



Sospecha clínica de la afectación de la vía aérea pequeña en el asma

Dra. Andrea Trisán

*Facultativo Especialista de Área de Neumología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.
Majadahonda. Madrid.*

**Drugs in Context 2018
Special Edition nº 3**

Coordinadores:

Dr. Francisco de Borja García-Cosío
*Servicio de Neumología.
Hospital Universitario Son Espases.
Palma de Mallorca.*

Dr. Vicente Plaza
*Servicio de Neumología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona.*

Sospecha clínica de la afectación de la vía aérea pequeña en el asma

Dra. Andrea Trisán

Facultativo Especialista de Área de Neumología.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Majadahonda. Madrid.

DRUGS IN CONTEXT 2018

SPECIAL EDITION Nº 3



Avenida de Burgos, 12 - Planta 16 izquierda
28036 Madrid
Tel: (+34) 913 453 308 - Fax: (+34) 913 430 672
admin@contentednet.com

Esta publicación no puede ser reproducida ni total, ni parcialmente y en ningún formato, ni electrónico, ni mecánico, incluyendo fotocopias, grabación y cualquier sistema, sin el permiso por escrito de Content Ed Net. Aunque se ha tenido el máximo cuidado al recopilar los contenidos de esta publicación, Content'Ed Net Communications S.L. y sus empleados no son en modo alguno responsables del uso de la información, ni tampoco de cualquier posible error, omisión e inexactitud, o de las consecuencias derivadas de éstos. Las manifestaciones, afirmaciones u opiniones contenidas en este documento no reflejan necesariamente la opinión de Chiesi. Esta compañía recomienda el uso de sus fármacos de acuerdo a las Fichas Técnicas de los productos aprobadas por las Autoridades Sanitarias.

© 2018 Content Ed Net. Todos los derechos reservados.

Sospecha clínica de la afectación de la vía aérea pequeña en el asma

Dra. Andrea Trisán

*Facultativo Especialista de Área de Neumología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.
Majadahonda. Madrid.*

Introducción

Según la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) [1], el asma se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.

Se sabe que en el asma existe una inflamación de la vía aérea que no sólo ocurre a nivel central, sino también en la vía aérea pequeña e incluso en el parénquima pulmonar de todos los pacientes, incluso en aquellos con asma leve.

Las vías aéreas pequeñas (VAP) son aquellas que tienen un diámetro interno menor de 2 mm. La contribución de la VAP a la resistencia de las vías aéreas en condiciones normales es pequeña, motivo por el cual ha sido denominada "zona silente" [2]. Sin embargo, se sabe que en el asma la VAP podría ser la responsable del 50-90% de la resistencia total al flujo aéreo, existiendo numerosos estudios que correlacionan esta afectación con un peor control sintomático y mayor número de exacerbaciones [3].

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir al máximo su mortalidad. Se considera el control como el grado en el que las manifestaciones de la enferme-

dad están ausentes o se ven reducidas a su mínima expresión; siendo un concepto muy amplio pero que refleja la idoneidad del tratamiento.

El control del asma se debería lograr en la mayor parte de nuestros pacientes con la medicación disponible en la actualidad, pero los estudios realizados hasta el momento demuestran que menos de la mitad de los pacientes tienen un buen control. Ésto puede ser debido a numerosos factores como pueden ser la falta de adhesión al tratamiento, la existencia de agravantes o la falta de control de comorbilidades. Y en algunos casos, podría ser debido a la falta de efecto del tratamiento por la dificultad de los fármacos en alcanzar las zonas más distales de la vía aérea.

Distintos estudios relacionan la inflamación de la VAP con una mayor hiperrespuesta bronquial inespecífica, así como con varios fenotipos de asma como son el asma nocturna, asma asociada al tabaquismo, asma inducida por esfuerzo, el asma grave corticodependiente y el asma en la infancia [4].

1. Definición y fisiología

Las vías aéreas distales, por su tamaño llamadas pequeñas, incluyen los bronquios terminales, bronquiolos, conductos y sacos alveolares (es decir, las vías aéreas a partir de la octava división bronquial), estando desprovistas de cartílago y con un diámetro inferior a 2 mm [2].

Funcionalmente, la VAP se caracteriza por tener una sección transversa muy superior a la de las vías respiratorias de mayor calibre. Teniendo en cuenta que el flujo de aire es el mismo en todas las secciones, y la velocidad es el resultado del cociente entre el flujo y la sección transversa, en las vías aéreas de mayor calibre la velocidad será mayor favoreciendo el desarrollo de turbulencias, mientras que en las VAP el flujo de aire será laminar. Debido a este flujo laminar, en condiciones normales, las VAP son zonas de baja resistencia y contribuyen a menos del 10% de las resistencias pulmonares totales, por lo que clásicamente han sido consideradas como “zona silente”.

Además, las VAP se caracterizan por no tener cilios, presentar una alta distensibilidad con escaso radio de curvatura y estar bañadas por surfactante, lo que evita su colapso durante la espiración [5-7].

