

# Vía aérea pequeña, asma y EPOC

Conceptos, diagnóstico y tratamiento

Auspiciado por:



En colaboración con: [farmacosalud.com](http://farmacosalud.com)

Con el patrocinio de:  **Chiesi**

**VÍA AÉREA PEQUEÑA:  
CONCEPTO**

**Dra. Carolina Cisneros**

Servicio de Neumología.  
Hospital Universitario de La Princesa,  
Madrid.

**VÍA AÉREA PEQUEÑA  
Y ASMA**

**Dr. Manuel Rial**

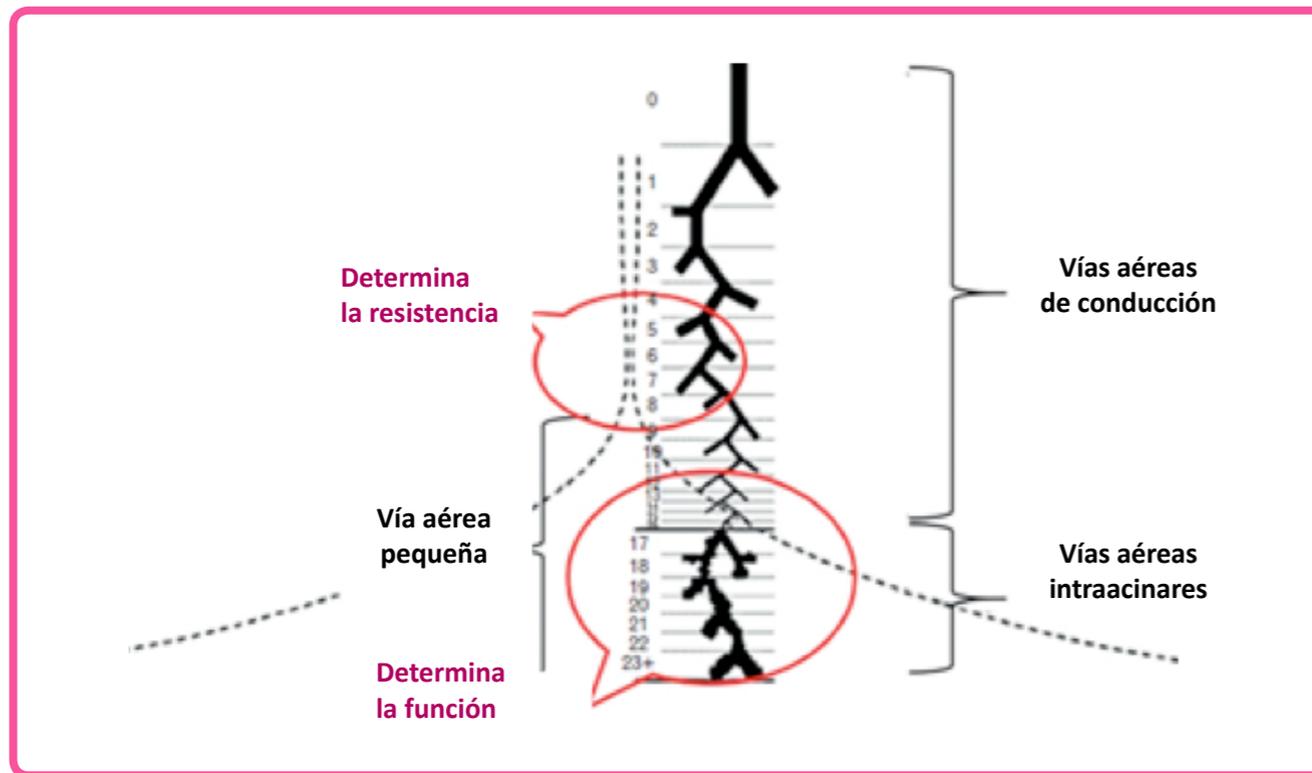
Servicio de Alergología.  
Complejo Hospitalario Universitario,  
A Coruña.

**VÍA AÉREA  
PEQUEÑA Y EPOC**

**Dra. Myriam Calle**

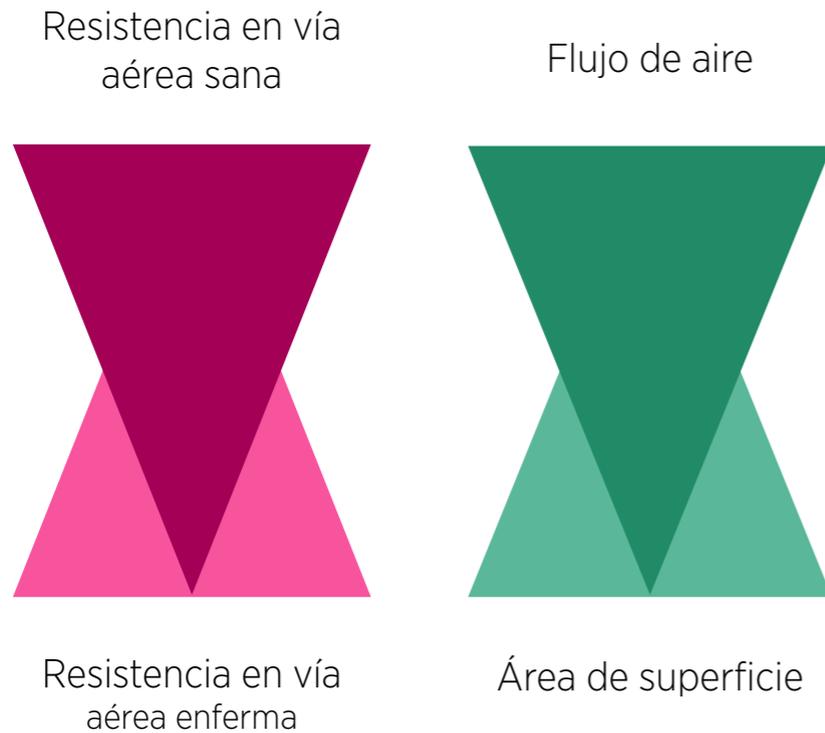
Servicio de Neumología.  
Hospital Clínico San Carlos,  
Madrid.

