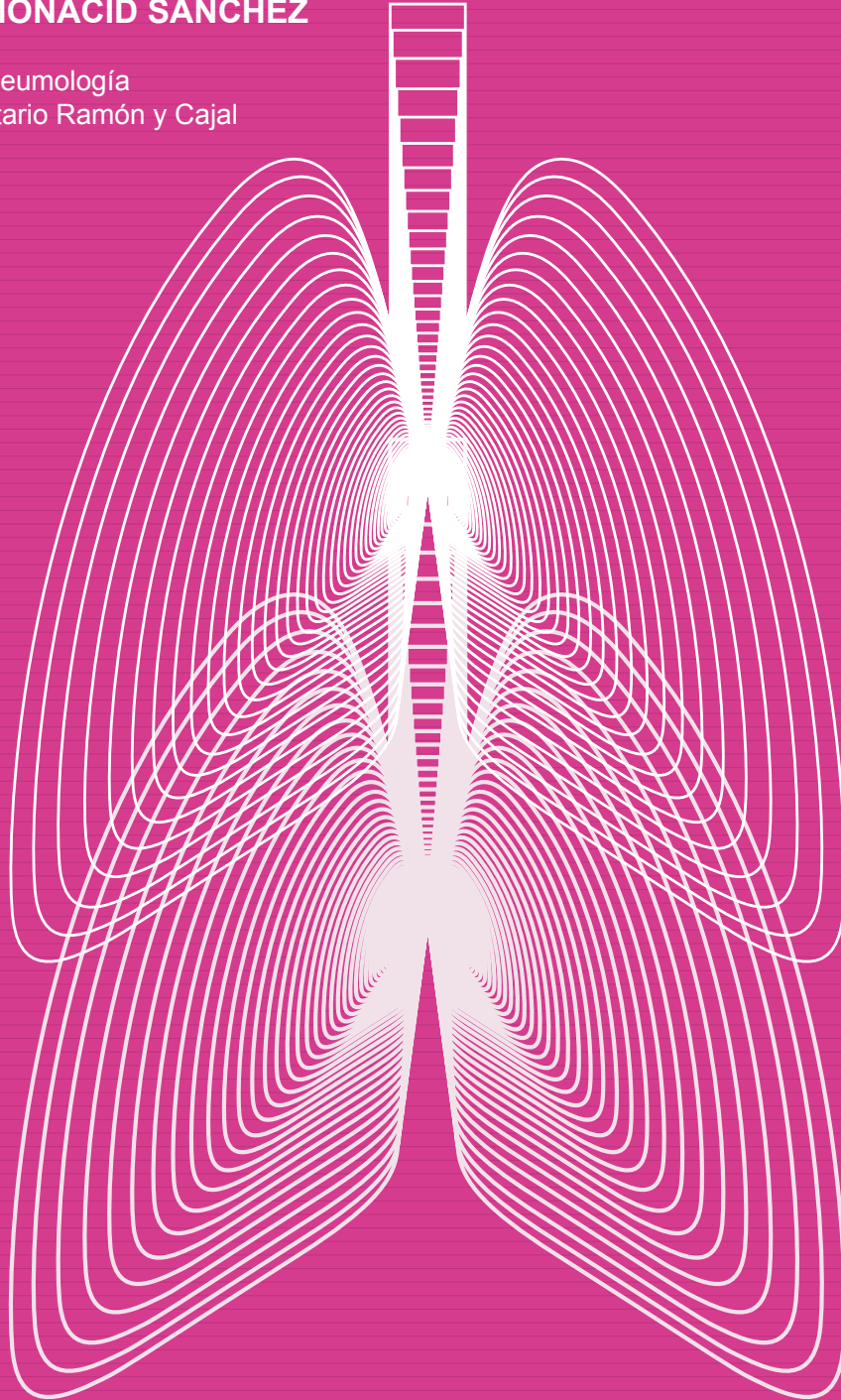


PAPEL DE LA VÍA AÉREA PEQUEÑA EN EL ASMA. NUEVAS APORTACIONES.

