



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Fisiología y fisiopatología de la vía aérea pequeña en el asma

María J. Álvarez Puebla^{a,*} y Francisco García Río^b

^aServicio de Alergología, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, Navarra, España

^bServicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Asma
Vías aéreas pequeñas
Oscilación forzada
Óxido nítrico
Lavado nitrógeno

Las vías aéreas pequeñas (VAP) son aquellas que tienen un diámetro interno menor de 2 mm. Aunque en sujetos sanos su contribución a la resistencia total al flujo aéreo es discreta, en asmáticos podrían ser responsables del 50-90% de la resistencia total al flujo aéreo.

La reducción de los flujos mesoespiratorios e instantáneos ha constituido el principal instrumento para sospechar enfermedad de la VAP, aunque su notable variabilidad y la ausencia de un punto de corte suficientemente validado le resta aplicación clínica.

Los volúmenes pulmonares estáticos pueden aportar información indirecta sobre el estado de las vías aéreas más distales evidenciando dos consecuencias de su alteración: el atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación dinámica.

Mientras que la determinación de las resistencias de las vías aéreas por pletismografía y de las resistencias del sistema respiratorio por interrupción al flujo resultan muy inespecíficas, la técnica de la oscilación forzada permite discriminar obstrucción de las VAP frente a las de mediano calibre. El patrón característico de obstrucción periférica comprende el descenso de la resistencia dependiente de la frecuencia, la disminución de la reactancia y el incremento de la frecuencia de resonancia.

El lavado de nitrógeno mediante respiración única o por reinhalación múltiple también proporciona información específica de las VAP, aunque la disponibilidad de este tipo de equipos es menor.

El análisis mediante modelos bicompartmentales del óxido nítrico exhalado permite la determinación de la concentración alveolar de óxido nítrico, que parece aportar información sobre la actividad inflamatoria en la VAP.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Physiology and pathophysiology of the distal airways in asthma

ABSTRACT

Keywords:

Asthma
Small airways
Forced oscillation
Nitric oxide
Nitrogen washout

The small airways are those with an internal diameter of less than 2 mm. The contribution of these airways to total airflow resistance is small in healthy individuals but can represent 50-90% of total airflow resistance in asthmatics. Suspicion of small airways disease has been based on reduction of midexpiratory and instantaneous flows, although wide variability in their values and the absence of a sufficiently validated cut-off point has limited their clinical application. Static pulmonary volumes can provide indirect evidence of the state of the most distal airways, revealing two effects of their alteration: air trapping and dynamic hyperinflation. While determination of airway resistance by plethysmography and of respiratory system resistance measured by flow interruption are highly non-specific, the forced oscillation technique allows obstruction of the small airways to be distinguished from that of medium-caliber airways. The characteristic pattern of peripheral obstruction includes a decrease in frequency-dependent resistance, reduced reactivity and an increase in resonance frequency. Single- or multiple-breath nitrogen washout can also provide specific information on the small airways, although the apparatus required is less frequently available. Analysis through bicompartmental models of exhaled nitric oxide allows alveolar nitric oxide concentrations to be determined, which seems to provide information on inflammatory activity in the small airways.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mj.alvarez.puebla@cfnavarra.es (M.J. Álvarez Puebla).

Introducción

El árbol traqueobronquial está formado por las vías que conducen el aire hasta la zona de intercambio gaseoso. A medida que penetran en los pulmones, estos conductos van dividiéndose y reduciendo progresivamente el grosor de su pared hasta llegar a la zona de intercambio gaseoso, constituida por los bronquiolos respiratorios y los sacos alveolares. En la práctica, el término vía aérea pequeña (VAP) engloba a aquellos conductos de calibre interno inferior a 2 mm, que funcionalmente se caracterizan por¹:

1. La sección transversa de una generación de VAP es muy superior a la de las vías aéreas de mayor calibre. Como el flujo de aire es el mismo en todas las secciones, la velocidad de éste (flujo/sección transversa) será mucho menor en las VAP, desarrollándose en ellas un flujo laminar que contrasta con las turbulencias que se crean en las vías respiratorias de mayor calibre. Como consecuencia, y en contraste con los conductos proximales, los cambios de la densidad del aire inspirado no afectarán el flujo de aire por las VAP. Por ello, en condiciones normales, las vías respiratorias distales son zonas de baja resistencia al flujo aéreo y contribuyen en menos del 10% a la resistencia pulmonar total².
2. El líquido que baña la pared interior de las VAP tiene características de surfactante. Su reducida tensión de superficie impide el colapso de las vías respiratorias durante la espiración.
3. Ausencia de cilios.
4. Elevada compliancia y escaso radio de curvatura que provocaría la inestabilidad y el cierre temprano de las VAP a bajos volúmenes pulmonares. Este problema se evita gracias al surfactante que baña su luz.

