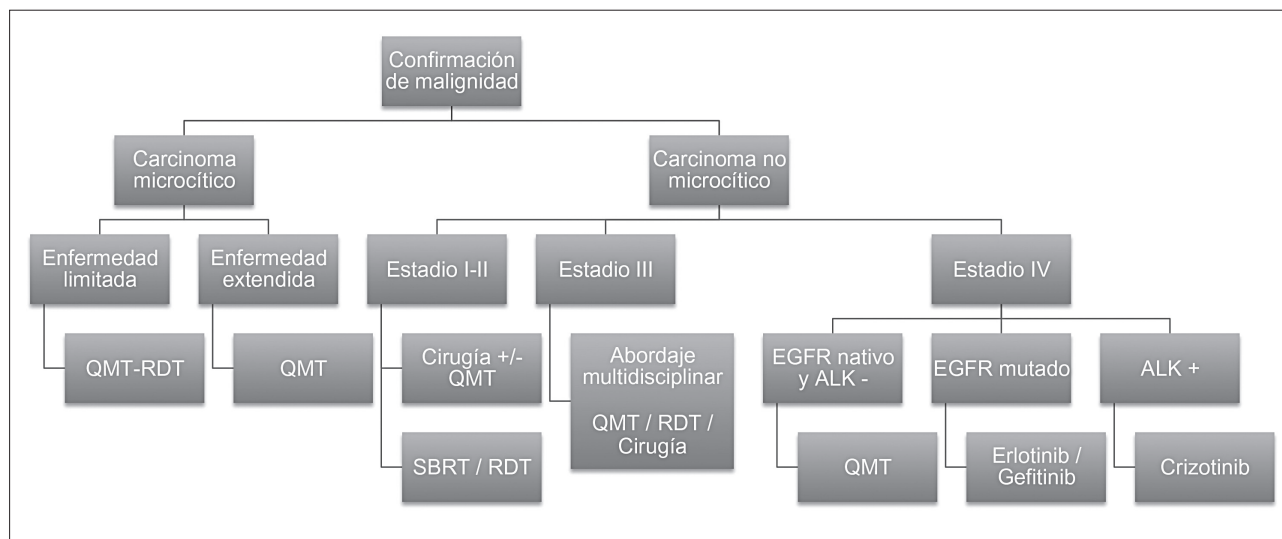


Figura 1. Tratamiento del cáncer de pulmón.

dios iniciales el tratamiento es el mismo, la caracterización molecular permite un manejo individualizado en pacientes con recaídas no reseables o aquellos que debutan con enfermedad avanzada. Hoy por hoy, la terapia sistémica en la enfermedad metastásica se guía por el tipo de alteraciones moleculares presentes en el tumor⁴.

Dianas moleculares en la práctica clínica habitual

Los subtipos moleculares de CPCNP para los cuales existe una terapia específica estándar incluyen los que tienen mutaciones en el factor de crecimiento epitelial (EGFR) y los que presentan una traslocación del oncogén *ALK*. Las mutaciones en la proteína kinasa del receptor del factor de crecimiento epitelial, están presentes en aproximadamente un 15% de los adenocarcinomas de pulmón⁵. Son más frecuentes en pacientes no fumadores, especialmente en mujeres, y en la población asiática, con prevalencias de hasta un 67%⁶. La presencia de mutaciones favorables del EGFR conlleva un mejor pronóstico y además predice la respuesta a los inhibidores de tirosinkinasa como erlotinib, gefitinib y afatinib⁷. Por desgracia, casi todos los tumores acaban progresando tras una buena respuesta inicial debido a mecanismos de resistencia adquirida. Algunos de es-

tos mecanismos de resistencia continúan siendo un enigma, pero incluyen mutaciones secundarias en el EGFR y amplificaciones de *MET* para las cuales se están investigando tratamientos alternativos⁸.