AUTOR:

CARLOS ALMONACID SÁNCHEZ

Especialista en Neumología
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Madrid



 **Chiesi**

People and ideas for innovation in healthcare



Dr. Carlos Almonacid Sánchez

Especialista en Neumología.
Hospital Universitario Ramon y Cajal. Madrid.

Introducción

Las vías aéreas pequeñas (VAP) se definen como aquellas que tienen un diámetro menor de 2 mm. La VAP incluye la zona conductora de las vías respiratorias pequeñas y la zona acinar (los bronquiolos terminales, los respiratorios y los conductos alveolares).

En condiciones normales la contribución de la VAP a la resistencia de la vía aérea es pequeña, denominándose zona silente. Sin embargo, en condiciones patológicas como en el asma, la VAP podría ser responsables del 50-90 % de la resistencia total al flujo aéreo, existiendo numerosas evidencias que relacionan esta afectación de la VAP con los síntomas y mal control del asma.¹

Los métodos convencionales, basados en la espirometría, que evalúan la función de las vías respiratorias, tales como el volumen respiratorio forzado durante el primer segundo (FEV₁) y el flujo espiratorio máximo (PEF), están influenciados por el grado de resistencia de las vías respiratorias, que se debe en gran medida a las vías aéreas más grandes y proximales. Estos parámetros no son de utilidad en el estudio de la VAP, lo que dificulta su estudio en la práctica clínica convencional. Se han desarrollado nuevas técnicas para el estudio de la VAP, tanto de función pulmonar como de imagen, pero su complejidad y poca difusión, dificulta su implantación en la práctica clínica habitual.

En la actualidad disponemos de evidencias de que la enfermedad de la VAP (EVAP) contribuye significativamente en la clínica del asma², relacionándose con la existencia de síntomas³⁻⁴, número de exacerbaciones⁵ y con la puntuación del ACT (prueba de control del asma) incluso en pacientes con asma leve⁶. Se han desarrollado nuevos fármacos con partículas ultrafinas (< 2 µm) que permiten alcanzar la VAP y han demostrado mejorar los resultados en la EVAP. Estas nuevas formulaciones también han demostrado su eficacia frente al uso de la terapia clásica en el asma en general, disminuyendo la resistencia de la VAP y mejorando la puntuación en el ACT⁷.

Técnicas utilizadas para medir la afectación de la pequeña vía aérea

Espirometría

El valor de la espirometría es muy limitado para el estudio de la EVAP⁸ dado que fundamentalmente lo que detecta es la obstrucción de las vías aéreas más grandes. Esto no quiere decir que sea una herramienta de medición totalmente inútil para el estudio de la VAP, de hecho fue la primera herramienta que sirvió para el estudio de esta zona, aunque con grandes limitaciones. El cierre prematuro de las vías respiratorias impide el vaciamiento completo del pulmón, lo que implica que el aire se quede atrapado dentro del pulmón, dando como resultado lo que en términos fisiopatológi-

cos conocemos como atrapamiento aéreo e hiperinsuflación pulmonar. La capacidad vital forzada (FVC) es un marcador indirecto, valores reducidos pueden hacernos sospechar de la presencia de EVAP.⁹ La diferencia entre la capacidad vital lenta (SVC) y FVC también se ha utilizado como un marcador indirecto de aire atrapado, ya que en condiciones normales la SVC debe ser igual a la FVC si no existe obstrucción al flujo aéreo.

En los pacientes con patología obstructiva, aumentan las resistencias y el aire queda atrapado, siendo la FVC siempre menor que la SVC. Finalmente, los valores más bajos de los flujos espiratorios forzados (FEF) del 25 al 75%, del 50% o del 75% (FEF25-75%, FEF50%, FEF75%) también sugieren la presencia de obstrucción de la VAP. Sin embargo, estos parámetros pueden reflejar simplemente la heterogeneidad del flujo de aire, y por lo tanto necesitamos de otras pruebas de función pulmonar o de imagen que nos permitan confirmar la presencia de EVAP.⁹