Cuando existe afectación de las VAP se alteran estas condiciones, y así el paso de material inflamatorio a la luz bronquial modifica las características del líquido que baña la luz de forma que pierde su capacidad surfactante. Además, se acumulan secreciones siendo difícilmente expulsadas por la falta de cilios y el flujo laminar que impide la maniobra de la tos.

La pérdida de surfactante junto con la escasa curvatura y la elevada distensibilidad propia de las VAP, determina el cierre prematuro de estas vías aéreas durante la espiración, y como consecuencia, el atrapamiento aéreo y un aumento del volumen residual [8].

Los análisis de muestras de biopsias transbronquiales y necropsias demuestran un infiltrado inflamatorio incluso mayor que el existente en vías aéreas centrales y que ha sido correlacionado con una mayor gravedad del asma [9].

Se sabe que el remodelado bronquial ocurre en las vías aéreas centrales de pacientes con asma [10]. Pero cada vez, hay más evidencia de que en la VAP de pacientes con asma también hay remodelado [11].

2. Exploración de la VAP en el asma

La afectación de la VAP ocurre en todos los pacientes con asma, independientemente de su gravedad, pero el principal pro-

blema radica en que actualmente no existe un parámetro funcional, biomarcador específico o prueba que permita evaluar con precisión su afectación.

Sin embargo, existen determinadas pruebas disponibles hoy en día que permiten su valoración (Tabla 1).

2.1. Exploración funcional

2.1.1. Espirometría

La espirometría es la prueba por excelencia en el estudio de los pacientes con patología respiratoria, aunque fundamentalmente detecta obstrucción de vías aéreas grandes.

El parámetro más utilizado es el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) que refleja esencialmente la obstrucción de las vías aéreas de mayor calibre, pero también existen otros parámetros que pueden darnos información acerca de las vías aéreas más pequeñas.

Clásicamente los flujos mesoespiratorios (MMEF 75/25 o FEF 25%-75%) que corresponden al flujo espiratorio medio entre el 75 y el 25% de la capacidad vital forzada (FVC), han sido los más usados y aceptados para determinar la afectación de la VAP. Tienen como principal inconveniente su gran variabilidad y que únicamente son valorables cuando la FVC está dentro de los límites normales. Además, tampoco están establecidos unos puntos de corte que identifiquen el intervalo de referencia, y sus límites inferiores a la normalidad son muy amplios [12-14].

La realización de una espirometría lenta y una forzada también puede proporcionar datos sobre si existe afectación de la VAP. Una capacidad vital lenta (SCV) mayor que la FVC puede ser debida a la obstrucción de la VAP o a la pérdida de retracción del parénquima pulmonar. Y esto podría estar relacionado con la gravedad del asma, así Wenzel y col [15] encontraron en un estudio que aquellos pacientes asmáticos graves con infiltración eosinofílica tenían menor cociente FVC/SCV.

Por otra parte, numerosos estudios experimentales realizados con músculo liso aislado de bronquios humanos y animales, han objetivado mayor respuesta contráctil en la VAP en comparación con la vía aérea más proximal, tanto con estímulos inespecíficos (acetilcolina) [16] como específicos (mediados mediante alérgenos) [17].

Tabla 1. Principales pruebas utilizadas para determinar la afectación de la VAP en el asma. Adaptado de Ref 65 y 66.

Prueba	Medida	Resultado	Pros	Contras
Espirometría	FEF ₂₅₋₇₅ , FVC, FVC/CV	Atrapamiento aéreo, ventilación heterogénea	No invasiva, fácil de realizar, ampliamente disponible, bajo coste	Mucha variabilidad, poca reproductibilidad
Pletismografía	TLC, CRF, VR, VR/TLC	Atrapamiento aéreo, ventilación heterogénea	No invasiva, fácil de realizar, baja variabilidad, ampliamente disponible	Se precisan más estudios
Oscilometría de impulsos (IOS)	R5-R20, X5, AX	Obstrucción vía aérea periférica, resistencia y capacitancia	No invasiva, fácil de realizar, alta reproductibilidad	Poco disponible
Lavado único de nitrógeno (MBN ₂ W)	Volumen de cierre, fase III	Atrapamiento aéreo, ventilación heterogénea	No invasiva, alta sensibilidad	Poco disponible
Lavado múltiple de nitrógeno (SBN ₂ W)	Sacin, Scond	Atrapamiento aéreo, ventilación heterogénea	No invasiva, alta sensibilidad	Poco disponible
ON exhalado	FeNO, CalvNO	Inflamación, remodelado de VAP	No invasiva, alta reproductibilidad	Baja sensibilidad
Espujo inducido	Perfil celular y citoquinas	Inflamación de vía aérea	No invasiva	Coste alto, poca evidencia, reproductibilidad desconocida
TACAR	Atenuación pulmonar	Atrapamiento aéreo, ventilación heterogénea	No invasiva, alta resolución, buena reproductibilidad	Coste alto, exposición a radiación
RMN	Atenuación pulmonar	Atrapamiento aéreo, ventilación heterogénea	No invasiva, no radiación, alta resolución	Poco disponible, compleja, coste alto
FBC	BAL, BTB	Resistencia vía aérea, inflamación, remodelado	Muy informativa	Invasiva, reproductibilidad desconocida

2.1.2. Pletismografía

La determinación de los volúmenes pulmonares estáticos mediante pletismografía puede proporcionar datos sobre la afectación de la VAP con mayor sensibilidad que los obtenidos en la espirometría.