Como consecuencia, tanto las VAP como el parénquima pulmonar se han considerado zonas silentes o tranquilas en la fisiopatología del asma y el estudio de esta enfermedad se ha centrado principalmente en las vías respiratorias proximales, lo que está sin duda relacionado con su mayor accesibilidad. No obstante, los análisis de muestras pulmonares procedentes de necropsias y biopsias transbronquiales han demostrado también en las VAP un infiltrado inflamatorio, de linfocitos y eosinófilos activados, similar y hasta más intenso al descrito en las vías aéreas centrales y que, en ocasiones, se ha correlacionado con la gravedad del asma²⁻⁴. Este hecho tiene importantes repercusiones funcionales, ya que como consecuencia de la inflamación, se produce un mayor volumen de secreciones mucosas (exudado vascular, células inflamatorias). Estas secreciones pasan a la luz de las VAP y modifican la composición del líquido que baña su interior que multiplica su tensión de superficie y pierde su capacidad surfactante. Este hecho, unido a la elevada compliancia y a la escasa curvatura de las VAP, se traduce en inestabilidad y tendencia al colapso⁵, con el consiguiente atrapamiento aéreo y aumento del volumen residual. El efecto perjudicial de la acumulación de secreciones en las VAP se potencia por la dificultad fisiológica de éstas para expulsarlas, lo que se debe fundamentalmente a dos causas: la ausencia de cilios en su interior y el flujo laminar de la zona que no permite que la maniobra de la tos origine incrementos relevantes de velocidad del flujo de aire que arrastren las secreciones⁵.

La afectación distal de las vías aéreas podría estar implicada en ciertos fenotipos de asma que reúnen mayor gravedad, como los despertares nocturnos, el asma de difícil control o el asma resistente a los corticoides inhalados². Podría asimismo contribuir a explicar el motivo por el que con relativa frecuencia se observa una disociación entre las intervenciones terapéuticas y el control de la enfermedad. Por ello, en los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten evaluar la afectación de las VAP en el asma. Aunque la ubicación anatómica de la zona dificulta el proceso, existen técnicas radiológicas (descritas en otro capítulo), funcionales y de cuantificación del componente inflamatorio que se repasan a continuación.

Exploración funcional de la vía aérea pequeña en el asma

En la actualidad, se dispone de procedimientos clásicos de función pulmonar que proporcionan cierto grado de información sobre el comportamiento de la VAP, generalmente de carácter indirecto. Afortunadamente, también se han desarrollado técnicas más específicas para esta porción de las vías aéreas. A continuación, se revisan brevemente los principales recursos disponibles.

Espirometría

Los flujos mesoespiratorios e instantáneos constituyen parámetros convencionales de la curva flujo-volumen, que despertaron mucho interés hace varias décadas, pero que han ido cayendo en desuso. Sin embargo, mucha de la información disponible sobre el impacto de la enfermedad de la VAP en el asma procede de estudios en los que se utilizaron estos parámetros^{6,7}. Así, por ejemplo, Berhane et al⁷ examinaron la evolución espirométrica de una cohorte de 2.277 escolares seguidos durante un período de 4 años. En niños, el desarrollo de una historia de asma se asoció con un deterioro del flujo espiratorio mesoespiratorio (flujo espiratorio máximo [FEF]_{25-75%}) y del flujo espiratorio forzado al 75% de la capacidad vital espirada (FEF_{75%}), mientras que no guardaba relación con el declinar de la capacidad vital forzada (FVC) o del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁). Además del debut de asma, el deterioro de los flujos espiratorios también se asocia con el tiempo de evolución del asma. Así, los niños con un diagnóstico de asma desde hace más de 6 años tenían una mayor disminución del FEF_{25-75%} y del FEF_{75%} que los niños diagnosticados hace menos de 3 años⁷.

Sin embargo, el uso de estos parámetros no se ha generalizado por su considerable variabilidad y por la dependencia del valor de la FVC en el momento de su determinación. Tampoco existen unos puntos de corte claros para la identificación del intervalo de referencia y sus límites inferiores de la normalidad resultan excesivamente amplios. A modo de ejemplo, más de una cuarta parte de 5.938 adultos nunca fumadores procedentes del estudio Third National Health and Nutrition Examination Survey tenían un FEF_{25-75%} menor del 80% de su valor de referencia, mientras que un 42% de fumadores con disminución del cociente FEV₁/FVC presentaban valores de FEF_{25-75%} por encima de su límite inferior de la normalidad⁸.

