

# 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

clínicas y fisiopatológicas de ambas entidades. Este subgrupo de pacientes se ha denominado con diferentes términos (Fenotipo Mixto Asma EPOC, Solapamiento EPOC-Asma, y sus respectivos acrónimos) y hace referencia a enfermos con obstrucción crónica al flujo aéreo y antecedente de tabaquismo propios de EPOC, y por otro lado, con prueba broncodilatadora positiva (pero que no revierte totalmente la obstrucción), así como otras características propias del asma (historia de asma, rinitis, eosinofilia, alergias, etc.).

## Definiciones de asma y EPOC

**Asma:** en el documento de la normativa GINA (*Global Initiative for Asthma*)<sup>1</sup>, el asma se define como “un proceso inflamatorio crónico de las vías aéreas en el que intervienen muchas células y elementos celulares. Esta inflamación crónica comporta un incremento en la hiperreactividad bronquial que conlleva episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente por la noche o la madrugada. Estos episodios se asocian habitualmente con una marcada aunque variable obstrucción al flujo aéreo, que suele ser reversible de forma espontánea o con tratamiento”.

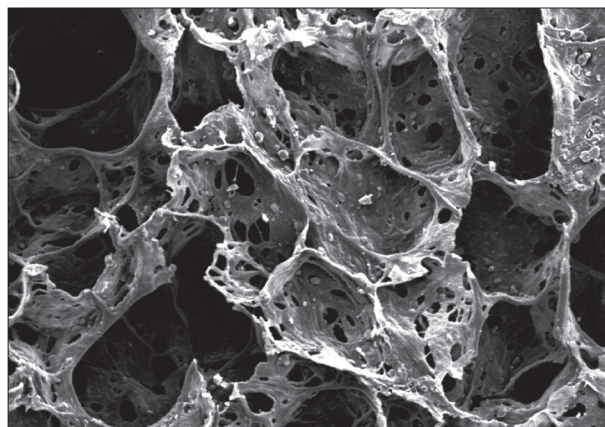
La definición es bastante similar en la guía española del asma (GEMA)<sup>2</sup>. El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de causas probablemente diferentes. Ello condiciona la propuesta de definición pragmática del asma “como una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente”.

**EPOC:** en la normativa GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)<sup>3</sup>, la EPOC se define como “una enfermedad prevenible y tratable, caracterizada por limitación persistente al flujo aéreo, que es generalmente progresiva, y se asocia a una respuesta inflamatoria crónica incrementada de las vías aéreas a gases o partículas nocivas. Las agudizaciones y las comorbilidades contribu-

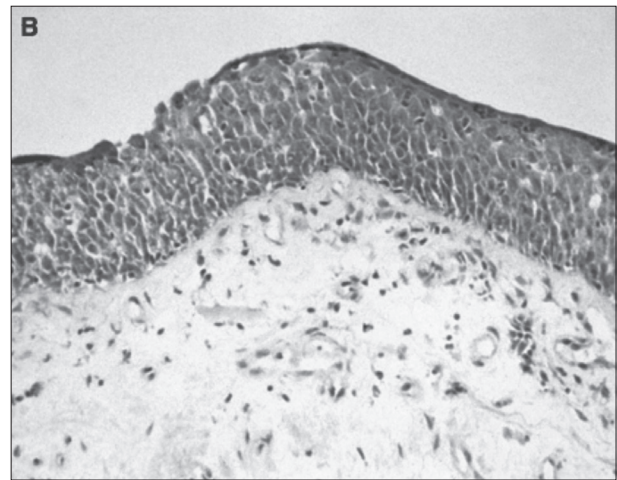
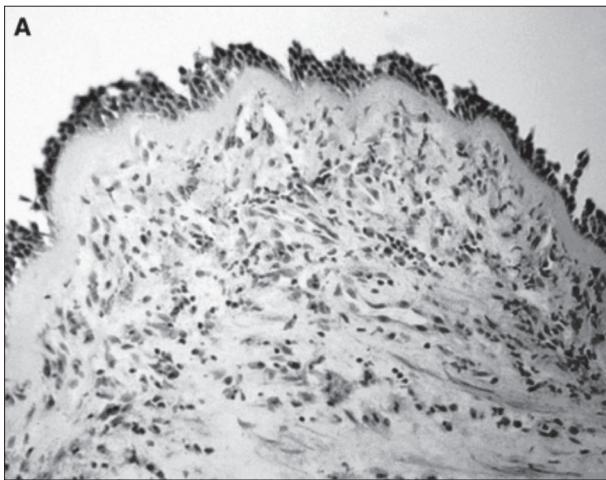
yen a la gravedad de los pacientes individuales”. En esta definición, de entrada, a diferencia de la del asma se da más importancia a la limitación del flujo aéreo como hecho fundamental del síndrome aunque también comparte la existencia de agudización e inflamación crónica. Por otro lado, y aunque no está recogido en esta definición, conviene recordar que la principal causa de EPOC es el tabaquismo.