Existe una correlación estadísticamente significativa entre la FVC y la RV / TLC (r 0,64; p < 0,0001), esto sugiere que la FVC podría tener alguna utilidad en la evaluación de la EVAP, especialmente porque la FVC puede ser fácilmente evaluada por los médicos de atención primaria, por lo que podría llevarse a cabo como una evaluación en serie para monitorizar la EVAP. De hecho, se considera que la FVC tiene alta reproducibilidad y baja variabilidad, correlacionándose bien con la obstrucción de las vías aéreas pequeñas, en contraste con FEF25-75%, que tiene baja reproducibilidad y está influenciada por la obstrucción de las vías aéreas grandes.¹⁰

Pletismografía

La pletismografía es otra herramienta que ha permitido avanzar el estudio de la VAP, siendo mucho más sensible para detectar la obstrucción de las vías aéreas pequeñas que las mediciones espirométricas. Valores elevados, superiores al 120% sobre el teórico, de la capacidad residual funcional (FRC), el volumen residual (RV) o la relación entre el RV y la capacidad pulmonar total (TLC) indican hiperinsuflación pulmonar, lo que sugiere de forma indirecta la presencia de EVAP. Algunos investigadores también han utilizado la capacidad

de cierre (CC) y el volumen de cierre (CV) para determinar la presencia de EVAP, indicada por un aumento de la relación CV/VC o CC/TLC.¹¹

Oscilometría de impulso

La medida de las resistencias de las vías aéreas mediante el uso de la oscilometría de impulsos (OI), que utiliza la presión aplicada a las vías respiratorias en un rango de frecuencias, constituye uno de los avances más importantes en el estudio de las VAP. El sistema consiste en un dispositivo similar a un altavoz acoplado a un neumotacógrafo, capaz de vibrar y generar impulsos. Se registra la presión y flujo generado en la boca ante cada frecuencia de vibración, lo que permite determinar la impedancia respiratoria (Z), que se define como la propiedad que tiene el sistema respiratorio para oponerse al paso de los impulsos de presión generados. La Z tiene dos componentes, la resistencia (R) y la reactancia (X).

La R corresponde a la presión generada por el dispositivo que se desplaza hacia las vías respiratorias, aportando información sobre las vías aéreas de conducción. La resistencia generada por la OI se mide a distintas frecuencias de vibración. En situación de normalidad la resistencia no se encuentra elevada, ni varía en función de la frecuencia de vibración. Cuando existe una obstrucción, la R está aumentada y suele medirse a 5 Hz (R_5), representando la resistencia total (central y periférica) de las vías respiratorias, y a 20 Hz (R_{20}), que corresponde a la resistencia de la vía aérea proximal. En la obstrucción periférica estará elevada R_5 pero no R_{20} , a mayores diferencias entre estos dos valores (R_5-R_{20}) se sospechará de la presencia de EVAP (**Figura 1**).

La X habitualmente se mide a una frecuencia de vibración de 5 Hz (X_5) y representa las propiedades elásticas del pulmón. La X_5 dependerá de la elasticidad del pulmón, del tórax y de las dimensiones de las vías aéreas ventiladas, por lo que constituye un indicador indirecto de obstrucción de las pequeñas vías aéreas. En la EVAP empeora la X , haciéndose más negativa la X_5 . En el estudio de la X también se estudia el área de reactancia (AX) y la frecuencia resonante (F_{res}). Ambos tienden a aumentar cuando existe obstrucción y disminuyen en respuesta a la broncodilatación.¹²