La relación entre la FVC y la capacidad vital lenta (FVC/SVC) también se ha propuesto como un indicador de afectación de la VAP, por obstrucción o pérdida de retracción del parénquima pulmonar. De hecho, este cociente es menor en los pacientes con asma grave que presentan infiltración eosinófila que en los que no la tienen⁹.

Otras aproximaciones mediante procedimientos más sofisticados

La realización de curvas flujo-volumen respirando aire de distintas densidades permite evaluar la función de las VAP. En condiciones normales, las curvas obtenidas con un gas de menor densidad (helio) evidencian un acusado incremento de la rama espiratoria, por el incremento del flujo espiratorio fundamentalmente a través de las vías aéreas de menor calibre. Cuando esta circunstancia no se produce, supone un indicio de afectación de la VAP.

También se ha referido que la comparación entre la curva flujo-volumen máxima y otra realizada tras una insuflación parcial puede aportar información de interés en la evaluación de esta porción del árbol respiratorio. Sin embargo, estos procedimientos no se han consolidado por su considerable variabilidad, ausencia de puntos de corte validados y contrastados y carencia de oferta comercial de equipos de medida.

Volúmenes pulmonares estáticos

En ausencia de limitación al flujo espiratorio, un incremento del volumen residual (RV) podría atribuirse a un cierre prematuro de la

VAP o a una disminución de la elasticidad pulmonar y, de forma menos habitual, a la activación de los músculos inspiratorios al final de la espiración. Puesto que, a diferencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la capacidad pulmonar total (TLC) no suele modificarse en el asma, la afectación de la pequeña vía podría manifestarse a través de un incremento del cociente RV/TLC. En este sentido, se ha demostrado que para un similar nivel de FEV_1/FVC , los pacientes con asma grave tienen un cociente RV/TLC mayor que los enfermos con asma leve-moderada¹⁰. Además, la hiperinsuflación originada por el atrapamiento aéreo, que puede ser objetivada a partir de la capacidad residual funcional (FRC) también ha mostrado alcanzar una elevada correlación con la intensidad del infiltrado eosinofílico detectado en las vías aéreas de enfermos con asma¹¹.

Resistencias

Debido a la ya mencionada contribución de la VAP a la resistencia de las vías aéreas (Raw), su determinación mediante pletismografía puede aportar alguna información adicional. Sin embargo, no reflejan específicamente las anomalías de esta porción del árbol respiratorio.

Otra opción consiste en determinar la resistencia total del sistema respiratorio (Rrs), que engloba la Raw junto con la resistencia tisular pulmonar y la resistencia de la caja torácica. Aunque muy sencillo, el procedimiento de interrupción del flujo también resulta inespecífico y con una variabilidad difícil de controlar.

Frente a ello, la determinación de la resistencia del sistema respiratorio mediante la técnica de oscilación forzada (u oscilometría de impulsos) constituye una técnica que está ganando cada vez más aceptación. De forma muy esquemática, este procedimiento consiste en aplicar presiones en la boca de un sujeto, mediante un generador de impulsos, mientras respira a través de una boquilla.

Se le pide al paciente que se coloque sentado, con el cuello ligeramente extendido, las manos sujetando las mejillas y una pinza nasal. Mientras el paciente respira a través del equipo, se mide la presión y flujo en la boca, y se registra a cada frecuencia, lo que permite determinar la impedancia respiratoria (Z) del sujeto, que corresponde a la suma de todas las fuerzas que se oponen a los impulsos de presión (oscilaciones) y consta de dos componentes: la resistencia (R) y la reactancia (X) (fig. 1). Mientras que la resistencia corresponde a la presión perdida y proporciona información sobre las vías aéreas de conducción, la reactancia corresponde al eco o resistencia de rebote e informa sobre la distensibilidad de las vías aéreas y pulmón.

De forma convencional, la resistencia se determina a dos frecuencias de oscilación. La resistencia a alta frecuencia (20 Hz) depende fundamentalmente de las vías aéreas más centrales, por lo que se denomina resistencia central (Rc), mientras que las oscilaciones de baja frecuencia (5 Hz) se transmiten de forma más extensa a lo largo de las vías aéreas, de tal forma que la resistencia que se opone a ella representaría la resistencia total. Por tanto, la diferencia entre la resistencia de baja y alta frecuencia ($R [5 \text{ Hz}] - R [20 \text{ Hz}]$) corresponde a la resistencia de las vías aéreas periféricas (Rp). En un sujeto normal no existen diferencias entre R (5 Hz) y R (20 Hz), es decir, no existe dependencia de la frecuencia de la resistencia. Por el contrario, la dependencia de la frecuencia de la resistencia, es decir que R (5 Hz) sea mayor que R (20 Hz), pone de manifiesto la existencia de una obstrucción de la VAP (fig. 1).