## Inflamación y concepto de remodelación bronquial

Asma y EPOC tienen importantes semejanzas y diferencias. En ambos procesos existe un proceso inflamatorio crónico de las vías aéreas de pequeño calibre que provoca hipersecreción mucosa bronquial y broncoconstricción, y que tiene su origen en la interacción de la predisposición genética individual y diversos agentes externos<sup>4</sup>. Frente a estos aspectos comunes, también existen importantes diferencias, como por ejemplo la afectación anatómica: en la EPOC, además de la afectación bronquial, también existe alteración parenquimatosa con destrucción de espacios alveolares (enfisema) (figura 1), cosa que no es así en el caso del asma y que tiene también importantes repercusiones funcionales como son las alteraciones del intercambio alveolo-arterial de gases observables en la EPOC (PaO<sub>2</sub> y DLCO). Por otro lado, los diferentes cambios estructurales de las vías aéreas pequeñas son responsables de muchos de los cambios funcionales que se presentan en ambas enfermedades<sup>5,6</sup>.



**Figura 1.** Imagen de microscopía electrónica de pulmón con enfisema de predominio centracinar.



**Figura 2.** Imágenes microscópicas usando una tinción de hematoxilina-eosina de la mucosas de (A) un paciente con asma en el que observamos descamación epitelial y engrosamiento y hialinización de la membrana basal; y de (B) un paciente fumador con EPOC (FEV1=40%) en el que se observa metaplasma epitelial escamosa y grosor normal de la membrana basal.

#### EPOC

Neutrófilos  
Macrófagos  
Linfocitos T CD8+  
Eosinófilos

#### Asma

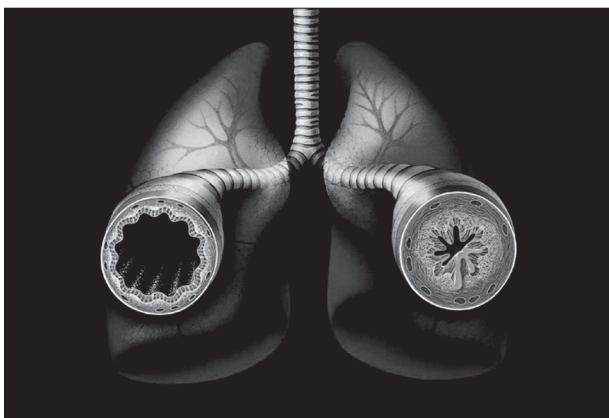
Eosinófilos  
Mastocitos  
Linfocitos T CD4+  
Macrófagos, Neutrófilos

**Tabla I:** Diferencias entre los tipos celulares inflamatorios más característicos de asma y EPOC. Las células son citadas por orden de importancia global.

Probablemente, la diferencia más importante entre el asma y la EPOC radica en la naturaleza del proceso inflamatorio, que es predominantemente eosinofílico y mediado por linfocitos CD4+ en el asma, y primordialmente de neutrófilos, macrófagos y linfocitos CD8+ en la EPOC (tabla I, figura 2). Sin embargo, los papeles de los diferentes tipos celulares pueden modificarse durante el curso de las agudizaciones de ambas enfermedades. Lógicamente, el espectro de citoquinas y moléculas inflamatorias involucradas en ambos procesos es también bastante diferente. Este es un punto especialmente importante ya que estos diferentes tipos de inflamación afectan a la respuesta a los agentes farmacológicos. Sabemos que los glucocorticoides inhalados (GCI) son muy eficaces contra la inflamación típicamente eosinofílica del asma y, sin embargo, tienen muchas más

limitaciones y menor eficacia contra la inflamación primariamente neutrofílica que se encuentra primordialmente en la EPOC<sup>6</sup>.