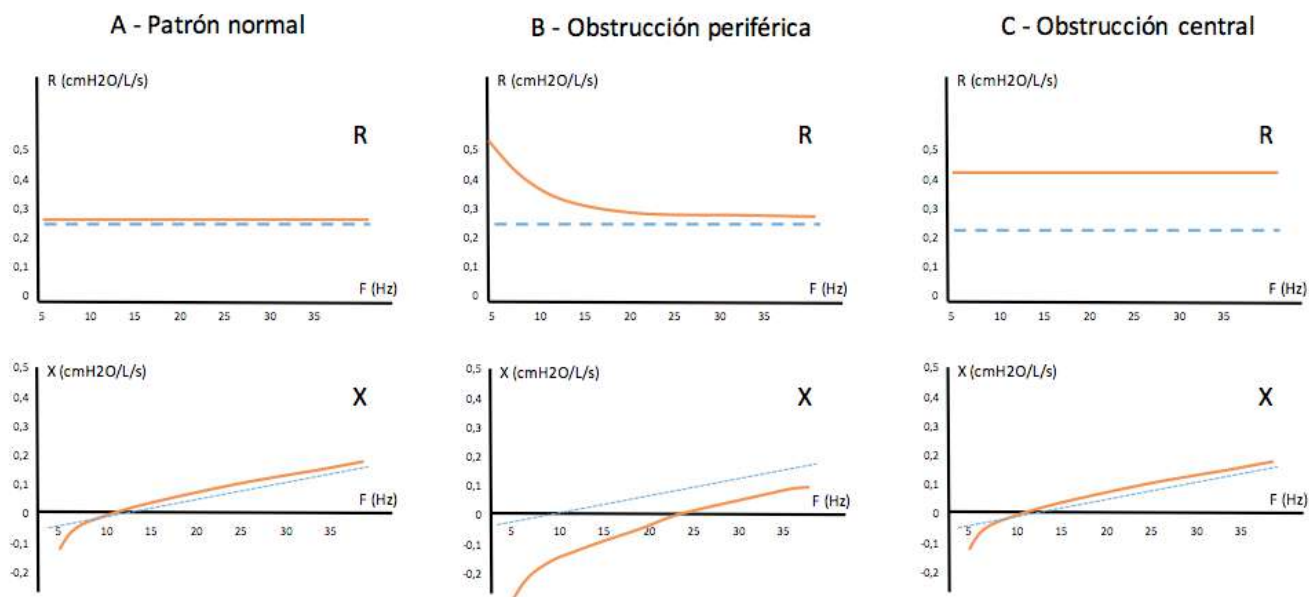


Figura 1. Oscilometría de impulso. A) Muestra los resultados de las mediciones en una persona sana, R5 y R20, X5 y Fres normales. B) Persona con obstrucción periférica de las PVA. R5 aumentada y R20 normal, X5 anormal y Fres aumentada. C) Persona con obstrucción central, R5 y R20 aumentados, X5 y Fres normales. R: resistencia. X: reactancia. X5: reactancia a 5 Hz. Fres: frecuencia de resonancia.¹³

Álvarez Puebla MJ et al.¹³

Lavado de nitrógeno por respiración única o múltiple

El lavado de nitrógeno por respiración única es uno de los procedimientos más clásicos para el estudio de las VAP. En esta técnica el paciente realiza una inspiración única de oxígeno puro hasta capacidad pulmonar total y posteriormente la espira lentamente. La gráfica resultante de las mediciones de la concentración del nitrógeno exhalado consta de cinco fases:

a) Fase I, que representa el espacio muerto anatómico; b) fase II, transición desde el espacio muerto al gas alveolar; c) fase III, representada por una meseta levemente inclinada hacia arriba, en la que las vías aéreas bien ventiladas se vacían antes que las mal ventiladas; d) fase IV, representando el cierre de la vía aérea, pudiendo en esta fase medir el volumen de cierre (CV) y la capacidad de cierre (CC); y finalmente la fase V, que corresponde el final de la exhalación a volumen residual. Cuando existe EVAP, se suele apreciar un incremento del volumen de cierre, con disminución de la fase III y alargamiento de la fase IV.