La reactancia pulmonar (X) representa las propiedades elásticas de los pulmones. En la técnica de oscilación de impulsos, las propiedades elásticas de las porciones más periféricas del pulmón son consideradas en términos de capacitancia o capacidad para almacenar energía. La reactancia pulmonar medida a 5 Hz (X5) depende de la elasticidad del tórax y pulmones, de las dimensiones de las vías aéreas ventiladas y del grado de obstrucción de las vías aéreas periféricas. En trastornos que afectan a la resistencia o rigidez pulmonar, la reactancia empeora mostrándose en el registro gráfico como más negativa (fig. 1).

Otros parámetros que aporta esta prueba son el área de reactancia (AX), que corresponde a la superficie comprendida entre la curva de reactancia y la línea del cero en el eje de ordenadas, y la frecuencia de resonancia (Fres), o frecuencia a la que la reactancia es cero. Ambas variables tienden a incrementar cuando existe una afectación de las vías aéreas y disminuyen en respuesta a fármacos broncodilatadores.

La valoración conjunta de estos parámetros permite discriminar entre sujetos con una función pulmonar normal, con obstrucción central y con obstrucción de la VAP (fig. 1). En estos últimos, es característico detectar una R (5 Hz) elevada con una R (20 Hz) normal, una X5 por debajo del valor de referencia y una Fres elevada. Este patrón resulta claramente distinto del patrón de la obstrucción de las vías aéreas de mayor calibre, en las que tanto R (5 Hz) como R (20 Hz) se encuentran elevadas y, por tanto, no existe dependencia de la frecuencia. Además, X5 y Fres son normales.

Además de su utilidad para la detección específica de la obstrucción de la VAP, la técnica de la oscilación por impulsos permite diferenciar niveles de gravedad del asma (fig. 2)¹¹ y resulta muy sensible al efecto de los broncodilatadores, tanto en adultos como en niños de muy corta edad^{13,14}.

Lavado de nitrógeno

La prueba de lavado de nitrógeno mediante respiración única constituye uno de los procedimientos funcionales empleados clásicamente para el estudio de las VAP. Si el cierre de la pequeña vía durante la espiración, que normalmente se produce a bajos volúmenes pulmonares, tiene lugar a volúmenes elevados, se induce atrapamiento aéreo.

El análisis de la concentración espirada de nitrógeno desde capacidad pulmonar total hasta volumen residual, mientras el paciente respira oxígeno puro, permite construir curvas de volumen-concentración de nitrógeno. La extrapolación de la fase III de dicha curva permite obtener la pendiente de la meseta de nitrógeno alveolar y la fase IV corresponde al volumen de cierre, mientras que la capacidad de cierre supone la suma de este último y el volumen residual (fig. 3). Se ha descrito que los enfermos con un mal control del asma, atribuido a una mayor actividad inflamatoria en las vías aéreas distales, tienen un aumento del volumen de cierre y de la pendiente de la fase III^{15,16}.

Más recientemente, se ha desarrollado un nuevo método de lavado de nitrógeno por respiración múltiple, que permite determinar dos parámetros: el índice de heterogeneidad de la ventilación conductiva (Scond) y el índice de heterogeneidad de la ventilación acinar (Sacin)¹⁷. Aunque la información disponible todavía es limitada, estos dos parámetros resultan muy sensibles en la detección del efecto de intervenciones terapéuticas dirigidas al territorio que representan. En concreto, la existencia de un Sacin alterado permite identificar asmáticos que responden mejor a corticoides inhalados en partículas extrafinas, que actúan de forma más selectiva sobre la VAP¹⁸.

La escasa disponibilidad comercial de equipos de función pulmonar que permiten realizar lavado de nitrógeno, tanto por respiración única como por reinhalación múltiple, constituye el principal factor limitante para la generalización de estos procedimientos.

Evaluación del componente inflamatorio de la vía aérea pequeña

Las características de repetitividad y no invasividad de la inducción de esputo hacen de ésta una técnica muy útil para la evaluación del componente inflamatorio de las vías respiratorias proximales, pero no de las VAP ya que la celularidad obtenida en ellas no se corresponde con la hallada en especímenes de biopsia o en lavado broncoalveolar dirigido. Serían más útiles a este respecto las técnicas que analizan el aire exhalado, procedente, por ello, de vías aéreas tanto grandes como pequeñas. Cabe apuntar entre ellas el condensado del aire exhalado y la fracción exhalada de óxido nítrico medido mediante quimioluminiscencia.