## Concepto y definición



- ➔ Bronquios < 2 mm Ø.
- ➔ Localizadas entre 7 - 8ª generación.
- ➔ Suponen el 98% del área de la superficie bronquial total.

## Concepto y definición



El diámetro acumulado de las vías respiratorias aumenta exponencialmente en las vías respiratorias pequeñas periféricas a partir de la generación 8.

Denominada “*quiet zone* (zona silente)” supone < 10% de la resistencia total de la vía aérea y el 98,9% del volumen total.

## Fisiopatología

- Aunque las vías aéreas centrales representan menos del 10% del volumen, son responsables del 90% de la resistencia.
- Pequeños cambios en el calibre de las vías respiratorias tienen un gran impacto en la resistencia de las mismas (descenso del PEF y FEV<sub>1</sub>).

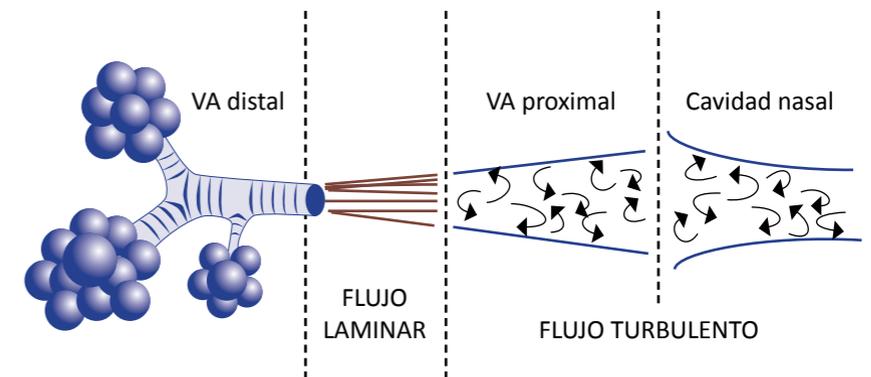
- Al no poseer cartílago, tienen mayor colapsabilidad bajo presión.
- La obstrucción en las vías pequeñas produce el cierre prematuro de las vías aéreas, atrapamiento aéreo, heterogeneidad regional y dependencia exagerada del volumen de la limitación al flujo aéreo.

## Fisiopatología

A diferencia de las vías aéreas centrales, no poseen glándulas mucosas y están revestidas por surfactante.

En las vías respiratorias pequeñas el flujo es laminar y no depende de la densidad del aire.

La resistencia al flujo de aire en las vías respiratorias pequeñas normales es baja pero aumenta significativamente en la enfermedad.



## Fisiopatología

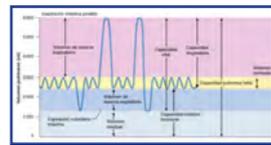
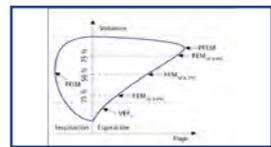
La obstrucción de las vías respiratorias pequeñas se produce por: oclusión luminal por moco, reducción del diámetro por infiltrados inflamatorios, hipertrofia del músculo liso o engrosamiento de la pared. Además, la pérdida de los soportes estructurales de las vías respiratorias puede aumentar la colapsabilidad de las vías respiratorias.



Se ha comprobado la presencia de infiltración celular en pared bronquial, alveolo y espacio perivascular, que produce fenómenos de remodelación.

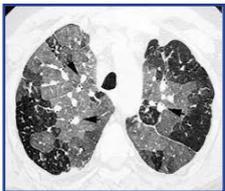
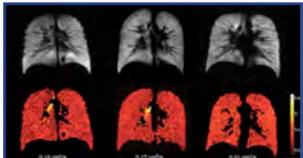
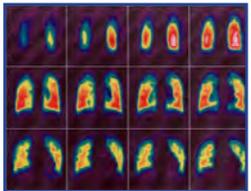
La inflamación puede ser incluso mayor en las vías respiratorias periféricas en comparación con las centrales.

## Técnicas fisiológicas para su evaluación



	Mediciones	Pros	Contras
<b>Espirometría de la función pulmonar</b>	FEV <sub>1</sub> , FEF <sub>25,75</sub> , FEV <sub>1</sub> /FVC, FEV <sub>3</sub> /FVC, FEV/SVC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampliamente disponible</li> <li>• Reproducible</li> <li>• Criterios estandarizados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relativamente insensible a la enfermedad temprana y a los cambios sutiles. Depende del esfuerzo. No es específica para cambios de las vías respiratorias pequeñas</li> </ul>
<b>Pletismografía</b>	RV, RV/TLC, Resistencia de las vías respiratorias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampliamente disponible, reproducible y relativamente fácil de realizar. Sensible al cambio temprano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No es específica para las enfermedades de las vías respiratorias pequeñas. Depende del esfuerzo. Relativamente larga</li> </ul>
<b>Oscilometría de impulsos</b>	Z, R <sub>rs</sub> , X <sub>rs</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No invasiva y fácil de realizar. Independiente de esfuerzo. Reproducible. Análisis intrarrespiratorio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipo no disponible ampliamente. Interferencia de la deglución y de artefactos de la vía respiratoria superior</li> </ul>
<b>Lavado de gas inerte</b>	Capacidad de cierre y volumen de cierre. Pendiente de la fase III: S <sub>III</sub> , S <sub>acin</sub> , S <sub>cond</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensible al cambio temprano. Puede distinguir entre enfermedad de las vías respiratorias distales y proximales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difícil de realizar, requiere equipo especializado. Está limitada a entornos de investigación</li> </ul>
<b>Óxido nítrico expirado</b>	FE <sub>NO</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fácil y rápido de realizar. Analizadores portátiles disponibles. Sensibles a los cambios con el tratamiento del asma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Función poco clara en la EPOC. Le afecta la condición de fumador</li> </ul>