En ausencia de limitación al flujo espiratorio, el aumento del volumen residual (VR) podría atribuirse a un cierre prematuro de la VAP o a una disminución de la elasticidad pulmonar.

En el asma, la capacidad pulmonar total (TLC) no se suele modificar, por tanto un incremento del cociente VR/TLC podría ser debido a afectación de la VAP.

La hiperinsuflación producida por el atrapamiento aéreo puede ser objetivada mediante el aumento de la capacidad residual funcional (CRF).

Ya estudios clásicos de finales de los años 60 sugerían que la VAP parecía estar más afectada especialmente en aquellos pacientes con atrapamiento aéreo y resistencias poco o nada aumentadas [18].

En esta línea, existen estudios que aportan evidencia sobre la relación existente entre las alteraciones de los volúmenes pulmonares y la afectación de la VAP, así Sutherland y col [19] demostraron que existe relación entre la infiltración eosinofílica

en las regiones alveolares y bronquiolos terminales y la CRF; y por otra parte, Sorkness y col [20] encontraron que para un mismo nivel de obstrucción de las vías aéreas de mayor calibre determinada mediante FEV_1/FVC , los pacientes con asma grave tienen mayor atrapamiento aéreo medido por VR/TLC.

2.1.3. Oscilometría de impulsos (IOS)

Dentro de todas las técnicas utilizadas para determinar la afectación de la VAP en el asma, la medición de la resistencia mediante la oscilometría de impulsos ha sido la que mayores conocimientos ha aportado.

De forma esquemática, el sistema consiste en un aparato parecido a un altavoz que se acopla a un neumotacógrafo y mediante vibración es capaz de generar impulsos. El registro de la presión y flujo generado en boca ante cada frecuencia de vibración permite determinar la impedancia o propiedad que tiene el sistema respiratorio para oponerse al paso de los impulsos de presión generados. La impedancia tiene dos componentes: la resistencia (R) y la reactancia (X).

Mientras que la resistencia a baja frecuencia (R5) incluye tanto la resistencia central como la periférica, la resistencia a alta frecuencia (R20) sólo corresponde a la resistencia central. Cuando existe una obstrucción la resistencia aumenta. En un sujeto sano no existen diferencias entre R5 y R20; en cambio, cuando existe obstrucción de la VAP estará elevada R5 pero no R20.

La reactancia pulmonar (X) representa las propiedades elásticas del pulmón. Habitualmente se mide a una frecuencia de vibración 5 Hz (X5), y depende de las dimensiones de las vías aéreas ventiladas y del grado de obstrucción de las vías aéreas periféricas. En un paciente con obstrucción de VAP, la curva de reactancia se desplazaría hacia abajo, mostrando una mayor X5, así como valores más altos de área de reactancia (AX) y frecuencia resonante (Fres) [21].

Es una prueba fácil de realizar, y que apenas precisa colaboración, por lo que es la más usada en niños [22].

2.1.4. Lavado de nitrógeno

Otro de los procedimientos que se ha empleado clásicamente para valorar la afectación de la VAP es el lavado de nitrógeno por respiración única.

El paciente realiza una inspiración única de una muestra de oxígeno puro hasta TLC y a continuación espira lentamente hasta VR, obteniéndose una gráfica del registro de la concentración de nitrógeno exhalado en relación al volumen espirado que tiene varias fases:

- Fase I, representa el espacio muerto anatómico.
- Fase II, corresponde a la transición desde el espacio muerto al gas alveolar.
- Fase III, caracterizada por una meseta ligeramente inclinada hacia arriba, ya que las vías bien ventiladas se vacían antes que las mal ventiladas.
- Fase IV, determinada por una brusca deflexión al final de la fase III. Representa el cierre de la vía aérea que ya no contribuye al aire exhalado. A partir de la misma se puede calcular el volumen de cierre (VC) y la capacidad de cierre (CC).
- Fase V, supone el final de la exhalación a VR.

Cuando existe afectación de la VAP, se obtiene un incremento del VC con disminución de la fase III y alargamiento de la fase IV [23].

Mediante respiraciones múltiples es posible obtener otros parámetros que reflejan la heterogeneidad de la ventilación en las vías aéreas de conducción (índice de Scond) y en las pequeñas vías aéreas o acinos (índice de Sacin), demostrándose que valores elevados de Sacin implican que existe afectación de la VAP [24].