Los reordenamientos de *ALK* definen un subtipo molecular diferente dentro del CPCNP⁹. Este tipo de tumores presenta una inversión en el cromosoma 2 que yuxtapone la región final 5' del gen *EML4* con la región final 3' del gen de *ALK*, resultando en un nuevo oncogén de fusión, conocido como *EML4-ALK*. Esta alteración está presente en una minoría de los pacientes con CPCNP (3-7%), y es más frecuente en pacientes jóvenes no fumadores. Además se asocia a la histología de adenocarcinoma con célula en anillo de sello o a histología acinar. A menudo, los pacientes con este tipo de reordenamientos responden a inhibidores de la tirosin-quinasa como el crizotinib. El crizotinib es un inhibidor de molécula pequeña multidiana y fue el primer tratamiento que mostró superioridad frente a la quimioterapia convencional en una población seleccionada de pacientes con CPCNP avanzado. El estudio inicial mostró que entre un 65-74% de los pacientes respondían a este tratamiento. Por desgracia, la experiencia con estas traslocaciones es similar a la de los pacientes con mutaciones favorables del EGFR, ya que la mayoría de tumores progresan tras desarrollar mecanismos de resistencia^{5,10}.

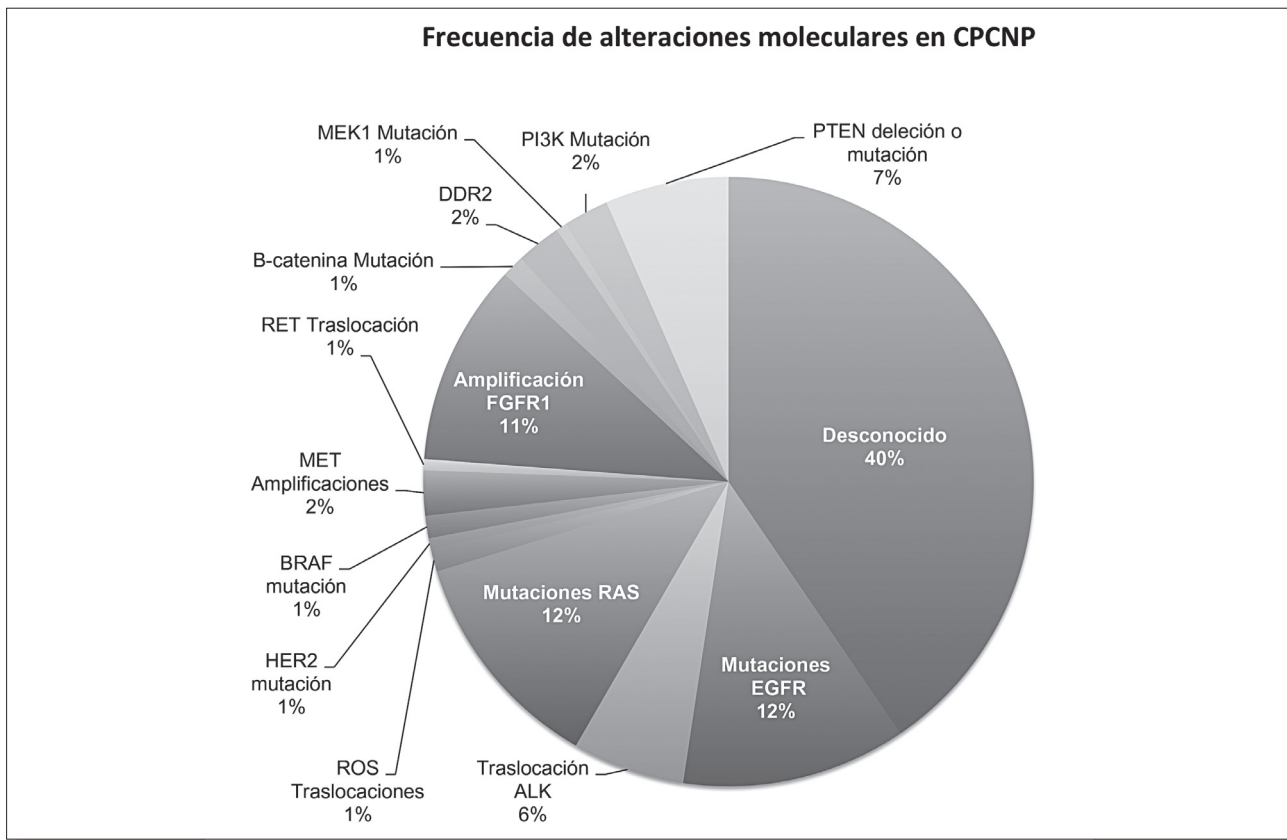


Figura 2. Alteraciones moleculares conocidas en el carcinoma no microcítico de pulmón.