Por otro lado, un hecho importante pero no bien reflejado en la definición de asma es el proceso de remodelación bronquial que tiene lugar en esta enfermedad (figura 3), y que consiste en cambios bronquiales estructurales que incluyen engrosamiento de la membrana basal, hipertrofia e hiperplasia muscular lisa, hiperplasia glandular, depósito de colágeno y proliferación vascular. Estos fenómenos conducen a que en algunos pacientes con asma se observe un componente de irreversibilidad en la obstrucción bronquial que comporta, no sólo pérdida de función pulmonar, sino también una menor o incompleta respuesta al tratamiento,



**Figura 3.** Representación de las vías aéreas de un pulmón normal (izquierda) y con asma (derecha) mostrando una pared bronquial engrosada debido a fenómenos inflamatorios crónicos y remodelado que afecta a epitelio y zona subepitelial. El resultado es una luz bronquial estrecha y un incremento de la resistencia al flujo aéreo.

tanto broncodilatador con agonistas  $\beta_2$  como antiinflamatorio con corticoides<sup>7,8</sup>. En cuanto a la relación entre el grado de remodelado bronquial y el empeoramiento de función pulmonar no existen datos totalmente claros y es un tema controvertido, sin embargo, existe algún trabajo que, por ejemplo, correlaciona el grado de engrosamiento de la membrana basal con el número de miofibroblastos y con la incidencia de ataques de asma<sup>9</sup>; o la gravedad del asma con la presencia de colágeno en la pared bronquial.

Además, cada vez existen más pruebas de que este proceso de remodelación o "reparación" bronquial tiene lugar en fases tempranas de la enfermedad, incluso en la infancia<sup>10</sup>, así como hay también pruebas de que tras episodios de inflamación aguda, como una provocación alérgica, tienen lugar cambios relacionados con la remodelación bronquial como son el depósito de colágeno en la pared bronquial o la activación de factores de crecimiento como el TGF- $\beta$ , paralelos a los fenómenos de inflamación aguda<sup>11, 12</sup>. No existen muchos datos relacionados a las diferencias que tienen lugar en la remodelación de los pacientes con asma en función del fenotipo o tipo clínico de asma.

Los cambios crónicos o "de remodelación" observados en la EPOC, aunque tienen algunos puntos comunes con los del asma, como la hiperplasia glandular o un cierto incre-

mento del músculo liso en algunos pacientes, son en general bastante diferentes. Así por ejemplo, en la EPOC la presencia de fibrosis y enfisema son características que, aunque son dos conceptos que parecen antagónicos, coexisten en la EPOC como consecuencia de diferentes tipos de desbalances entre la producción y degradación de tejido. También es característica de la EPOC la metaplasia epitelial, mientras que la membrana basal está menos engrosada que en el asma. Por otro lado, la proliferación vascular es un fenómeno más presente en fases evolucionadas de la EPOC asociadas a hipertensión pulmonar y disfunción endotelial, aunque ya existen alteraciones de la capa íntima vascular en vasos pulmonares de fumadores con formas leves de EPOC<sup>13</sup>.

El concepto de "modelación" bronquial no es necesariamente anormal, ya que originariamente implicaría todos los cambios en tamaño, cantidad o número de componentes tisulares estructurales que tendrían lugar en los bronquios como consecuencia de la propia maduración del tejido, de un proceso inflamatorio o de la respuesta a un estímulo externo. El hecho de que la "remodelación" sea inapropiada o implique anomalía aparece cuando el proceso se cronifica, progresa y/o se acompaña de alteraciones en el funcionamiento del tejido, como así sucede en el asma y en la EPOC. Este proceso de remodelación bronquial puede hacer que en algunos pacientes el diagnóstico diferencial entre asma y EPOC sea difícil dada la irreversibilidad de la limitación al flujo aéreo y la pobre respuesta terapéutica. Tanto la guía de asma (GINA) como la de EPOC (GOLD) coinciden en señalar la existencia de pacientes que sufren de un proceso de coincidencia de ambas entidades conocido como Síndrome de Solapamiento Asma-EPOC (ACOS en su acrónimo anglosajón o FMEA en español), que presenta características de ambas entidades. Así, estos pacientes muestran obstrucción no reversible del flujo aéreo y una historia clínica de EPOC (edad adulta, antecedente tabáquico, etc), a la vez que características más propias del asma (prueba broncodilatadora positiva, antecedentes de asma juvenil-infantil, eosinofilia, atopia, rinitis, etc). Estos pacientes se caracterizan por presentar mayor riesgo de exacerbaciones e hiperreactividad bronquial, y reciben recomendaciones terapéuticas diferenciadas como son el uso de glucocorticoides inhalados, que no está universalmente recomendado en todos los pacientes con EPOC.