Estos dos parámetros son muy sensibles para detectar el efecto de determinados tratamientos en las áreas que representan, así, un índice de Sacin elevado indica que esos pacientes serán mejor respondedores a tratamiento con corticoides inhalados de partículas ultrafinas [25].

Como principal inconveniente cabe señalar que la técnica de lavado de nitrógeno no está disponible en la mayoría de laboratorios de pruebas funcionales, siendo un procedimiento poco reproducible, complejo y costoso.

2.2. Medición de la inflamación

2.2.1. Condensado de aire exhalado

El aire exhalado procede de la totalidad de las vías respiratorias, por lo que su análisis podría resultar útil para el estudio de las VAP.

La técnica de condensado de aire exhalado es muy sencilla, únicamente requiere la respiración durante unos minutos a

volumen corriente, obteniéndose a partir de las gotas de vapor de agua espiradas y congeladas, un líquido en el que medir los productos de oxidación (interleucinas, isoprostanos, etc).

Como principal inconveniente cabe señalar que esta técnica no está validada.

2.2.2. Fracción exhalado de óxido nítrico

Se trata de una prueba muy sencilla, no invasiva y reproducible.

El óxido nítrico (NO) se produce a lo largo de todo el árbol traqueobronquial [26].

Se han desarrollado modelos bicompartimentales para intentar diferenciar el NO procedente de los alveolos (Calv NO) del que se sintetiza en las vías respiratorias más centrales (Daw NO). El flujo de espiración determina qué componente contribuye en mayor medida al resultado final del NO, de modo que a flujos altos (> 50 ml/seg) predomina el alveolar mientras que a flujos más bajos predominaría el NO procedente de conductos más centrales [27].

Lehtimaki y col [28] encontraron que asmáticos con síntomas pero con función pulmonar normal tenían niveles de NO significativamente más altos que sujetos sanos y controles asmáticos, lo que sugiere que la función pulmonar no se correlaciona con la inflamación periférica.

Habitualmente, la concentración alveolar de NO es normal o está levemente aumentada en pacientes con asma, sin embargo según varios estudios, se ha demostrado una relación entre el aumento de estos niveles y aquellos pacientes con síntomas nocturnos y especialmente en niños [29-30].

Existen algunos estudios en asma grave que correlacionan los resultados de NO con otros parámetros obtenidos mediante otras pruebas funcionales, así, valores elevados de NO se relacionan con valores de Sacin altos y con la pendiente de la fase III de lavado de nitrógeno [31].

2.3. Espujo inducido

La ubicación periférica de las VAP hace que sea difícil evaluar su componente inflamatorio. Los estudios que existen en espujo

inducido muestran que el componente inflamatorio y celularidad de las muestras de pacientes asmáticos son útiles para determinar la afectación de las vías aéreas proximales, pero en las VAP la celularidad no coincide con las muestras de biopsia o de lavado broncoalveolar (BAL) [32].

2.4. Técnicas de imagen

Técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) puede valorar y cuantificar el remodelado de la pared bronquial y el grado de atrapamiento aéreo.

Existen programas de software que pueden seccionar las paredes bronquiales y bronquiolares y medir su grosor, lo cual refleja el remodelado de la pared bronquial [33]. Hay publicados estudios que correlacionan el grosor obtenido en TAC con los cortes histológicos, encontrando una buena relación entre ambos [34].

El atrapamiento aéreo se demuestra mediante una mayor hiperlucencia del parénquima pulmonar y una disminución del grosor de los vasos debido a la vasoconstricción. También existen algoritmos que miden la cantidad de atrapamiento aéreo.

Por otra parte, la resonancia magnética nuclear (RMN) tiene la ventaja de que no expone al paciente a radiación, pero tiene una baja resolución para valorar el atrapamiento aéreo.

2.5. Fibrobroncoscopia

La realización del lavado broncoalveolar (BAL) y/o biopsias mediante fibrobroncoscopia, proporciona muestras que permiten analizar diferentes células y mediadores inflamatorios, pero no es representativo de las VAP, puesto que recoge una muestra de las vías distales a la zona de enclavamiento del broncoscopio.

Por otra parte, se trata de una prueba invasiva, por lo que no se realiza de rutina en el seguimiento del paciente con asma.

2.6. Cuestionarios

En la actualidad no existe ningún cuestionario validado que pueda confirmar la afectación de la VAP.

De los cuestionarios más utilizados, únicamente el cuestionario de hiperrespuesta bronquial (BHQ) que mide de forma indirecta la hiperrespuesta, podría estar asociado a la VAP [24, 35].