Inmunoterapia en el cáncer de pulmón

La inmunoterapia basada en inhibidores de puntos de control del sistema inmune (conocidos como "Checkpoint inhibitors"), cuya diana es *PD-1*, está adquiriendo un papel importante en el manejo de pacientes con CPCNP que han progresado tras recibir una primera línea de tratamiento quimioterápico convencional. Algunos de los inhibidores que ya han demostrado su eficacia son el nivolumab y el pembrolizumab¹¹. A diferencia de la quimioterapia citotóxica que afecta a las células de crecimiento rápido, así como de las terapias diana que interfieren con un punto molecular clave responsable del desarrollo tumoral, la inmunoterapia consiste en ayudar al sistema inmune a reconocer las células tumorales como extrañas, estimularlo para reaccionar, y disminuir su inhibición frente al crecimiento tumoral. Varios inhibidores de puntos de control están actualmente en desarrollo clínico para su uso en primera línea, tanto en

monoterapia como en combinación con otros tratamientos, incluyendo nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, y durvalumab. Los resultados de estos ensayos clínicos, actualmente en fase III, definirán el lugar que le corresponde a la inmunoterapia en el tratamiento personalizado del cáncer de pulmón.

Futuro del tratamiento personalizado del cáncer de pulmón. Dianas específicas y fármacos en desarrollo

Las alteraciones moleculares más frecuentes en los tumores de pulmón de célula no pequeña identificadas hasta la fecha incluyen mutaciones, traslocaciones y amplificaciones en vías moleculares implicadas en el crecimiento, proliferación, migración, angiogénesis y supervivencia celular. (Figura 2) Entre las más destacables se encuentran las mutacio-

nes en RAS^{13,9}, HER2,¹⁰ DDR2, B-catenina, MEK1, MET y BRAF, traslocaciones de ROS1 y de RET y amplificaciones de MET¹⁴ y de FGFR1¹⁵. Cabe recordar que ya existen opciones establecidas para los pacientes con mutaciones favorables del EGFR y traslocaciones de *ALK*. Un estudio reciente ha demostrado que la estrategia de identificar dianas moleculares para optimizar el tratamiento del cáncer de pulmón prolonga la supervivencia¹⁶. En dicho estudio se secuenciaron los tumores de los pacientes con cáncer de pulmón para conocer en todos y cada uno de ellos las alteraciones moleculares existentes. La mitad de los tumores exhibían una alteración genética que permitía utilizar un fármaco dirigido. Tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global fueron superiores en el grupo con alteraciones moleculares que recibió tratamiento personalizado. Este estudio demuestra que el tratamiento individualizado del cáncer de pulmón no es una quimera.

La importancia de la muestra tumoral y como obtenerla

Hasta un 75% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón debuta con enfermedad localmente avanzada o metastásica¹⁷. El tratamiento personalizado de estos pacientes inoperables depende de la obtención de una buena muestra, preferiblemente obtenida con la técnica menos invasiva posible, para poder realizar un estudio molecular adecuado. Hay que tener en cuenta que el tratamiento personalizado de muchos de estos pacientes depende de muestras histológicas pequeñas o incluso de muestras citológicas que suponen un reto para su análisis molecular o inmunohistoquímico¹⁸. La repetición de la biopsia (re-biopsia) es cada vez más frecuente en este contexto, sobre todo en pacientes tratados en centros académicos que participan en ensayos clínicos de nuevos fármacos con dianas moleculares específicas. El abordaje multidisciplinar en estos casos es clave pues permite limitar el número de intervenciones necesarias y optimizar la elección de técnica diagnóstica.

Opciones diagnósticas y su rentabilidad

La mayor parte de los pacientes con cáncer de pulmón son diagnosticados por una de tres vías: la cirugía, la bron-

coscopia, o la punción transtorácica. Cualquiera de ellas puede ser concluyente si la muestra es adecuada, pero el análisis molecular puede complicarse en las muestras obtenidas por medios menos invasivos, como la broncoscopia o la punción.