Actualmente, y debido a los aspectos comentados sobre el tipo de inflamación y de respuesta farmacológica, el enfoque terapéutico de ambas enfermedades es diferente. Así, en el asma el objetivo primario es suprimir la inflamación (corticoides) mientras que en la EPOC es mejorar los síntomas (broncodilatadores). Esto también tiene su reflejo en el hecho de que, así como el diagnóstico y seguimiento clínico de los pacientes con EPOC está basado en los datos que aporta la función pulmonar, en el asma, además de los síntomas y datos de función pulmonar, adquieren mayor importancia los diferentes métodos no invasivos para evaluar la inflamación bronquial, como son, por ejemplo, el análisis del esputo inducido o la medición de gases exhalados como el óxido nítrico, especialmente en las formas más graves de enfermedad. Estas técnicas aplicadas al asma constituyen, no sólo una buena herramienta de investigación clínica y experimental, sino cada vez más una forma complementaria de apoyar el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con asma.

## Fisiopatología de la remodelación bronquial

La transición epitelio-mesenquimal es un concepto funcional que hace referencia a la unión y los fenómenos celulares que tienen lugares en el punto de anclaje del epitelio celular con la membrana basal subepitelial. Este concepto se ha implicado de diferentes formas en aspectos fisiológicos como la embriogénesis así como patológicos como el desarrollo de cáncer o de patologías fibrosantes.

El epitelio bronquial ha sido estudiado como una fuente potencial de fibroblastos y miofibroblastos en la remodelación crónica de las vías aéreas. Como se ha dicho anteriormente, la remodelación bronquial es una de las principales características de enfermedades como el asma, la EPOC y la bronquiolitis obliterante. En estas patologías, la agresión repetida del epitelio respiratorio (alérgenos, infecciones, tabaco, agentes de polución, etc) conduce a una inflamación crónica con frecuentes episodios de agudización del proceso.

Como respuesta a la inflamación, se puede producir una reparación tisular aberrante y descontrolada que provoca una respuesta fibroblástica que contribuye a la producción

de matriz extracelular, remodelación tisular y obstrucción al flujo aéreo. El origen de la respuesta fibroblástica no es bien conocido y podría derivar de la proliferación de fibroblastos residentes o bien del reclutamiento de células pluripotenciales.

El papel de la transición epitelio-mesenquimal no es conocido del todo, aunque diferentes estudios apuntan a su importancia tanto en la acumulación de matriz extracelular como en la activación celular<sup>14,15</sup>. La transición epitelio-mesenquimal se ha clasificado en tres categorías: la Tipo I está asociada con fenómenos fisiológicos relacionados con la organogénesis embrionaria; La Tipo III hace referencia a la adquisición de la capacidad migratoria de las células epiteliales tumorales que se vincula al carácter invasivo de las neoplasias, basada en el desanclaje de las células a su membrana basal y por tanto en la capacidad de migrar a través de los tejidos y la circulación sanguínea para producir infiltración tumoral o metástasis. La tipo II es la asociada con la fibrosis tisular, es decir con la reparación tisular excesiva que puede tener lugar en la regeneración de un tejido como consecuencia de un proceso inflamatorio<sup>16</sup>.

En las muestras histológicas de los pacientes asmáticos se han encontrado miofibroblastos próximos al músculo liso y a la lámina reticular. Sin embargo, el origen de estos miofibroblastos no está del todo aclarado.