## Técnicas de imagen para su evaluación

	Mediciones	Pros	Contras
 <p>Tomografía computarizada de alta resolución</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación de los cambios en las vías respiratorias</li> <li>Evaluación del atrapamiento de gas (<math>MLD_{E/L}</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ampliamente disponible</li> <li>Rápido y fácil de realizar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No es posible visualizar las vías respiratorias pequeñas</li> <li>Se puede requerir <i>software</i> especializado</li> <li>Sin medicaciones estandarizadas</li> <li>Dosis de radiación</li> </ul>
 <p>Imágenes de resonancia magnética hiperpolarizadas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coefficiente de difusión aparente</li> <li>Defectos regionales de ventilación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permite evaluar la heterogeneidad de distribución de la enfermedad</li> <li>Sin dosis de radiación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Costoso</li> <li>Limitado a aplicaciones de investigación</li> </ul>
 <p>Medicina nuclear (escintigrafía, SPECT y PET)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ventilación</li> <li>Receptor o medicamento inhalado</li> <li>Distribución</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permite evaluar la heterogeneidad de distribución</li> <li>Puede ayudar a dirigir los medicamentos al sitio del pulmón</li> <li>Puede adaptarse para estudiar medicamentos o receptores individuales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis de radiación</li> <li>Dificultad para identificar vías respiratorias pequeñas</li> <li>Algunos isótopos pueden ser costosos</li> <li>SPECT y PET aún no están disponibles de manera generalizada</li> </ul>

## Afectación de la vía aérea pequeña

Es importante estudiar la afectación de la VAP porque su disfunción conlleva un peor control del asma y dosis más altas de corticosteroides inhalados.

### Predictores de afectación VAP:

- Edad avanzada
- Sobrepeso
- Broncoespasmo inducido por ejercicio
- Tabaquismo
- Crisis nocturnas

Variables	OR	95% CI	P value
Edad, ≥ 50 años	3.19	2.10, 4.88	<0.0001
Sexo, mujer	1.84	1.23, 2.78	0.0031
Sobrepeso, BMI > 25 Kg/m <sup>2</sup>	4.07	2.57, 6.54	<0.0001
Fumador/Ex-fumador	4.80	2.89, 8.29	<0.0001
Presencia de atopia	0.61	0.40, 0.93	0.0217
Recuento eosinófilos > 300 mm <sup>3</sup>	2.63	1.62, 4.28	<0.0001
FeNO > 25 ppb	2.94	1.93, 4.50	<0.0001
Duración del asma > 15.0 years	1.59	1.05, 2.42	0.0273
FEV <sub>1</sub> < 80%	3.64	2.12, 6.54	<0.0001
FEV <sub>1</sub> /FVC < 70%	1.76	1.12, 2.82	<0.0139
FEF <sub>25-75</sub> < 60%	3.35	2.12, 5.31	<0.0001
Control del asma (UP y PC versus WP)	9.25	5.75, 15.19	<0.0001
Exacerbaciones de asma	6.32	3.88, 10.65	<0.0001
Visita en sala de emergencias	6.19	3.59, 27.80	<0.0001
Hospitalización	7.19	4.11, 24.32	0.0003
Despertares nocturnos por asma	8.24	5.09, 13.74	<0.0001
Síntomas de asma inducidos por ejercicio	9.99	6.27, 16.31	<0.0001
Dosis alta de ICS	4.45	0.78, 83.63	0.1644
Uso ultrafinas ICS	0.13	0.08, 0.20	<0.0001
Uso de antileucotrienos	3.60	1.84, 7.75	<0.0001

## Perfil clínico de sospecha de afectación de la vía aérea pequeña

La enfermedad de la vía aérea pequeña (EVAP) es muy común entre los asmáticos, independientemente de la gravedad de la obstrucción del flujo de aire y la gravedad de la enfermedad.

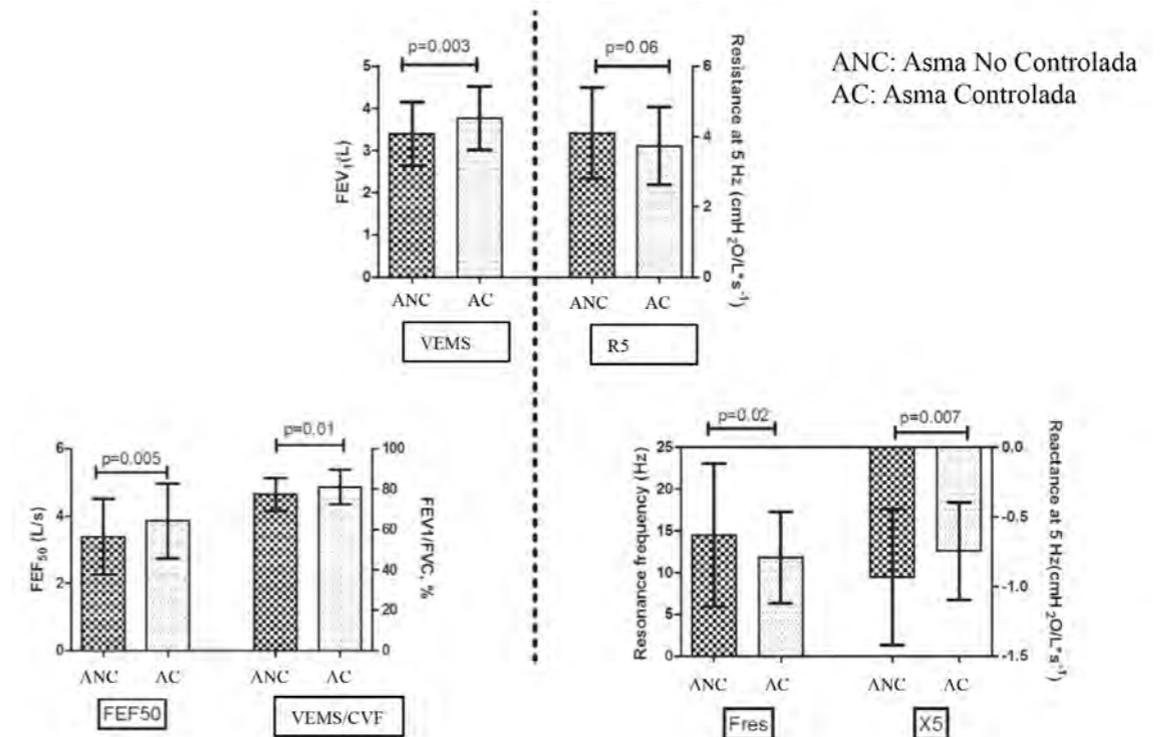
Los datos de los estudios farmacológicos parecen apoyar indirectamente la hipótesis de que las terapias dirigidas a las vías respiratorias distales pueden influir positivamente en el resultado clínico del asma, en particular entre los pacientes con una afectación más pronunciada de la VAP.