Algunos estudios también han demostrado la utilidad del volumen de cierre (CV) y de la capacidad de cierre (CC) como indicadores de afectación de la VAP (Figura 2).¹³⁻¹⁴

El lavado de nitrógeno por respiración múltiple también se ha utilizado para el estudio de la VAP. Se ha utilizado para ello el índice de heterogeneidad de la ventilación conductiva (Scond) y el índice de heterogeneidad de la ventilación acinar (Sacin). Los valores más altos de Sacin indican la heterogeneidad de la ventilación acinar distal sugestiva de EVAP, y permite identificar a asmáticos que responden mejor a los CI de partícula extrafina. La EVAP también puede contribuir a valores elevados de Scond.¹⁵⁻¹⁶

Fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) medida mediante quimioluminiscencia

La concentración alveolar de NO (Calv,NO) puede ser un indicador de inflamación y se relaciona con la función de las VAP de los pacientes con asma. Se ha relacionado a su vez con valores elevados de Sacin y con la pendiente de la fase III de lavado de nitrógeno en pacientes con asma grave.¹⁷

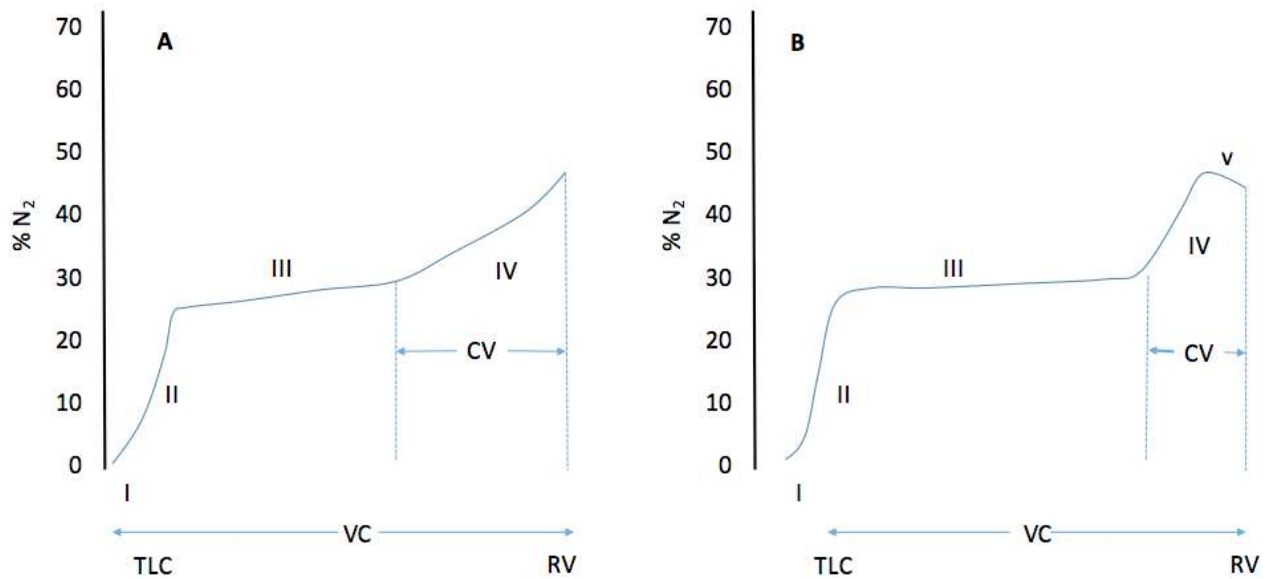


Figura 2. Representación esquemática de una curva de lavado de nitrógeno en un sujeto con patología en la VAP (A) frente a un sujeto sano (B). En el apartado A se aprecia un incremento de la pendiente de la fase III y un mayor volumen de cierre (CV). TLC: capacidad pulmonar total. RV: volumen residual. VC: capacidad vital.¹³

Álvarez Puebla MJ et al.¹³

Tomografía computerizada de alta resolución

La tomografía computerizada (TC) aporta un gran detalle anatómico, que en muchas ocasiones puede ser superponible a la valoración patológica. Es de gran ayuda para cuantificar el atrapamiento aéreo, gracias a la mejoría de la tecnología de la TC y al desarrollo de nuevos algoritmos que permiten cuantificar de forma automática el grosor de la pared de las vías aéreas y el área de su luz.¹⁸