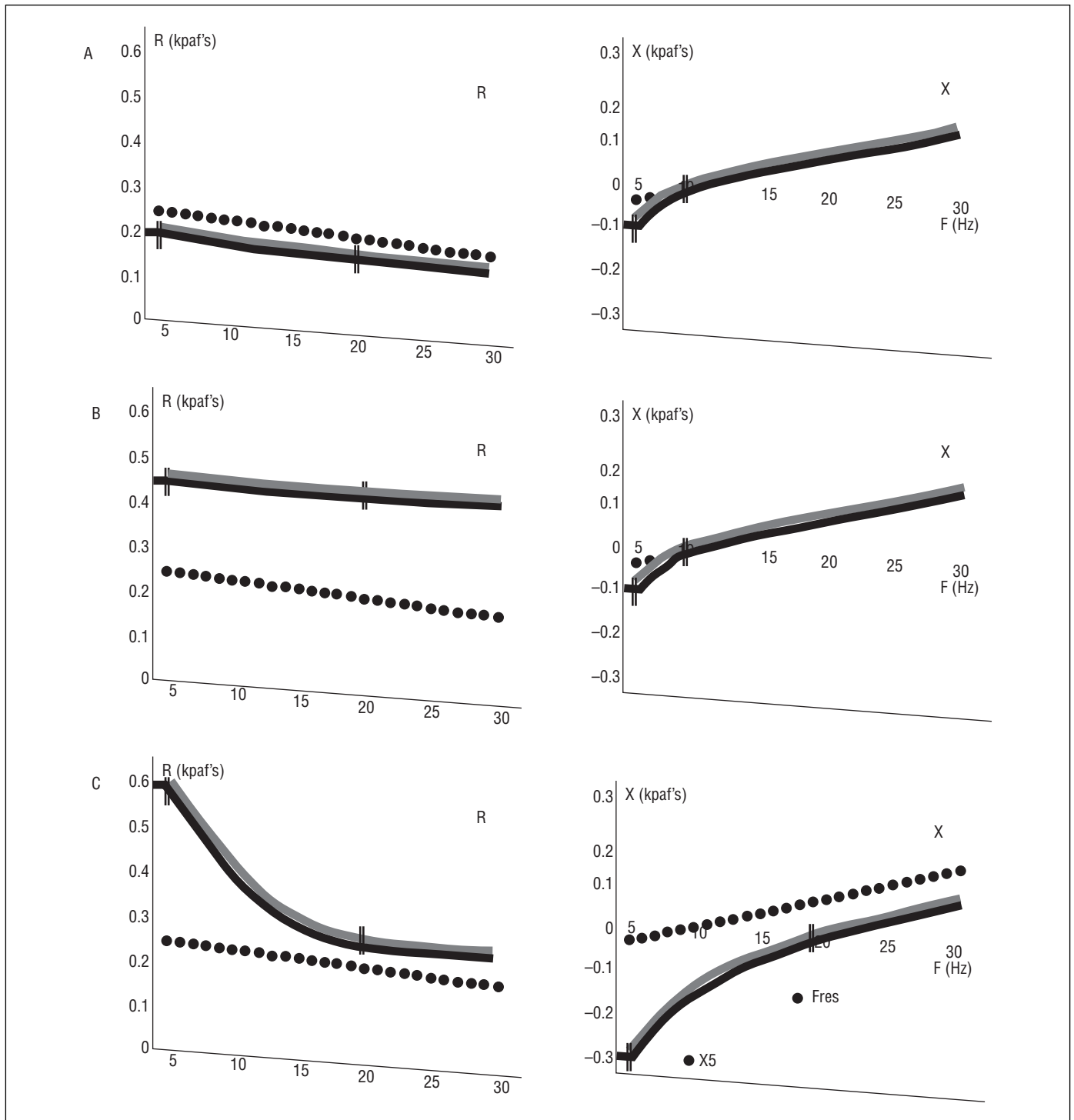


Figura 1 Representación esquemática del patrón obtenido por oscilometría de impulsos en un sujeto sano (A), en un paciente con obstrucción central (B) y en un enfermo con obstrucción de las VAP (C). Fres: frecuencia de resonancia; R: resistencia; X: reactancia; X5: reactancia a 5 Hz.

1. Condensado del aire exhalado

El reclutamiento de células inflamatorias, fundamentalmente macrófagos, leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos, que se produce en las VAP de los pacientes con asma origina una mayor liberación de mediadores proinflamatorios a dicho nivel. En el líquido que reviste los alvéolos, pueden detectarse concentraciones elevadas de especies reactivas oxidantes, producidas por la activación de los macrófagos, así como de diversas citocinas proinflamatorias (RANTES, eotaxina-1 y 2,

proteína quimiotáctica de los macrófagos-3 y 4, interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa), mediadores inflamatorios (leucotrieno B4, tromboxano B2) y proteasas (metaloproteasa de la matriz 9)^{18,20}. Pese a que el lavado broncoalveolar proporciona una muestra en la que es posible analizar estos biomarcadores, resulta un procedimiento cruento y no es representativo de las VAP, puesto que recoge una muestra de las vías distales a la zona de enclavamiento del broncoscopio.