El epitelio respiratorio constituye una barrera fisiológica que protege al organismo frente a infecciones, partículas nocivas o alérgenos. Con la exposición a agresiones externas, el epitelio es capaz de modular tanto la respuesta inmunológica innata como la adaptativa, así como de interactuar con células inflamatorias y secretar moléculas como el TGF- $\beta$ , el factor de crecimiento epidérmico, FGF2, IGF1, PDGF y endotelina-1. Estas modificaciones contribuyen al reclutamiento, la proliferación y la diferenciación de fibroblastos y miofibroblastos, así como el acúmulo de fibronectina y colágeno en la lámina reticular que conduce a un engrosamiento de la pared bronquial a expensas de cambios en diversas de sus estructuras. Se ha encontrado fibrocitos en lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos, sugiriendo que posibles fibrocitos circulantes podrían diferenciarse a miofibroblastos.

En modelos animales de asma experimental, se han descrito cambios y moléculas que sugieren el posible papel de la

transición epitelio-mesenquimal en la remodelación bronquial que tiene lugar en el asma. De hecho, la descamación o degradación epitelial que tiene lugar en el asma es bien conocida y se ha replicado tanto en modelos *in vitro* como en estudios *in vivo* de asma experimental en animales o en biopsias bronquiales obtenidas de personas con asma.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, una de las principales moléculas implicadas en la posible aparición de remodelación en el asma es el TGF- $\beta$ , que se ha encontrado elevado tanto en lavado alveolar como en biopsias bronquiales de pacientes con asma. Además, es destacable que este incremento de TGF- $\beta$  se ha correlacionado con la obstrucción al flujo aéreo y el grosor de la pared bronquial, y cuyos niveles no parecen cambiar de forma significativa tras el tratamiento con glucocorticoides<sup>17</sup>.

En un estudio con pacientes asmáticos se observó que en las primeras 24 horas de una agudización del asma inducida por exposición alérgica, las biopsias bronquiales de estos pacientes mostraban no solo un incremento de células inflamatorias, sino también depósito de tenascina (matriz extracelular) en la membrana basal y activación de proteínas Smad (factores de transcripción implicados en la síntesis y la activación de distintas moléculas, incluyendo el TGF- $\beta$ ) y determinadas isoformas de TGF- $\beta$ <sup>18</sup>. Estos datos sugieren que, en las exacerbaciones asmáticas, los cambios inflamatorios agudos se acompañan de fenómenos de reparación bronquial que pueden contribuir a la remodelación progresiva de los bronquios, así como constituyen cierta base fisiopatológica que refuerza la importancia de la estabilidad de los pacientes con asma para disminuir el riesgo y mejorar el pronóstico de la enfermedad, tal y como se observa en estudios epidemiológicos.

La EPOC es una patología diferente al asma que se caracteriza por una obstrucción progresiva de las vías respiratorias, debida principalmente a la exposición al humo de tabaco. El tabaquismo induce la infiltración de la mucosa, submucosa y tejido glandular por células inflamatorias. Esto causa la secreción de moco por células epiteliales hiperplásicas así como el engrosamiento de la pared bronquial. Además, en la EPOC se produce remodelación y destrucción de la vía aérea distal y del parénquima, el enfisema, que contribuye a la progresiva pérdida de la función respiratoria. Los mecanismos que conducen a la aparición

de estas lesiones todavía no son totalmente bien conocidos. Existen datos que sugieren que también en la EPOC se pueden producir mecanismos relacionados con la transición epitelio-mesenquimal. Por ejemplo, se ha encontrado que la membrana basal del epitelio estaba más alterada en fumadores con EPOC que en fumadores con función pulmonar normal y controles no fumadores<sup>19</sup>. En las zonas con epitelio más fragmentado, se encontraron células expresando metaloproteinasas, es decir con actividad proteolítica, así como células S100A4 positivas, es decir con fenotipo fibroblástico. La alteración del epitelio en la EPOC también se relaciona con el hallazgo de algunas células inflamatorias como macrófagos y linfocitos CD8+, así como con la intensidad de la historia tabáquica. Un estudio mostró que el cese de tabaco podía reducir la capacidad migratoria de los fibroblastos<sup>20</sup>. De todas formas, la mayor parte de estudios se basan en la utilización de tinciones histológicas y ensayos de inmunohistoquímica de biopsias de pacientes, que no pueden mostrar adecuadamente si las células fibroblásticas migran desde células progenitoras, o bien de la capacidad de diferenciación de células epiteliales.