En la TC de alta resolución (TCAR) no es posible visualizar los acinos de forma individual, sin embargo, el aire que queda atrapado sí que se puede cuantificar, realizando estudios en inspiración y espiración forzada, siendo también de utilidad para el estudio de la EVAP. Sobre la base de los hallazgos de la TCAR, las enfermedades de la VAP se dividen en dos grandes grupos:

- las que presentan signos morfológicos directos de afectación bronquiolar (engrosamiento de la pared, dilatación de la luz y relleno de la luz del bronquiolo por moco o material infectado)
- las que presentan signos indirectos de afecta-

ción bronquiolar (atrapamiento aéreo y patrón en mosaico).¹⁹

Los estudios mediante TC han mostrado una relación entre los síntomas clínicos, el engrosamiento de la pared de la vía aérea y el grado de obstrucción al flujo aéreo.

En los pacientes con asma grave, mediante el uso de análisis cuantitativos tridimensionales con TC, se demuestra una buena correlación entre el grosor de la pared de la vía aérea y el grosor del epitelio valorado mediante biopsias endobronquiales.²⁰

Prevalencia de enfermedad

Uno de los principales problemas a los que nos enfrentamos es a la variabilidad de los estudios analizados, cada uno con metodología diferente, tanto en la selección de los participantes como en el uso de los dispositivos empleados para estudiar la EVAP. Ningún estudio compara todas las técnicas potencialmente útiles para estudiar la EVAP y las compara entre sí, para poder saber la sensibilidad y especificidad de cada prueba. Además, no disponemos de una prueba oro que nos permita

hacer esta comparativa individualmente con cada herramienta de medición, lo que simplificaría el trabajo. Esta es la principal causa por la que no podemos conocer con exactitud la prevalencia de la enfermedad, dado que varía según la técnica utilizada para su medición.

Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática que analiza la prevalencia de la EVAP en función de la técnica utilizada para su diagnóstico. En los estudios que utilizan una combinación de espirometría y pletismografía la prevalencia de la EVAP en asmáticos varía del 20 al 58%, en los que utilizan el lavado con nitrógeno los resultados van del 46 al 74% y en los que utilizan la OI del 33 al 70%. Sólo seleccionan un estudio que utiliza la TCAR para el diagnóstico de EVAP, encontrando una prevalencia de EVAP en un 56%.²¹ Esta gran variabilidad, incluso utilizando las mismas técnicas de diagnóstico pueden deberse en parte a dos circunstancias:

a) a la heterogeneidad de la muestra de asmáticos seleccionada en los diferentes estudios.

b) a los puntos de corte seleccionados de forma arbitraria en cada estudio para determinar la frontera para considerar la existencia de EVAP.

Estamos pendientes de la publicación de los resultados del estudio ATLANTIS (AssessmenT of small Airways involvemeNT In aSthma) que aumentará aún más nuestro conocimiento sobre la prevalencia de las pequeñas vías respiratorias en el asma.²²

Repercusión clínica

Existen numerosas evidencias que relacionan la EVAP con un aumento del número de síntomas, grado de disnea y peor control del asma²⁻⁶.

El uso de nuevas formulaciones de partícula extrafina ha demostrado ventajas frente a las más antiguas de mayor tamaño, habiendo demostrado un beneficio en el control del asma, en la calidad de vida, y donde la dosis de corticoide inhalado (CI) puede reducirse significativamente con partículas pequeñas y lograr al menos el mismo efecto que con el uso de partículas más grandes.²³⁻²⁴