La broncoscopia

La rentabilidad diagnóstica de una broncoscopia convencional es muy alta cuando la lesión es visible (70-90%)¹⁹. En estos casos se suele realizar múltiples biopsias y combinar técnicas diagnósticas como el cepillado, biopsia bronquial, o la punción con aguja citológica, pero las muestras siempre son de pequeño tamaño y es necesario disponer de un buen número de células tumorales viables para poder llevar a cabo el análisis molecular con garantías. Las recomendaciones actuales no especifican el número o proporción de células necesarios puesto que dependen de la pericia, recursos, y experiencia de cada laboratorio²⁰. En general, la valoración del EGFR es la menos problemática, ya que se puede realizar incluso en ADN obtenido de cristales teñidos²¹, pero el estudio mediante hibridación in situ (FISH) de las traslocaciones de *ALK* puede resultar más complicado de realizar en este tipo de muestra. Debe tenerse en cuenta que a menudo las células tumorales sólo representan una porción minoritaria de lo que es de por sí una muestra pequeña²². La criobiopsia puede suponer un avance en este sentido ya que proporciona biopsias de mayor tamaño y mejor calidad que las obtenidas mediante pinzas convencionales²³⁻²⁵. Sin embargo, la técnica es poco conocida y de momento se realiza casi exclusivamente en centros académicos.

La rentabilidad diagnóstica de la broncoscopia para lesiones periféricas es mucho peor que la descrita para lesiones endobronquiales visibles, y depende de la localización del tumor, su tamaño, o la presencia de un signo del bronquio²⁶⁻²⁸. Además, en ocasiones la única muestra diagnóstica de una lesión periférica es citológica y cuenta con un número limitado de células, hecho que limita la fiabilidad del análisis molecular o inmunohistoquímico. Es el caso del lavado broncoalveolar y otras muestras citológicas que aunque consiguen la confirmación del diagnóstico de cáncer de pulmón no son aptas para el análisis molecular has-

ta en un 50% de los casos²⁹. Las técnicas guiadas, como la navegación electromagnética o el uso de minisondas ecográficas radiales para alcanzar lesiones periféricas, parece aumentar la rentabilidad diagnóstica de la broncoscopia pero su uso generalizado está por llegar^{30,31}. Además, el tamaño de la muestra en estos casos suele ser similar al aportado por las técnicas convencionales, motivo por el que es poco probable que su uso generalizado resuelva el reto de obtener muestras adecuadas para un análisis molecular completo.

Mención aparte merece la ecobroncoscopia (EBUS) puesto que, como hemos comentado con anterioridad, la inmensa mayoría de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón debutan con metástasis o afectación ganglionar. Esta técnica, actualmente en auge, ha revolucionado el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón³². La EBUS supone a la vez un avance en el abordaje mínimamente invasivo del CPCNP y un reto para el análisis molecular de los tumores. Se trata de una técnica mínimamente invasiva que permite realizar simultáneamente el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón mediante punción del mediastino dirigida por ecografía. Los resultados de la ecobroncoscopia son comparables a los de la mediastinoscopia, especialmente cuando se combina con la exploración ecoendoscópica del esófago utilizando el mismo ecobroncoscopio o un ecoendoscopia digestivo³³. El análisis molecular es factible en un 70-90% de las muestras obtenidas por EBUS, a menudo citológicas, pero es preferible poder contar con un bloque celular por su mayor calidad³⁴⁻³⁷.

La punción guiada por TAC

La punción transtorácica guiada por TAC sigue siendo la técnica diagnóstica de referencia en pacientes con cáncer de pulmón sin adenopatías accesibles al ecobroncoscopio o lesión endoscópica visible³⁸. Esta técnica es especialmente útil en pacientes con lesiones muy periféricas o en contacto con la pleura. Además, cada vez se realizan más punciones transtorácicas de tumores periféricos guiadas por ecografía. La técnica es segura y muy rentable, aunque su talón de Aquiles es el riesgo elevado de neumotórax, complicación que se produce en un 30% de las punciones³⁹. Hasta un 6% de las mismas motivan la colocación de un tubo torá-

cico con las molestias y coste que esto conlleva. La punción guiada por TAC tiene una rentabilidad diagnóstica elevada (80-90%)⁴⁰. En nuestro centro realizamos casi exclusivamente biopsias con aguja gruesa, evitando los contratiempos que conlleva la obtención de muestras citológicas con aguja fina. Las muestras obtenidas con esta técnica son de gran calidad y en su mayoría proporcionan un bloque celular más que adecuado para su estudio molecular⁴¹.