Sin embargo, muchos aspectos siguen sin estar claros, como los mecanismos por los cuales el deterioro de las vías aéreas pequeñas afectaría las características clínicas del asma.

<b>CLÍNICA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas persistentes diurnos y nocturnos ACQ &gt; 1,5 o ACT &lt;20</li> </ul>
<b>TRATAMIENTO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso regular de tratamiento de rescate en respuesta a estímulo broncoconstrictor</li> <li>• Necesidad de corticoides orales durante una infección viral</li> </ul>
<b>PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> &gt;80%</li> <li>• FEF 25-75% &lt;60%</li> </ul>

## Diagnóstico y control del asma

El control del asma se relaciona con las variables oscilométricas de las vías respiratorias periféricas. Esta relación es más favorable que con variables espirométricas, lo que sugiere un posible uso para identificar la afectación de la VAP en el asma.



## Una vía aérea, una enfermedad

Existe evidencia de que hay disfunción de las vías respiratorias periféricas en pacientes con rinitis alérgica, de una forma bastante similar a la que presentan los pacientes con asma.

Además, una gran proporción de la producción aumentada de óxido nítrico notificada en la rinitis alérgica, parece originarse en las vías respiratorias periféricas.

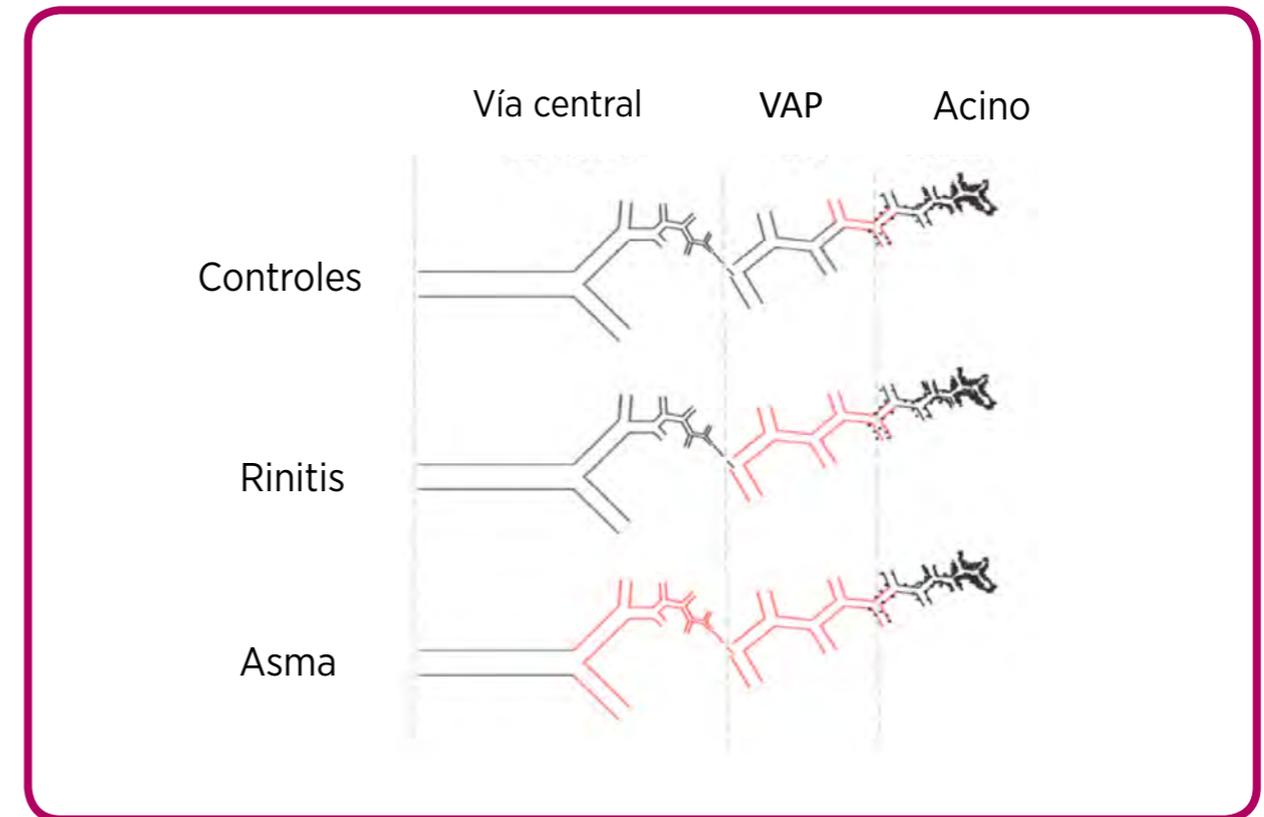


Imagen creada a partir de la referencia: Haccuria A, Van Muylem A, Malinovschi A, Doan V, Michils A. Small airways dysfunction: the link between allergic rhinitis and allergic asthma. Eur Respir J. 2018 Feb 21;51(2):1701749.