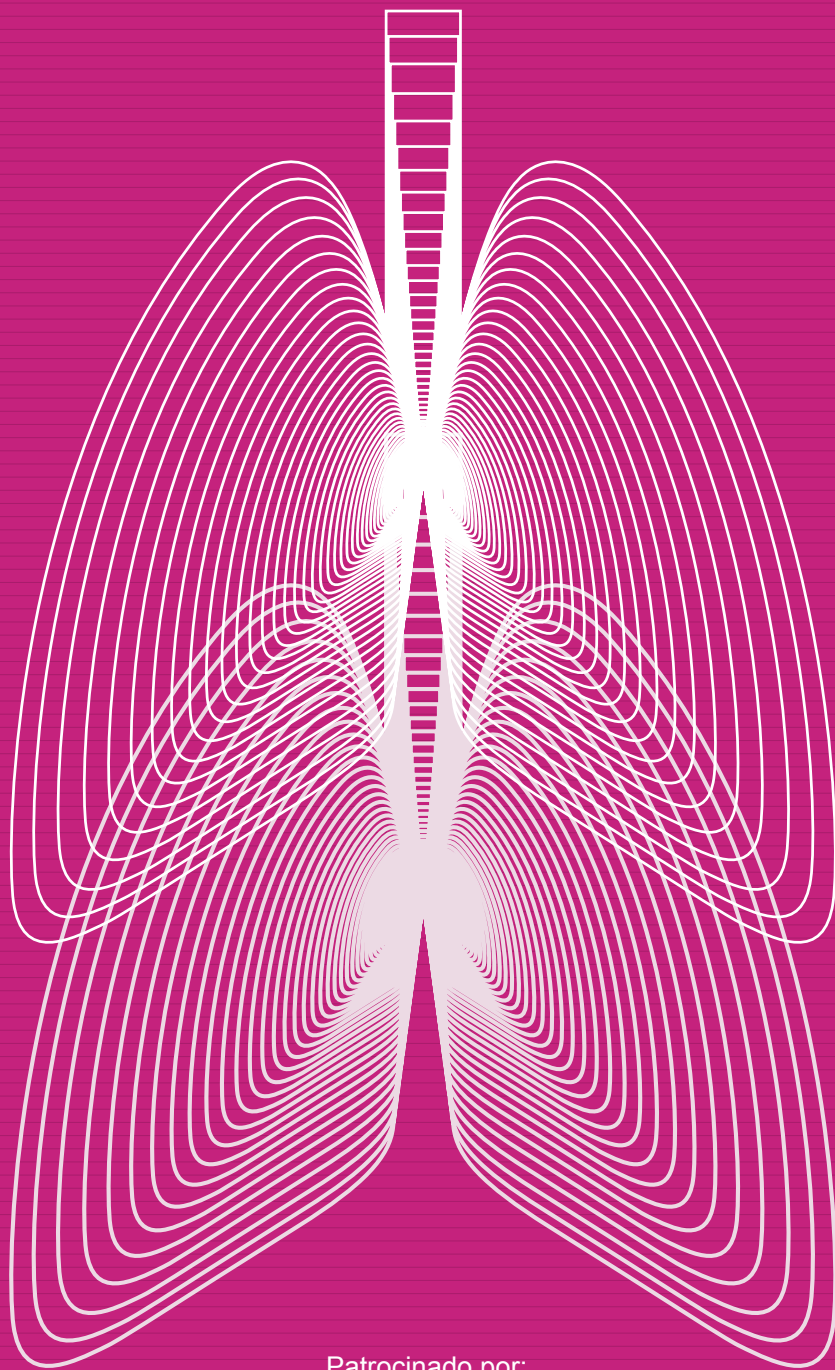
Varios estudios han demostrado que la inflamación de las VAP se relaciona con el grado de síntomas³, y que las alteraciones funcionales secundarias a esta inflamación, además de con los síntomas, se relacionan con el control de la enfermedad.²⁵ A su vez, otros estudios muestran que el uso de CI de partículas extrafinas mejoran los síntomas en comparación con los CI de partícula estándar, lo que sugiere que dicho efecto puede deberse, al menos en parte, a la reducción de la inflamación en las VAP.²⁶ Es probable, por lo tanto, que el impacto clínico de la EVAP se deba a una mezcla de inflamación y cambios funcionales dentro de las vías aéreas pequeñas.