En el año 2014, se inició el estudio ATLANTIS (Assessment of small Airways involvement in Asthma), cuyos objetivos eran determinar el papel que juega la afectación de la VAP en las manifestaciones clínicas de asma, evaluar que métodos son los que mejor valoran esta afectación y desarrollar un cuestionario específico para el manejo de la VAP (SADT= Small Airways Dysfunction Tool) que pueda ser aplicado fácilmente en la práctica clínica diaria [36]. En este estudio, identificaron un total de 63 ítems que podrían ayudar a diferenciar cuando existe afectación de la VAP. Así, los pacientes con afectación de la VAP referían sibilancias con más frecuencia, eran incapaces de respirar profundamente, tenían más síntomas relacionados con la HRB, peor tolerancia al ejercicio y más frecuentemente síntomas respiratorios tras la exposición a gatos y pájaros [37]. A pesar de estar publicado, este cuestionario todavía no está validado y en la actualidad no se ha implementado.

3. Importancia clínica de la afectación de la VAP en el asma

La afectación de la VAP está presente en todos los asmáticos, independientemente del grado de gravedad, con una tendencia a mayor prevalencia cuanto mayor gravedad, especialmente en estudios que determinan su afectación mediante técnicas de imagen y espirometría [38].

No existe una técnica oro que identifique la afectación de la VAP, ni las técnicas existentes están validadas ni son de fácil acceso, así que lo ideal cuando se sospeche que puedan estar afectadas, sería utilizar una combinación de varias de ellas para lograr valores predictivos más altos [39].

En la práctica clínica, lo habitual es usar el valor del FEV₁ como uno de los parámetros para medir el control del asma, pero en cambio existen muchos pacientes que a pesar de tener una función pulmonar dentro de los límites de referencia, presentan síntomas a diario y crisis frecuentes, lo cual ha sido demostrado en numerosos estudios que concluyen que la función pulmonar se correlaciona muy débilmente con los síntomas del asma. Por tanto, debemos buscar otros métodos que valoren la situación real del control de los pacientes [1].

Algunos estudios han objetivado que pacientes asmáticos con afectación de la VAP tienen peor control del asma, mayor riesgo

de exacerbaciones y peor calidad de vida, independientemente del valor del FEV₁ [23,40].

4. VAP y fenotipos de asma

En los últimos años, múltiples estudios han establecido que existe una relación entre la afectación de la VAP y diversos fenotipos del asma, tales como el asma nocturna, asma en fumadores, asma inducida por esfuerzo, asma en la infancia y asma grave [41].

A continuación se comentan los estudios más relevantes al respecto.

4.1. Asma nocturna

El estudio más influyente sobre el asma nocturna es el de Kraft y col [42] en el que realizaron biopsias bronquiales y transbronquiales a pacientes con asma nocturna y no nocturna, mediante bronoscopias realizadas durante el día y la noche. Los autores encontraron un aumento en la densidad de eosinófilos y macrófagos en el tejido alveolar durante la madrugada en pacientes con asma nocturna en comparación con aquellos pacientes que no la padecían. A su vez, esas células estaban presentes en mayor número en las muestras nocturnas que en las diurnas.

Por otro lado, se ha objetivado que los pacientes con asma nocturna presentan según un estudio con pletismografía, un desequilibrio entre el volumen pulmonar y la resistencia al flujo aéreo, observándose un aumento en la resistencia pulmonar desproporcional a la caída de la CRF, no siendo atribuible a la posición en supino, sino a la inflamación de la VAP durante la noche [43].

También se han detectado niveles más elevados de NO en pacientes con asma nocturna en comparación con asmáticos sin síntomas nocturnos [30].

Por todo ello, parece que los pacientes que tienen más síntomas nocturnos a pesar de un tratamiento correcto, podrían tener con más frecuencia mayor afectación de la VAP. Pero independientemente de esto, lo que está claro es que tienen un mal control del asma [1].

4.2. Asma y tabaquismo

Hasta un 30% de los pacientes asmáticos son fumadores. Se sabe que estos pacientes presentan una peor función pulmonar, mayor riesgo de exacerbaciones, peor control del asma y menor respuesta al tratamiento con glucocorticoides.

En sujetos sanos, bajas exposiciones a tabaco pueden inducir cambios en el transcriptoma del epitelio de la vía aérea distal, y este mismo fenómeno se podría extrapolar a sujetos asmáticos [44].

En fumadores se observa que las VAP tienen menor número de adherencias alveolares que en no fumadores, y eso se traduce en mayor inflamación de la vía aérea.

Estudios mediante IOS han encontrado una mayor afectación de la VAP en pacientes fumadores con asma leve-moderada en comparación con no fumadores [45].

4.3. Asma inducida por esfuerzo

En asma leve y asma intermitente, existen estudios de IOS después de esfuerzo que señalan un empeoramiento de la VAP en pacientes con HRB en comparación con pacientes asmáticos sin HRB, lo que sugiere que la VAP puede jugar un papel en la patogénesis de la broncoconstricción inducida por ejercicio [46].

4.4. Asma en la infancia

Las características del asma en la infancia, son muy diferentes a las del adulto. El asma en los niños se caracteriza por ser más episódica que en los adultos que suele tener un comportamiento más persistente, encontrando también mayor atopía en la edad infantil con niveles más elevados de Ig E.