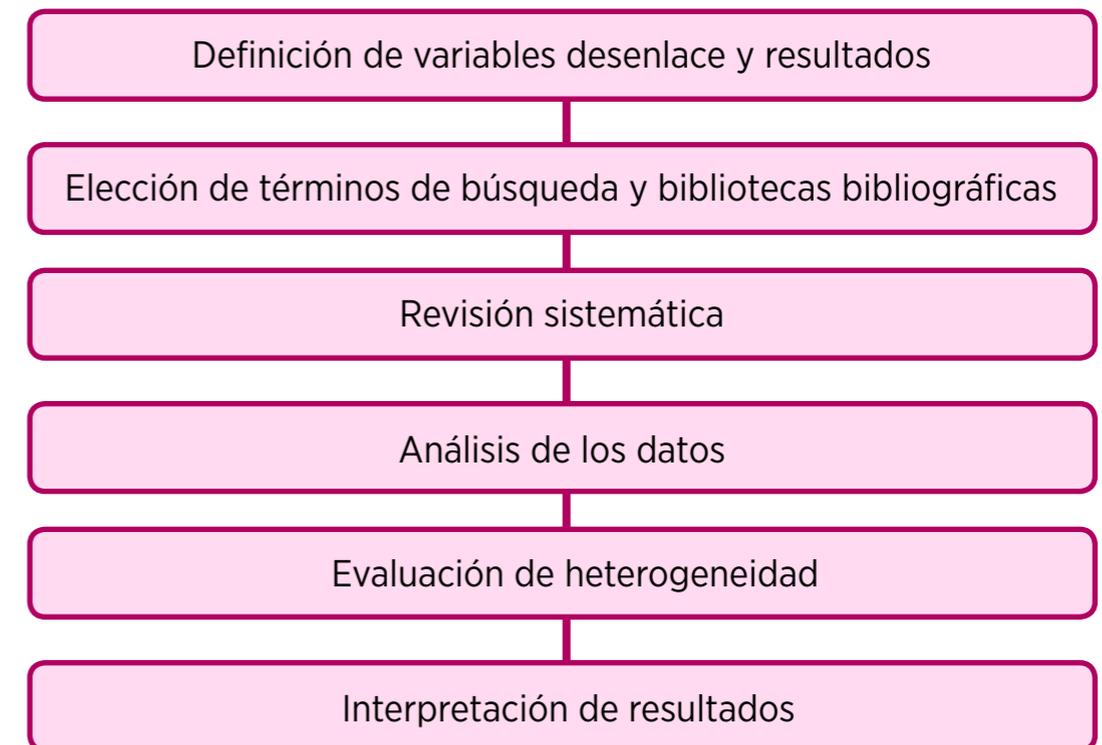
## Revisión sistemática: partículas extrafinas y control del asma

Siete estudios con 33.453 sujetos de entre 5 y 80 años.

Seis estudios utilizaron beclometasona dipropionato (BDP) extrafino y 1 estudio utilizó tanto BDP extrafino como ciclesonida extrafina como comparadores con corticoides inhalados (CI) de partículas finas.

Las probabilidades generales de lograr el control del asma fueron significativamente mayores para CI extrafinos en comparación con CI de partículas finas (odds-ratio, 1,34, IC del 95%, 1,22-1,46).

El metaanálisis demuestra que los CI extrafinos tienen probabilidades significativamente más altas de lograr el control del asma con tasas de exacerbación más bajas a dosis prescritas significativamente más bajas que los CI de partículas finas.



## Mayor gravedad, mayor afectación

La EVAP es una forma compleja del asma que se diagnostica mediante combinaciones de pruebas fisiológicas, como la espirometría, la pletismografía, oscilometría de impulsos y lavado de nitrógeno en respiración múltiple.

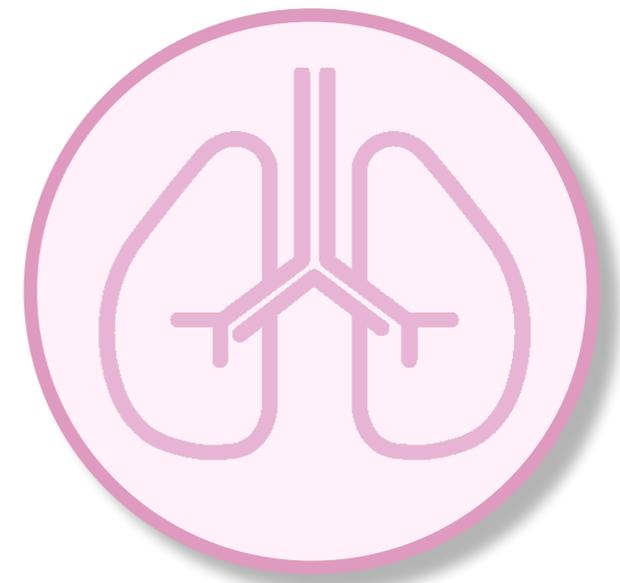
La EVAP está presente en pacientes con todos los grados de asma, pero es particularmente prevalente en la enfermedad grave.