El procedimiento para recoger aire exhalado es muy sencillo y bien tolerado, requiriendo únicamente que el sujeto respire a través

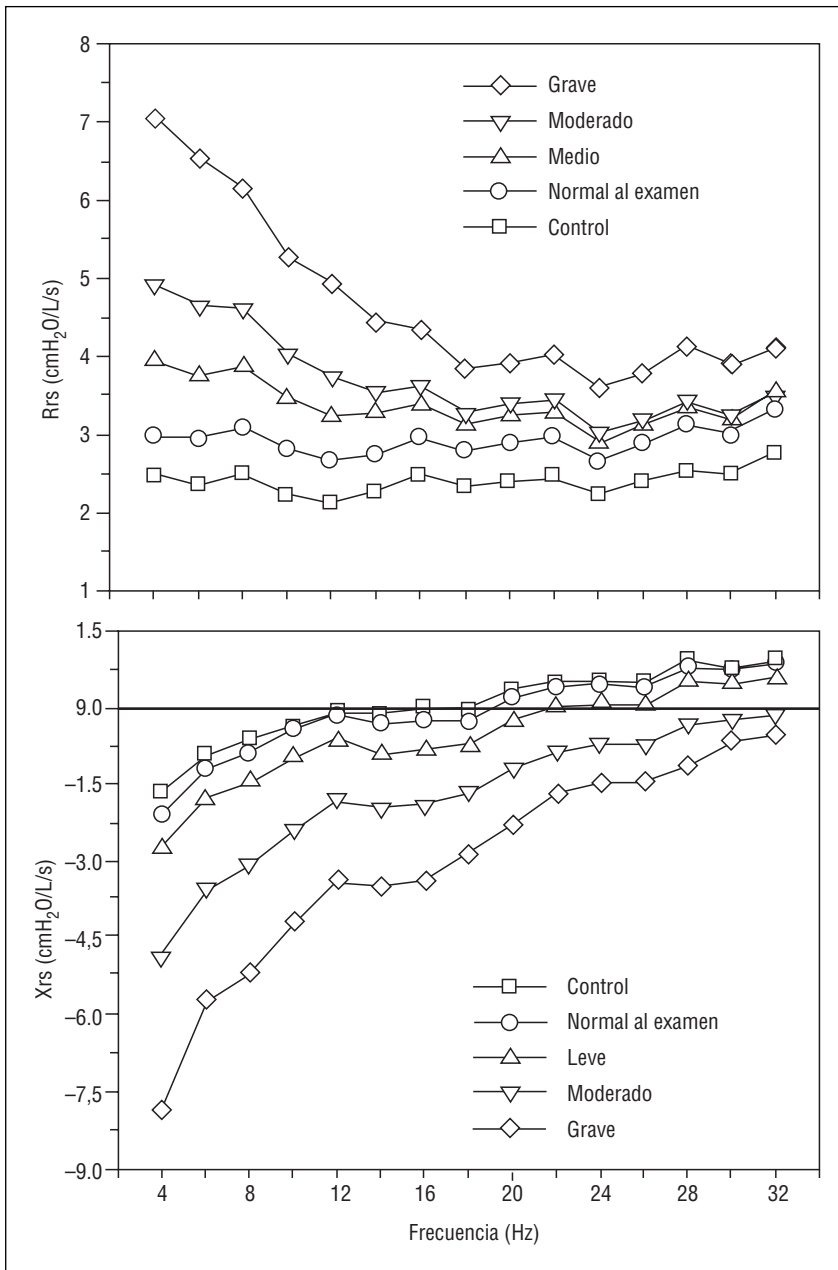


Figura 2 Comportamiento de la resistencia (Rrs) y de la reactividad del sistema respiratorio (Xrs) durante una prueba de oscilación forzada en función de los niveles de gravedad del asma. Tomado de Cavalcanti et al¹².

de una boquilla unos 10-15 min. El resultante pasa a través de un sistema de refrigeración que lo condensa, proporcionando una muestra del líquido que baña las vías respiratorias. Algunos autores han descrito surfactante en estas muestras²⁰, en las que además es posible detectar macromoléculas aunque no células, lo que convertiría al condensado de aire exhalado en una atractiva alternativa para estudiar las vías respiratorias más periféricas. No obstante aun no hay estudios de validación disponible que permitan la aplicación fehaciente esta técnica.

2. Fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) medida mediante quimioluminiscencia

El óxido nítrico (NO) es producido por una amplia variedad de tipos celulares que incluyen células epiteliales, nerviosas, endoteliales e inflamatorias, mediante una reacción que es regulada por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). Una de las isoformas de dicha enzima, la NOS inducible, es estimulada por diversas citocinas proinflamato-

rias (factor de necrosis tumoral alfa y beta, interferón gamma, interleucina 1 β), productos bacterianos (endotoxinas), moléculas de adhesión y por otros estímulos (virus, alérgenos o contaminantes ambientales) y resulta sensible a los corticoides²¹. La detección de valores elevados de fracción exhalada de NO (FE_{NO}) puede ser el resultado de una sobreactividad de la vía oxidativa, reflejando una inducción de la actividad NOS por citocinas proinflamatorias²².

Inicialmente, se consideró que la FE_{NO} se producía en las vías aéreas de mayor calibre. Sin embargo, esta concepción se ha modificado parcialmente al comprobar que tanto los alvéolos como las vías aéreas de conducción tienen capacidad de producir NO²³. Se acepta que los cambios dinámicos del NO en el aire espirado se explican mejor mediante un modelo pulmonar constituido por dos compartimentos adyacentes, alveolar y bronquial (fig. 4). La medición de FE_{NO} en exhalaciones a diferentes flujos constantes permite distinguir entre el NO originado en las vías respiratorias centrales y el procedente de las VAP²⁴. Para evitar que la normal difusión de gas de las vías respiratorias proximales a las distales falsee los resultados de FE_{NO} dando lugar

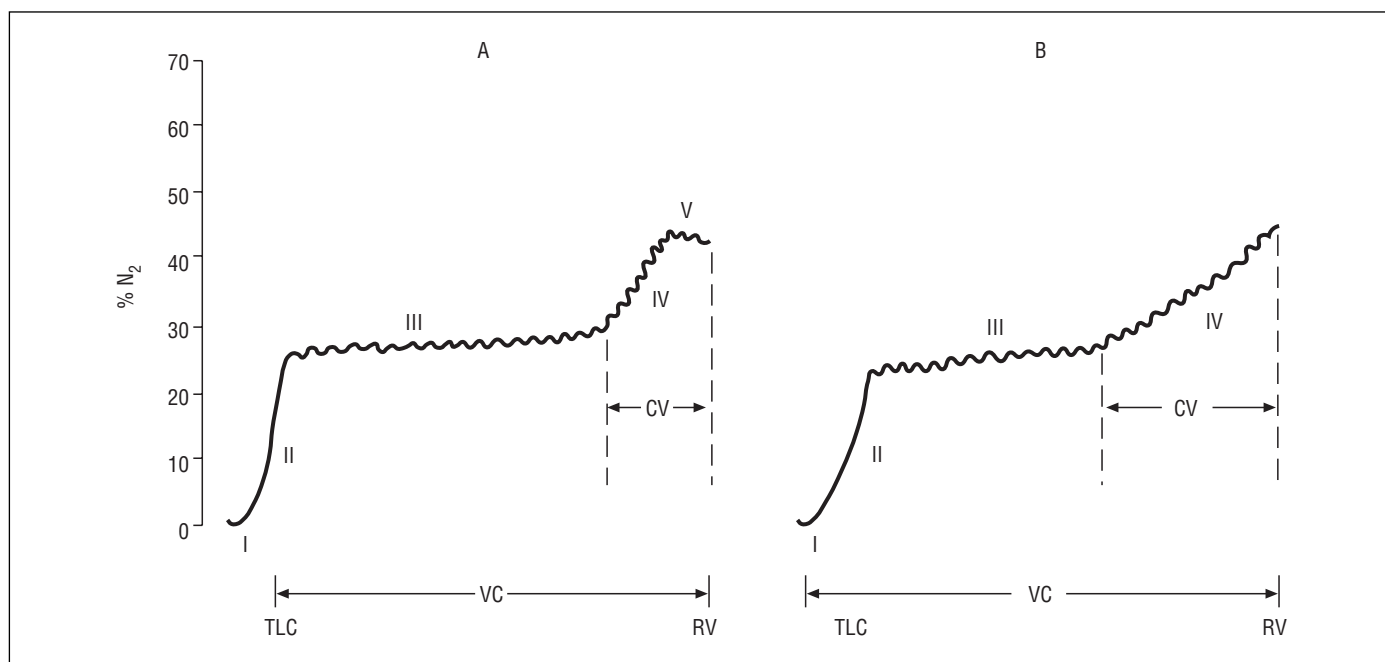


Figura 3 Representación esquemática de una curva de lavado de nitrógeno en un sujeto sano (A) y en un paciente con enfermedad de las vías aéreas distales (B), en la que se aprecia un incremento de la pendiente de la fase III y un mayor volumen de cierre (CV).