## Consecuencias de la remodelación

El proceso de remodelación se ha relacionado con la obstrucción bronquial. Múltiples estudios muestran que la disminución de la distensibilidad bronquial está relacionada a fenómenos de fibrosis de la membrana basal y sub-epitelial. Una de las alteraciones más características de la remodelación bronquial en el asma es el aumento de músculo liso, a expensas de hipertrofia, hiperplasia, hipercontractilidad y depósito de matriz extracelular. Se ha llegado incluso a describir la posible existencia de un fenotipo de paciente "sintetizador" de músculo liso con menor capacidad contráctil y mayor capacidad proinflamatoria, que puede contribuir a la mayor gravedad de la obstrucción bronquial de algunos pacientes.

Tal y como se ha descrito, la remodelación es un proceso complejo que afecta múltiples estructuras y también implica angiogénesis y cambios en la permeabilidad vascular; alteración de células neuroendocrinas; e incluso cambios en la capa adventicia. No obstante, a pesar de las pruebas

disponibles, la repercusión clínica de la remodelación en el asma esta todavía sujeta a controversia. Por ejemplo, existen hallazgos de remodelación en la mayoría de pacientes asmáticos y sin embargo en muchas ocasiones los pacientes con asma están poco sintomáticos y con una función pulmonar normal. En el caso de la EPOC, hay menos dudas de que los pacientes presentan alteraciones (expectoración, disminución de la capacidad de oxigenación, etc) en relación con los cambios de la estructura bronquial y pulmonar. Por otro lado, diversos estudios relacionan el grosor de la pared bronquial atribuible a remodelación con la gravedad e irreversibilidad de la obstrucción bronquial. Además, la hiperplasia de células glandulares se ha relacionado con la tos y la producción excesiva de moco.

La progresión y pérdida de función pulmonar progresiva también se ha relacionado con el grosor de la pared bronquial. Del mismo modo, en alguna serie de asma fatal, el análisis pulmonar histológico de las necropsias puso de manifiesto la presencia de una mayor cantidad de músculo liso en la pared bronquial de personas muertas por crisis de asma frente a los hallazgos de necropsias de pacientes con historia de asma pero cuyo fallecimiento había sido por otra causa distinta del asma.

Una de las principales limitaciones para determinar las consecuencias de la remodelación bronquial en la práctica clínica es la dificultad que hay para medirla. Los estudios histológicos son la mejor herramienta para analizar los cambios estructurales pero en la práctica clínica no se justifica la realización de biopsias para el diagnóstico y manejo del asma y la EPOC, como sucede en otras patologías (neumopatías intersticiales, cáncer, etc). Las biopsias bronquiales en el asma y la EPOC se realizan en el ámbito de la investigación o en casos muy seleccionados. Por otro lado, las mediciones clínicas y funcionales (espirometría, etc), útiles para evaluar la gravedad de la enfermedad, no siempre son representativas de la intensidad del daño tisular. Tampoco se dispone de ningún biomarcador medible que correlacione bien con la remodelación. Las técnicas de imagen como la TAC permiten estimar los cambios bronquiales (grosor de las paredes bronquiales, enfisema, etc) pero su cuantificación está sometida a limitaciones, o bien requieren de programas informáticos especiales, generalmente caros y complejos, sólo disponibles en pocos centros, y su uso está enfocado a la investigación. Otros métodos

de imagen como la ultrasonografía endobronquial, la tomografía de coherencia óptica, o la alveoloscopia, constituyen herramientas prometedoras pero su utilidad clínica real para este objetivo es todavía desconocida, y de nuevo, requieren de la realización de broncoscopias, que es un procedimiento que no suele indicarse en estos pacientes de forma rutinaria.

Actualmente, no existen tratamientos específicos contra la remodelación. A la espera del posible desarrollo de anticuerpos o agentes antiremodelación (por ejemplo, bloqueadores del TGF- $\beta$ ), la principal recomendación terapéutica se centra en seguir las normativas de práctica clínica de forma adecuada para tratar de mantener el máximo nivel posible de estabilidad de los pacientes, evitando así las agudizaciones y reduciendo el riesgo de progresión de estas enfermedades.