	GINA1	GINA2	GINA3	GINA4	GINA5
	(n=135)	(n=85)	(n=207)	(n=300)	(n=46)
<b>Espirometría</b>					
FEF <sub>25-75</sub>	41%	43%	51%	55%	80%
FEF <sub>50</sub>	37%	49%	54%	55%	75%
Disminución en FVC	72%	68%	75%	73%	84%
<b>Pletismografía</b>					
Volumen residual/ Capacidad pulmonar total	14%	16%	19%	28%	31%
Capacidad residual funcional	16%	23%	19%	25%	27%
<b>Oscilometría</b>					
R5-R20	30%	40%	37%	51%	71%
AX	32%	34%	35%	49%	68%
X5	23%	32%	29%	33%	53%
<b>Lavado de Nitrógeno respiración múltiple</b>					
S <sub>cond</sub>	21%	20%	30%	33%	64%
S <sub>acin</sub>	12%	18%	19%	21%	41%

## VAP y asma grave



1. La disfunción de las vías respiratorias pequeñas traduce un aumento de los síntomas, mayor riesgo de exacerbaciones y mayor gravedad del asma.
2. Las vías respiratorias pequeñas están afectadas entre el 50-60% de las personas con asma persistente.
3. La disfunción de las vías respiratorias pequeñas, medida por FEF25-75, se correlacionó positivamente con la frecuencia de exacerbaciones tanto en adultos como en niños con asma propensa a exacerbaciones.
4. Concentraciones de NO alveolar son reproduciblemente más altas en el grupo de asma refractaria en comparación con el grupo de asma leve-moderada, lo que apoya la hipótesis de que el asma refractaria se asocia con inflamación pulmonar distal.
5. La inflamación en las vías respiratorias pequeñas periféricas juega un papel importante en el asma nocturna y en el empeoramiento de la función pulmonar durante la noche.



Vía aérea pequeña: concepto y definición  
Dra. Carolina Cisneros

Vía aérea pequeña y asma  
Dr. Manuel Rial

Vía aérea pequeña y EPOC  
Dra. Myriam Calle

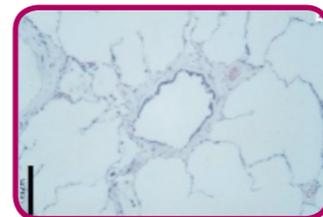
## Enfermedad de la vía aérea pequeña en los fumadores

La disminución en la velocidad del flujo de aire en las regiones periféricas del pulmón puede aumentar la exposición a partículas dentro del aire inspirado, incluyendo los componentes dañinos del humo del cigarrillo y la contaminación.

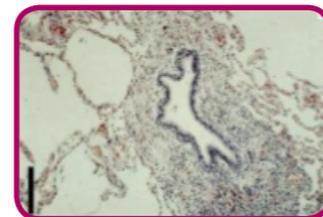


La enfermedad de la vía aérea pequeña está presente en todas las etapas de la EPOC, incluso en estadios iniciales, constituyendo un paso crucial que antecede al desarrollo de la EPOC en sujetos fumadores.

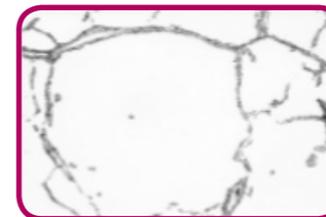
Un estudio que analizó muestras histológicas de un elevado número de sujetos y que evaluó el parénquima pulmonar por procedimientos de tomografía computarizada, demostró que la lesión de las vías aéreas pequeñas antecede al daño del parénquima pulmonar que caracteriza al enfisema pulmonar.



Normal



Bronqueolitis  
respiratoria



Enfisema

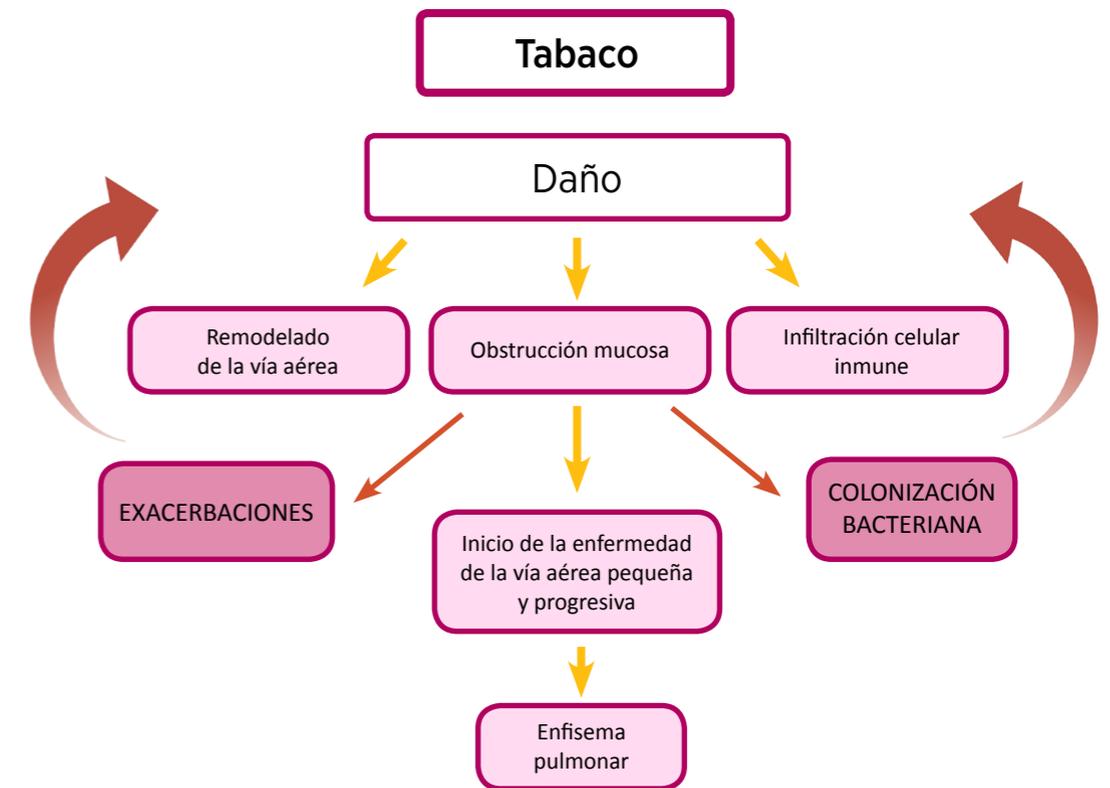
## Vía aérea pequeña en la patogénesis de la EPOC