Conclusiones

- Los estudios realizados utilizando diferentes técnicas para evaluar la EVAP indican que su prevalencia es muy elevada, con independencia del grado de gravedad del asma, pudiendo afectar incluso a los pacientes con la enfermedad más leve.
- Dada su localización anatómica, la exploración funcional y de la inflamación de esta zona es compleja, lo que dificulta su evaluación, quedando restringida a laboratorios de función pulmonar de alto nivel.
- No obstante, dado su impacto clínico, la presencia de EVAP no debe ser subestimada como parte del manejo de pacientes con asma y debemos seguir trabajando en técnicas que simplifiquen la evaluación de la VAP.

Bibliografía

1. Contoli M, Santus P, Papi A. Small airway disease in asthma: pathophysiological and diagnostic considerations. *Curr Opin Pulm Med.* enero de 2015;21(1):68-73.
2. Usmani OS, Barnes PJ. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med.* marzo de 2012;44(2):146-56.
3. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* noviembre de 1996;154(5):1505-10.
4. 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(2):120-6.
5. van'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 Crit Care Med.* junio de 2000;161(6):1902-6.
6. Scichilone N, Battaglia S, Taormina S, Modica V, Pozzeco E, Bellia V. Alveolar nitric oxide and asthma control in mild untreated asthma. *J Allergy Clin Immunol.* junio de 2013;131(6):1513-7.
7. Usmani OS. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. *Curr Opin Pulm Med.* enero de 2015;21(1):55-67.
8. van den Berge M, ten Hacken NHT, Cohen J, Douma WR, Postma DS. Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. *Chest.* febrero de 2011;139(2):412-23.
9. B. Lipworth, A. Manoharan, W. Anderson. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir. Med.* 2 (2014) 497-506.
10. Vempilly, Lung volume abnormalities and its correlation to spirometric and demographic variables in adult asthma. *J. Asthma* 50 (2013) 600-605.
11. M. Contoli, M. Kraft, Q. Hamid, J. Bousquet, K.F. Rabe, L.M. Fabbri, et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin. Exp. Allergy* 42 (2012) 1150-1160.
12. M.D. Goldman, C. Saadeh, D. Ross. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 148 (2005): 179-194.
13. Álvarez Puebla MJ, García Río F. Physiology and pathophysiology of the distal airways in asthma. *Arch Bronconeumol.* abril de 2011;47 Suppl 2:10-6.
14. Jophannes C, Beekman AJ, Bel E, Sterk PF. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1902-1906.
15. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. Nonreversible conductive airway ventilation heterogeneity in mild asthma. *J Appl Physiol.* 2003;94:1380-6.
16. Boeck L, Gensmer A, Nyilas S, Stieltjes B, Re TJ, Tamm M, et al. Single-Breath Washout Tests to Assess Small Airway Disease in COPD. *Chest.* noviembre de 2016;150(5):1091-100.
17. 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.
18. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest.* 2009;136:1521-8.
19. Franquet T. Imaging techniques in the examination of the distal airways: asthma and COPD. *Arch Bronconeumol.* abril de 2011;47 Suppl 2:20-6.
20. Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D, et al. Airway remodeling measured by multidetector CT is increased in severe asthma and correlates with pathology. *Chest.* 2008; 134:1183-91.
21. 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.* julio de 2016;116:19-27.
22. Postma DS, Brightling C, Fabbri L, Molen T van der, Nicolini G, Papi A, et al. Unmet needs for the assessment of small airways dysfunction in asthma: introduction to the ATLANTIS study. *European Respiratory Journal.* 1 de junio de 2015;45(6):1534-8.
23. Barnes N, Price D, Colice G, Chisholm A, Dorinsky P, Hillyer EV, et al. Asthma control with extrafine-particle hydrofluoroalkane-beclometasone vs. large-particle chlorofluorocarbon-beclometasone: a real-world observational study. *Clin Exp Allergy.* noviembre de 2011;41(11):1521-32.
24. Allegra L, Cremonesi G, Girbino G, Ingrassia E, Marsico S, Nicolini G, et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med.* febrero de 2012;106(2):205-14.
25. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J, Ibrahim I, Lipworth BJ. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. *Eur Respir J.* noviembre de 2014;44(5):1353-5.
26. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int.* marzo de 2010;59(1):59-66.



Patrocinado por:



People and ideas for innovation in healthcare