Re-biopsia

Cada vez es más frecuente la re-biopsia en pacientes con CPCNP, sobre todo en el contexto de ensayos clínicos. La re-biopsia está indicada en pacientes con muestras demasiado pequeñas para el análisis molecular, en caso de recidiva tardía tras un tratamiento quimioterápico convencional (> 6 meses), cuando el comportamiento clínico del tumor cambia sustancialmente, o en aquellos pacientes que son aptos para incorporarse a algún ensayo clínico. La re-biopsia puede ser útil para re-dirigir el tratamiento en algunos pacientes tras un tratamiento personalizado y como instrumento para caracterizar con mayor precisión tumores heterogéneos. Cabe destacar aquí que todo tumor evoluciona en respuesta al tratamiento oncológico recibido y puede adquirir mutaciones nuevas que condicionen tanto su resistencia como su susceptibilidad variable a diferentes tratamientos establecidos, incluyendo los inhibidores de la tirosinkinasa⁴². En el futuro, es posible que baste una muestra de sangre para secuenciar el ADN tumoral circulante y poder predecir la respuesta de un paciente a un tratamiento concreto. Esta técnica, conocida como "biopsia líquida", promete revolucionar el tratamiento oncológico de los pacientes con CPCNP avanzado sin necesidad de obtener una biopsia cruenta⁴³.

BIBLIOGRAFIA

1. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: Male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J of Cancer*, 2005;117(2):294-299.
2. Reck M, Heigener DF, Mok T, Soria JC, Rabe KF. Lung Cancer 1 Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet*, 2013;382:709-19.

3. Govindan R, Ding L, Griffith M, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell*, 2012;150(6):1121-34.
4. Rosell R, Bivona TG, Karachaliou N. Genetics and biomarkers in personalisation of lung cancer treatment. *Lancet*, 2013;382:720-31.
5. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2012;18(5):1472-82.
6. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*, 2014;9(2):154-62.
7. Lynch TJ, Bell DW, Sordera R, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med*, 2004;350(21):2129-39.
8. Karamouzis MV, Konstantinopoulos PA, Papavassiliou AG. Targeting MET as a strategy to overcome crosstalk-related resistance to EGFR inhibitors. *Lancet Oncol*, 2009;10(7):709-17.
9. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: Past, present, and future. *J Clin Oncol*, 2013;31(8):1105-1111.
10. Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res*, 2012;18(18):4910-8.
11. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med*, 2012;366(26):2443-54.
12. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *JAMA*, 2014;311(19):1998-2006.
13. Riely G.J, Kris MG, Rosenbaum D, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 2008;14(18):5731-4.
14. Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov*, 2015;5(8):842-9.
15. Kim HR, Kim DJ, Kang DR, et al. Fibroblast Growth Factor Receptor 1 Gene Amplification Is Associated With Poor Survival and Cigarette Smoking Dosage in Patients With Resected Squamous Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2012;31(6):731-737.
16. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*, 2016;doi:10.1016/S0140-6736(16)00004-0.
17. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause et al. American Society of Clinical Oncology. Treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol*, 2004;22:330-353.
18. Kerr KM. Personalized medicine for lung cancer: new challenges for pathology. *Histopathology*, 2012; 60:531-546.
19. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, Matthay RA. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med*, 2002;23:137-158.
20. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Thorac Oncol*, 2013;8(7):823-859.
21. Lozano MD, Zulueta JJ, Echeveste JI, et al. Assessment of Epidermal Growth Factor Receptor and K Ras Mutation Status in Cytological Stained Smears of Non Small Cell Lung Cancer Patients: Correlation With Clinical Outcomes. *The Oncologist*, 2011;16:877-885.
22. Coghlin CL, Smith LJ, Bakar S, Stewart KN, Devereux GS, Nicolson MC, et al. Quantitative analysis of tumor in bronchial biopsy specimens. *J Thorac Oncol*, 2010;5:448-452.
23. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. *Eur Respir J*, 2012;39:685-690.
24. Schumann C, Hetzel J, Babiak AJ, et al. Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010;140:417-421.
25. Rubio ER, Le SL, Whatley RE, Boyd MB. Cryobiopsy: Should This Be Used in Place of Endobronchial Forceps Biopsies? *BioMed Research International*. 2013. Article ID 730574.
26. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, Sharafkaneh A, Manian P. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest*, 2000;117:1049-1054.
27. Rivera MP, Mehta AC. American College of Chest Physicians Initial diagnosis of lung cancer. ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest*, 2007;132(Suppl 3):131S-48S.
28. Seijo LM, de Torres JP, Lozano MD, et al. Diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy is highly dependent on the presence of a bronchus sign on CT imaging. *Chest*, 2010;138(6):1316-1321.
29. Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax*, 2006; 61:795-810.
30. Gex G, Pralong JA, Combescure C, Seijo L, Rochat T, Soccal PM. Diagnostic yield and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodules: a systematic review and meta-analysis. *Respiration*. 2014;87(2):165-76.
31. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest* 2012;142(2):385-393.
32. Alberto Fernández-Villar, Maribel Botana, Virginia Leiro, Ana González, Cristina Represas, and Alberto Ruano-Raviña. Validity and reliability of transbronchial needle aspiration for diagnosing mediastinal adenopathies. *BMC Pulm Med*. 2010; 10: 24.

33. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*, 2010;304:2245-2252.
34. Nakajima T, Yasufuku K, Suzuki M, et al. Assessment of epidermal growth factor receptor mutation by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Chest*, 2007;132(2):597-602.
35. Garcia-Olive I, Monso E, Andreo F, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for identifying EGFR mutations. *Eur Respir J*, 2010;35(2):391-395.
36. F Oezkan, AM Khan, P Zarogoulidis, W Hohenforst-Schmidt, D Theegarten, K Yasufuku, T Nakajima, I Freitag, K Darwiche. Efficient utilization of EBUS-TBNA samples for both diagnosis and molecular analyses. *OncoTargets and Therapy* 2014;7 2061-2065.
37. Jeyabalan A, Bhatt N, Plumeridge J, Medford A. Adequacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration samples processed as histopathological samples for genetic mutation analysis in lung adenocarcinoma. *Molecular and Clinical Onco* 2016;4:119-125.
38. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* 2013;143(5):e142S-e165S.
39. Weiner RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population based risk of complications following transthoracic needle biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med* 2011;155(3):137-144.
40. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest*, 2003;123(suppl 1):115S-128S.
41. Yao X, Gomes MM, Tsao MS, Allen CJ, Geddie W, Sekhon H. Fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy in diagnosing lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol*, 19:e16-27.
42. Antti P. Jekunen. Role of Rebiopsy in Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer for Directing Oncology Treatments. *Journal of Oncology*, 2015; Article ID 809835.
43. Sundar R, Soong R, Cho BC, Brahmer JR, Soo RA. Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2014;85(2):101-109.

Remodelación en asma y EPOC

ALFONSTORREGO FERNÁNDEZ

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

atorrego@santpau.cat

RESUMEN

El asma y la EPOC son dos patologías crónicas de las vías respiratorias en las que se producen fenómenos de inflamación bronquial y que cursan con limitación al flujo aéreo. La remodelación bronquial hace referencia a la existencia de una serie de cambios estructurales crónicos de la pared bronquial que se producen como consecuencia de la inflamación existente.

La remodelación de ambas patologías es diferente, aunque también muestra alguna característica similar y existen pacientes con hallazgos mixtos de ambas entidades. Los fenómenos de remodelación se han asociado a diferentes aspectos clínicos de la enfermedad como son la pérdida progresiva de función pulmonar, la pérdida de reversibilidad de la obstrucción y la disminución de la respuesta terapéutica antiinflamatoria. Estos cambios se han encontrado en formas iniciales de la enfermedad y se vinculan conceptualmente a la reparación fisiológica de los tejidos después de una agresión o daño del mismo. Los tipos celulares, los cambios estructurales así como los posibles mecanismos fisiopatológicos de su desarrollo se analizan en este artículo.

Palabras clave: remodelación bronquial, asma, EPOC.

Introducción

Hasta hace poco tiempo, la presencia o ausencia de reversibilidad bronquial era el gran punto de diferenciación entre asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, durante los últimos años la definición de ambas enfermedades ha ido cambiando así como los conocimientos fisiopatológicos mejorando, de forma que también ha cambiado el grado de solapamiento y los puntos de dife-

renciación o semejanza que hay entre ambos procesos. La clave de este cambio es la evidencia de que en ambas patologías existe un proceso inflamatorio bronquial que condiciona la presencia, en mayor o menor medida, de alteraciones estructurales crónicas de las vías aéreas. No obstante, el tipo de inflamación y el grado de respuesta a los tratamientos antiinflamatorios, principalmente los glucocorticoides inhalados (GCI), es diferente entre asma y EPOC, existiendo además pacientes que combinan características