La importancia de la vía aérea pequeña en la patogénesis de la EPOC ha sido referida desde hace años como fase inicial en el desarrollo de la EPOC. La inflamación de las vías aéreas pequeñas se considera determinante para el desarrollo y la gravedad de esta enfermedad.

En la EPOC, la inflamación persistente ocasiona la hipersecreción mucosa y fibrosis peribronquial, con remodelado del tejido de las vías respiratorias pequeñas, que constituye un importante mecanismo de progresión de la EPOC, que precede al enfisema.

Es cada vez más aceptado que el aumento de la resistencia en la vía aérea pequeña afecta con mayor intensidad a la limitación del flujo aéreo que la reducción de la elasticidad histológica causada por el enfisema. Estos cambios pueden conducir a un aumento de las exacerbaciones de la EPOC y la colonización bacteriana, que, a su vez, puede contribuir a la progresión de la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas y el desarrollo del enfisema.

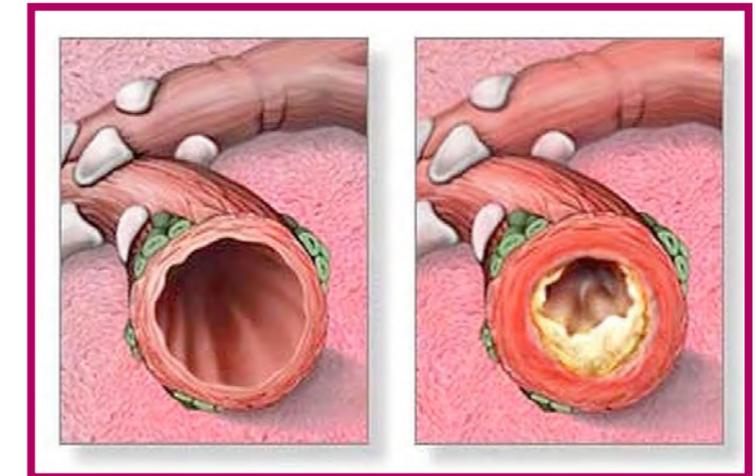
Es cada vez más aceptado que el aumento de la resistencia en la vía aérea pequeña afecta con mayor intensidad a la limitación del flujo aéreo que la reducción de la elasticidad histológica causada por el enfisema.



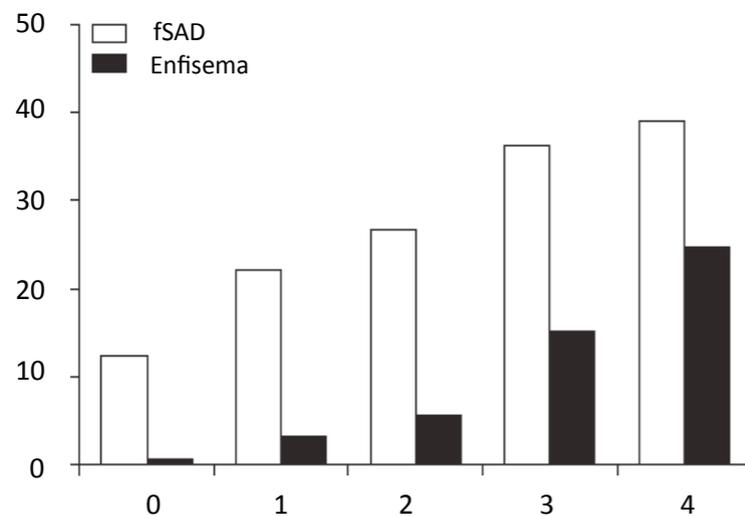
Algoritmo creado a partir de Barnes PJ. Pharmacol Rev. 2004;56:515-48.

## Resultado de las alteraciones estructurales por afectación de la vía aérea pequeña

- **Estrechamiento** marcado de la vía aérea pequeña: fundamental en obstrucción final.
- Incremento de la **respuesta contráctil** de la musculatura de la vía aérea pequeña.
- Tendencia al **colapso distal** por alteración del surfactante e inflamación.
- Pérdida de la **elasticidad pulmonar**.
- **Distribución heterogénea** de las alteraciones, fibrosis subepitelial en vías centrales y medianas, hipertrofia muscular en vía pequeña.



## Participación de la vía aérea pequeña en el desarrollo y gravedad de la EPOC



El atrapamiento aéreo en la EPOC puede deberse por afectación de vía aérea pequeña (fSAD) o por enfisema, y se puede evaluar gracias al análisis del porcentaje de vóxeles  $<-856$  HU durante la tomografía durante la espiración.

Como se muestra en la figura, la enfermedad de la vía aérea antecede al desarrollo de enfisema, como factor determinante de la hiperinsuflación.