Con frecuencia, el asma en el niño induce un aumento de la resistencia de la VAP y no en las vías aéreas grandes proximales demostrándose mediante FEV_1 normales [48].

En niños, existe una importante discordancia entre síntomas y función pulmonar, siendo con frecuencia en la mayor parte de los estudios el parámetro más afectado el FEF25-75% (más que el FEV_1) [49].

Todo ello parece indicar que los niños podrían tener mayor afectación de la VAP que los adultos.

4.5. Asma grave

Existe evidencia de una mayor afectación de la VAP en pacientes con asma grave en comparación con asmáticos menos graves [50]. Usando IOS, la prevalencia demostrada de afectación de VAP en asma grave es de hasta el 70% [51].

Dolhnikoff y col [52] encontraron que en autopsias de pacientes fallecidos por crisis de asma, las paredes externas de las vías aéreas distales tenían mayor inflamación y remodelado que en las vías grandes donde la principal afectación ocurría a nivel de la pared interna.

Mediante biopsias bronquiales y transbronquiales, Wenzel y col [53] encontraron una inflamación persistente de la vía aérea proximal y distal en pacientes con asma cortico-dependiente y persistencia de síntomas. Aunque el número de eosinófilos fue parecido entre pacientes con asma grave y controles sanos, los asmáticos tenían niveles más elevados y mayor porcentaje de neutrófilos en el BAL y biopsias, en comparación con asmáticos menos graves a pesar de estar en tratamiento con altas dosis de corticoesteroides. Esto podría ser explicado porque la densidad de células inflamatorias en las vías aéreas distales en pacientes con asma grave podría estar asociada a la obstrucción de las vías más periféricas.

En el proyecto ENFUMOSA [54], un estudio prospectivo multicéntrico, mediante técnicas no invasivas encontraron una menor FVC y mayor VR con aumento de VR/TLC en aquellos pacientes asmáticos graves en comparación con asma leve, indicando un mayor atrapamiento aéreo atribuible a la VAP.

De forma parecida, en el programa SARP, se objetivó un menor valor de la FVC en los pacientes con asma grave en comparación con asmáticos menos graves [55].

Otros estudios han encontrado:

- Elevación del NO alveolar en comparación con asma leve, correlacionada con el número de eosinófilos en BAL [56].
- Engrosamiento de la VAP a expensas de infiltración por linfocitos y eosinófilos [57].
- Aumento de mastocitos triptasa/quimasa+ a nivel alveolar, lo que se ha correlacionado con una mejor función pulmonar en pacientes con asma grave [58].

En los pacientes con asma existe una marcada variabilidad individual en la respuesta al tratamiento con corticoesteroides inhalados [59]. Por otra parte, en los pacientes con asma grave no controlada se ha constatado alguna evidencia de que puedan tener respuesta a dosis más altas de las recomendadas habitualmente [60].

Aunque algunos estudios avalan la mayor eficacia terapéutica de los corticoesteroides inhalados de partícula ultrafina (relacionada con su efecto en VAP), en la actualidad no se dispone todavía de estudios específicos en asma grave no controlada [1, 61].

4.6. Asma y exacerbaciones

No hay duda de que la afectación de la VAP se relaciona con un peor control sintomático del asma, especialmente en asma grave [62]. Varios estudios relacionan la afectación de la VAP con mayor riesgo de exacerbaciones [63].

Por otra parte, existe evidencia de que el uso de corticoesteroides inhalados de partícula ultrafina mejora los síntomas y el control del asma en comparación con los corticoides inhalados clásicos, lo que sugiere que dicho efecto pueda ser debido en parte a la reducción de inflamación de la VAP [64].

Conclusiones

La obstrucción de la VAP parece contribuir de forma significativa al descenso de la función respiratoria y remodelado de la vía aérea, y podría ser responsable de la falta de control de la enfermedad en algunos pacientes.

Tradicionalmente, el estudio del asma se ha centrado en las vías respiratorias centrales que son las más accesibles por las pruebas complementarias habituales. Sin embargo, en los últimos años ha aumentado el interés por nuevos métodos que valoren las vías aéreas más distales, y además se han

desarrollado nuevos fármacos con partículas ultrafinas que permiten alcanzar esta diana, demostrando mejoría en el control de estos pacientes.

En la práctica clínica, aquellos pacientes con asma grave no controlada a pesar de un tratamiento óptimo con buena adhesión al mismo y teniendo controlados todos los posibles factores agravantes y comorbilidades, con una función pulmonar dentro de los límites normales, habría que sospechar que la VAP está más afectada, y estaría indicado realizar pruebas para tratar de demostrarlo, así como una estrategia terapéutica con cambio de inhaladores por otros de partícula ultrafina [67].

Por todo ello, se ha propuesto que pueda existir un perfil clínico de pacientes con afectación de la VAP con unas características determinadas (Tabla 2).