La termoplastia bronquial es quizás el único tratamiento comercial cuyo mecanismo de acción se enfoca a aspectos relacionados a la remodelación, concretamente al incremento del músculo liso. La termoplastia es un tratamiento aprobado para el asma que utiliza un catéter especial (Alair<sup>®</sup>, Boston Scientific) que se introduce en la vía aérea mediante broncoscopia flexible convencional. El catéter dispone de una cesta eléctrica en el extremo distal que aplica energía térmica mediante radiofrecuencia en la pared de los bronquios. El objetivo de éste tratamiento es reducir la cantidad de músculo liso que tiene lugar como consecuencia de la remodelación bronquial en los pacientes con asma. Mediante este mecanismo se han conseguido algunas mejoras en la calidad de vida de los pacientes así como una reducción en el número de exacerbaciones, aunque paradójicamente no se han demostrado cambios significativos en la función pulmonar ni en la hiperreactividad bronquial. Así mismo se ha demostrado que la termoplastia tiene un perfil de seguridad aceptable y sus efectos permanecen 5 años después de la aplicación. Su indicación está recogida en las guías de manejo del asma para pacientes con asma grave insuficientemente controlada a pesar de un tratamiento adecuado<sup>1,2</sup>, y se recomienda que los pacientes sean cuidadosamente valorados por grupos especializados en asma para determinar su posible indicación.

La termoplastia bronquial requiere tres sesiones de broncoscopia flexible para aplicar la radiofrecuencia en la

máxima superficie bronquial posible y su uso está todavía limitado a pocos centros. Los criterios para tratar de identificar mejor a potenciales respondedores a este tratamiento así como la totalidad de sus mecanismos de actuación todavía no están bien establecidos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Global strategies for asthma management and prevention, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication No 02-3659, 2002, [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com). Last updated: 2014.
2. Guía Española de manejo del asma. GEMA 4.0. [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com). Last updated: 2015
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease. NHLBI/WHO Workshop Report. NIH publication No 2701, 2002. [www.gold.copd.com](http://www.gold.copd.com). Last updated: 2014.
4. Buist AS. Similarities and differences between asthma and COPD: treatment and early outcomes. *Eur Respir J* 2003; 21: 30s-35s.
5. Hamid Q et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 44-51.
6. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 269-280.
7. Keatings VM et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 542-548.
8. Bousquet J et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720-1745.
9. Chanez P et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1529-1534.
10. Payne DNR, Rogers AV, Adelroth E, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 78-82.
11. Hoshino M et al. Expression of growth factors and remodelling of the airway wall in bronchial asthma. *Thorax* 1998; 53: 21-27.
12. Minshall EM et al. Eosinophil-associated TGF-beta mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 326-333.
13. Barberà JA et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationship in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 423-429.
14. Holgate ST, Davies DE, Puddicombe S, et al. Mechanisms of airway epithelial damage : epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *Eur Respir J* 2003; suppl 44; 24s-29s.
15. Ward C, Forrest IA, Murphy DM, et al. Phenotype of airway epithelial cells suggests epithelial to mesenchymal cell transition in clinically stable lung transplant recipients. *Thorax* 2005; 60: 865-871.
16. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 442-454.
17. Yamaguchi M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Sputum levels of transforming growth factor- $\beta$  in asthma: relation to clinical and computed tomography findings. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 202-206.
18. Torrego A, Hew M, Oates T, Sukkar M, Fan Chung K. Expression and activation of TGF-beta isoforms in acute allergen-induced remodelling in asthma. *Thorax*. 2007 Apr;62(4):307-13.
19. Sohal SS, Reid D, Soltani A, et al. Reticular basement membrane fragmentation and potential epithelial mesenchymal transition is exaggerated in the airway of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2010; 15: 930-938.
20. Soltani A, Reid DW, Sohal SS, et al. Basement membrane and vascular remodelling in smokers and chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Respir Dis* 2010; 11: 105.

## LECTURA RECOMENDADA

- Pain M, Bermudez O, Lacoste P, et al. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype. *Eur Respir Rev*. 2014 Mar 1;23(131):118-30.