Vía aérea pequeña: concepto y definición

Dra. Carolina Cisneros

Vía aérea pequeña y asma

Dr. Manuel Rial

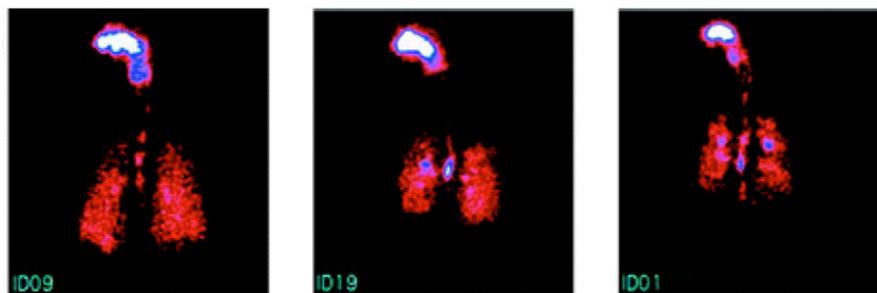
Vía aérea pequeña y EPOC

Dra. Myriam Calle

## Tratamiento de la vía aérea pequeña en la EPOC

El efecto de los fármacos sobre la vía aérea pequeña no siempre se alcanza.

El tamaño de la partícula del fármaco inhalado tiene una gran importancia para favorecer el acceso a la vía aérea pequeña, ya que se ha demostrado que el tamaño de partícula guarda relación con su depósito en el pulmón.



Sujeto sano

Sujeto asmático

Sujeto EPOC

Histograma después de la inhalación de 4 puff de propionato de beclometasona/formoterol (100/6  $\mu$ g HFA pMDI).

Estudios gammagráficos han demostrado que la combinación extrafina a dosis fijas del corticosteroide inhalado beclometasona y del agonista  $\beta$ 2 de acción prolongada formoterol consigue un depósito elevado y uniforme en las vías aéreas pequeñas en pacientes con EPOC.

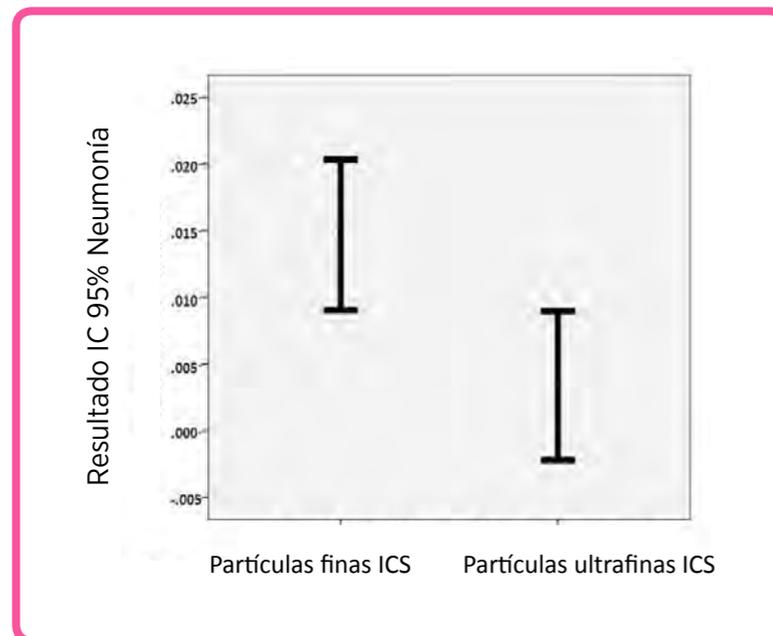
## Tratamiento de la vía aérea pequeña en la EPOC

	DEPÓSITO OROFARÍNGEO (%)	DEPÓSITO PULMONAR (%)
Inhalador de cartucho presurizado (pMDI) convencional	81	9
pMDI extrafino	58	31

Las formulaciones inhaladas con un tamaño de partícula convencional ( $> 2 \mu\text{m}$ ) apenas alcanzan la zona distal del pulmón. Por el contrario, las partículas extrafinas ( $< 2 \mu\text{m}$ ) hacen posible un depósito uniforme.

Diferentes estudios han constatado una disminución del atrapamiento aéreo, evaluado mediante tomografía computarizada de alta resolución, en pacientes que recibían dipropionato de beclometasona (BDP) extrafino en comparación con pacientes que recibían BDP no extrafino. También se ha descrito un mayor aumento de la capacidad vital forzada en pacientes que recibían la combinación extrafina de BDP/formoterol (F) frente a FP/salmeterol (S) no extrafina, debido al mejor depósito periférico de las partículas extrafinas que caracterizan la formulación DDP/F. Unos datos que reflejan una reducción del atrapamiento aéreo que parece indicar un depósito periférico más eficaz de las partículas extrafinas.

## Un menor riesgo asociado al uso del corticoide inhalado administrado en partículas extrafinas en la EPOC



Riesgo de neumonía según tamaño de partícula del corticoide inhalado en pacientes con EPOC.

La combinación extrafina ICS/LABA permite el mismo efecto terapéutico con menores dosis de fármacos, y una mejor relación beneficio/riesgo, según los resultados de un análisis retrospectivo de 23.013 pacientes con EPOC en el Reino Unido.

Vía aérea pequeña: concepto y definición

Dra. Carolina Cisneros

Vía aérea pequeña y asma

Dr. Manuel Rial

Vía aérea pequeña y EPOC

Dra. Myriam Calle

## Un menor riesgo asociado al uso del corticoide inhalado administrado en partículas extrafinas en la EPOC



En dicho estudio se constató que los pacientes tratados con corticoides inhalados administrados en partículas extrafinas (diámetro medio de 1,1  $\mu\text{m}$ ) tenían un menor riesgo de neumonía (OR 0,60, IC 95% 0,37-0,97;  $p = 0,011$ ) y de exacerbaciones (riesgo relativo [RR] 0,91, IC 95% 0,85-0,97;  $p = 0,001$ ), comparado con pacientes tratados con corticoides inhalados en partícula convencional, lo que sugiere que no solo la dosis, sino también el tamaño de la partícula y su distribución en las vías aéreas son importantes, y pueden influir en el riesgo de neumonía.