En cualquier caso, son necesarios más estudios para tratar de averiguar el mecanismo de afectación de la VAP en el asma, así como su implicación con el control de la enfermedad y el riesgo de exacerbaciones.

Tabla 2. Características del fenotipo de asma con afectación de la VAP. Adaptado de Ref 65.

Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas persistentes diurnos y nocturnos • ACQ > 1.5 o ACT < 20
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Uso regular de tratamiento de rescate en respuesta a estímulo broncoconstrictor o • Necesidad de corticoides orales durante una infección viral
Pruebas de función respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ > 80% • FEF 25-75% < 60%

Bibliografía

- [1] GEMA 4.2. Guía Española para el Manejo del Asma. Disponible en www.gemasma.com.
- [2] Contoli M, Santus P, Papi A. Small airway disease in asthma: pathophysiological and diagnostic considerations. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 68-73.
- [3] Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M et al. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration* 2010; 80: 120-6.
- [4] Tulic MK, Hamid Q. The role of the distal lung in asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002;23:347-59.
- [5] Tulic MK, Christodoulopoulos P, Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respir Res* 2001; 2:333-9.
- [6] Macklem P. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 127: S181-3.
- [7] Alvarez Puebla MJ, García Río F. *Arch Bronconeumol* 2011; 47 (Supl 2): 10-16.
- [8] Kraft M. The distal airways: are they important in asthma? *Eur Respir J* 1999; 14: 1403-17.
- [9] Hamid QA. Peripheral inflammation is more important than central inflammation. *Respir Med* 1999;91 Supl A:11-2.
- [10] Jeffery PK. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and COPD. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 176-83.
- [11] Slade DJ, Kraft M. Airway remodeling from bench to bedside: current perspectives. *Clin Chest Med* 2006; 27: 71-85, vi.
- [12] Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest* 2006; 129: 369-77.
- [13] Perez T, Chanez P, Dusser D, Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med* 2013; 107: 1667-74.
- [14] Scichilone N, Battaglia S, Olivieri D, Bellia V. The role of small airways in monitoring the response to asthma treatment: what is beyond FEV1? *Allergy* 2009; 64: 1563-9.
- [15] Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibas RL et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *AJRCCM* 1999; 160:10001-1008.
- [16] Mitchell HW, Cvetkovski R, Sparrow MP, Gray PR, McFawns PK. Concurrent measurement of smooth muscle shortening, lumen narrowing and flow to acetylcholine in large and small porcine bronchi. *Eur Respir J* 1998; 12: 1053-61.
- [17] Ellis JL, Hubbard WC, Meeker S, Undem BJ. Ragweed antigen E and anti-Ig E in human central versus peripheral isolated bronchi. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 717-23.
- [18] Woolcock AJ, Vincent NJ, Macklem PT. Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. *J Clin Invest* 1969; 48: 1097-106.
- [19] Sutherland ER, Martin RJ, Bowler RP, Zhang Y, Rex MD, Kraft M. Physiological correlators of distal lung inflammation in asthma. *JACI* 2004; 113: 1046-50.
- [20] Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Cheng KF et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilatation. *J Appl Physiol* 2008; 104: 394-403.
- [21] Cavalcanti JV, Lopes AJ, Cansen JM, Melo PL. Detection of changes in respiratory mechanics due to increasing degrees of airway obstruction in asthma by the forced oscillation technique. *Respir Med* 2006; 100: 2207-19.
- [22] Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003; 22: 1026-41.
- [23] Bourdin A, Paganin F, Prefaut C, Kieseler D, Godard P, Chanez P. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy* 2006; 61:85-9.
- [24] Downie SR, Salome CM, Verbanck S, Thompson B, Berend N, King GG. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation. *Thorax* 2007; 62: 684-9.
- [25] Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. The functional benefit of anti-inflammatory aerosols in the lung periphery. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118: 340-6.
- [26] Jörres RA. Modelling the production of nitric oxide within the human airways. *Eur Respir J* 2000; 16:555-60.
- [27] Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol* 1998; 85: 653-6.
- [28] Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V, Moilanen E. Peripheral inflammation in patients with asthmatic symptoms but normal lung function. *J Asthma* 2005; 42: 605-9.
- [29] Mahut B, Delacourt Ch, Zerah-Lancner F, De Blic J, Harf A, Delclaux Ch. Increase in alveolar nitric oxide in the presence of symptoms in childhood asthma. *Chest* 2004; 125: 1012-8.
- [30] Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V, Moilanen E. Increased alveolar nitric oxide concentration in asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Eur Respir J* 2002; 20: 841-5.
- [31] Van Veen IH, Sterk PJ, Schot R, Gauw SA, Rabe KF, Bel EH. Alveolar nitric oxide versus measures of peripheral airway dysfunction in severe asthma. *Eur Respir J* 2006; 27:951-6.
- [32] Gershman NH, Liu H, Wong HH, Liu JT, Fahy JV. Fractional analysis of sequential induced sputum samples during sputum induction: evidence that different lung compartments are sampled at different time points. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 322-8.

- [33] Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Raj JV, Entwisle JJ, Wardlaw AJ, Bradding P, Pavord ID, Green RH, Brightling CE. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest* 2009; 136:1521-8.
- [34] Lederlin M. Airway remodeling in a mouse asthma model assessed by in-vivo respiratory-gated microcomputed tomography. *Eur Radiol* 2010; 20: 128-137.
- [35] Telenga ED, van den Berge M, Ten Hacken NH, et al. Small airways in asthma: their independent contribution to the severity of hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 2013; 41: 752-754.
- [36] Postma DS, Brightling C, Fabbri L, van der Molen T, Nicolini G, Papi A et al. Unmet needs for the assessment of small airways dysfunction in asthma: introduction to the ATLANTIS study. *Eur Respir J* 2015; 45: 1534-8.
- [37] Schiphof-Godart L, van der Wiel E, ten Hacken NHT, van der Berge M, Postma DS and van der Molen T. Development of a tool to recognize small airways dysfunction in asthma (SADT). *Health and Quality of Life Outcomes* 2014; 12:155.
- [38] Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 497-506.
- [39] Usmani OS, Singh D, Spinola M, Bizzi A, Barnes PJ. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir Med* 2016; 116: 19-27.
- [40] Cottini M, Lombardi C, Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Res Pract* 2015; 13.
- [41] Bjermer L. The role of small airway disease in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:23-30.
- [42] Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1505-010.
- [43] Irvin CG, Pak J, Martin RJ. Airway-parenchyma uncoupling in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 50-6.
- [44] Strulovici-Barel Y, Omberg L, O'Mahony M, Gordon C, Hollmann C, Tilley AE, Salit J, Mezey J, Harvey B, Crystal RG. Threshold of biologic responses of the small airway epithelium to low levels of tobacco smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1524-32.
- [45] Contoli M, Bellini F, Morandi L. Assessing small airway impairment in mild-to-moderate smoking asthmatic patients. *Eur Respir J* 2016; 47: 1264-7.
- [46] Lee JH, Lee YW, Shin YS, Jung YH, Hong CS, Park JW. Exercise-induced airway obstruction in young asthmatics measured by impulse oscillometry. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 575-81.
- [47] Gelfand EW, Kraft M. The importance and features of the distal airways in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:S84-7.
- [48] Bacharier LB, Mauger DT, Lemanske RF, Schend V, Sorkness C, Strunk RC. Classifying asthma severity in children: is measuring lung function helpful? *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: S266.
- [49] Sharek PJ, Mayer ML, Loewy L, Robinson TN, Shames RS, Umetsu DT et al. Agreement among measures of asthma status: a prospective study of low-income children with moderate to severe asthma. *Pediatrics* 2002; 110:797-804.
- [50] Contoli M, Kraft M, Hamid Q, Bousquet J, Rabe KF, Fabbri LM, Papi A. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1150-60.
- [51] Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109:185-9.
- [52] Dolhnikoff M, da Silva LFF, de Araujo BB. The outer wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1090-7.
- [53] Wenzel SE, Szefler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 737-43.
- [54] The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-7.
- [55] Moore WC, Bleecker ER, Curren-Everett D, Erzurum SC, Amersedes BT, Bacharier L et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 405-13.
- [56] Berry M, Hargadon B, Morgan A, Shelley M, Richter J, Shaw D et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *ERJ* 2005; 25:986-91.
- [57] Haley KJ, Sunday ME, Wiggs BR, Kozakewich HP, Reilly JJ, Mentzer SJ et al. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 565-72.
- [58] Balzar S, Chu HW, Strand M, Wenzel S. Relationship of small airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:431-9.
- [59] Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling C et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:218-34.
- [60] Adams NP, Bestall JC, Jones P, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates CJ. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD003534.
- [61] Scichilone N, Battaglia S, Sorino C, Paglino G, Martino L, Paterno A et al. Effects of extrafine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy* 2010; 65: 897-902.

- [62] Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J, Ibrahim I, Lipworth BJ. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. *Eur Respir J* 2014; 44: 1353-5.
- [63] in't Veen JC, Beekman AJ, Bel EH, Sterk PJ. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J Respir Critic Care Med* 2000; 161: 1902-6.
- [64] Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int* 2010; 59: 59-66.
- [65] Bellini F, Morandi L and Papi A. Small airways disease and asthma management: is there a connection? *BRN Rev* 2018; 4:16-33.
- [66] Contoli M, ousquet J, Fabbri LM, Magnussen H, Rabe KF, Siafakas NM, Hamid Q, Kraft M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy* 2010; 65:141-51.
- [67] Scichilone N, Battaglia S, Olivieri D, Bellia V. The role of small airways in monitoring response to asthma treatment: what is beyond FEV1? *Allergy* 2009; 64: 1563-9.

Con el patrocinio de