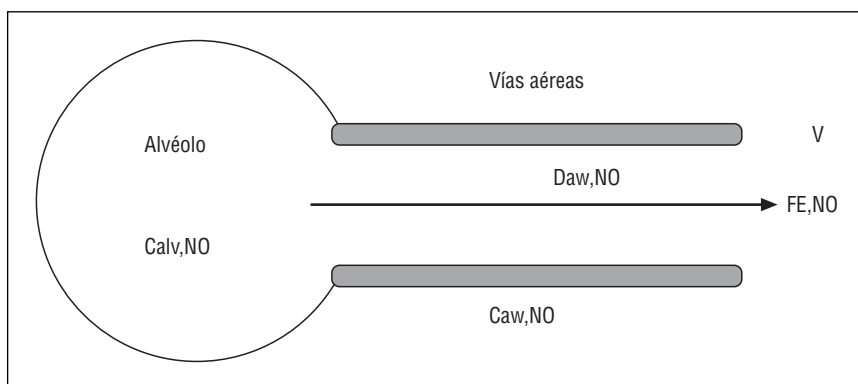


Figura 4 Representación esquemática de la contribución de los alvéolos y de las vías aéreas al óxido nítrico exhalado. Calv,NO: concentración alveolar de óxido nítrico; Caw,NO: concentración de óxido nítrico en las vías aéreas; Daw,NO: capacidad de difusión en las vías aéreas de óxido nítrico; FE,NO: fracción espirada de óxido nítrico; V: flujo espiratorio.

a valores erróneamente elevados de FE_{NO} distal, se recomienda aplicar un factor de corrección matemática²⁵.

En general, se considera que la concentración alveolar de NO (Calv,NO) no suele estar elevada o experimenta un leve incremento en los pacientes con asma, tanto por la menor cuantía de la producción alveolar como por el aumento de la capacidad de difusión alvéolo-capilar, que facilita su rápido paso al lecho vascular, donde se une a la hemoglobina. Sin embargo, existen indicios de que algunos grupos concretos de enfermos con asma podrían tener niveles elevados de Calv,NO. Mahut et al²⁶ determinaron la Calv,NO en niños con asma leve y tratamiento con corticoides inhalados. Comprobaron que la Calv,NO fue mayor en niños sintomáticos y que no existían diferencias entre asintomáticos y controles sanos. A partir de este hallazgo, especulan que el incremento en la producción alveolar de NO podría reflejar el reclutamiento distal de células inflamatorias, suponiendo un riesgo de asma aguda²⁶.

En asmáticos adultos no fumadores, clínicamente estables y en tratamiento con corticoides inhalados, también se han referido valores elevados de Calv,NO, no relacionados con el FEV₁, y que disminuyen tras un ciclo de corticoides sistémicos²⁷. Este hallazgo resulta especialmente importante, ya que podría reflejar la persistencia o falta de supresión con las dosis habituales de corticoides inhalados de la

reacción inflamatoria a nivel alveolar o de los bronquiolos respiratorios. Diversas evidencias muestran que la Calv,NO guarda relación con el grado de inflamación de la VAP. Los eosinófilos recuperados mediante lavado broncoalveolar en enfermos con asma grave se relacionan con la Calv,NO. De igual forma, se ha demostrado la existencia de una relación entre la Calv,NO y los eosinófilos pulmonares en biopsias de ratones estimulados por alérgenos²⁸, así como con parámetros funcionales de afectación de la vía aérea distal, como el lavado de nitrógeno²⁹. En definitiva, aunque es evidente que los corticoides inhalados disminuyen la actividad de la NOS inducible en las vías aéreas, parece que tienen una limitada capacidad para actuar a nivel más distal.

Parece que la medición de la concentración alveolar de NO podría ser especialmente útil para identificar un mayor grado de inflamación periférica en pacientes con síntomas nocturnos. Se ha descrito que la Calv,NO es superior en los asmáticos con síntomas nocturnos que en los asmáticos sin clínica nocturna o en los controles³⁰. Dado que el compartimiento alveolar se corresponde a los alvéolos y a las VAP (bronquiolos respiratorios y terminales), parece que en el asma nocturna existe una inflamación periférica más activa. Esta posibilidad se refuerza por el hallazgo de mayores niveles de mieloperoxidasa e interleucina 6 en los pacientes con síntomas nocturnos³⁰, lo que incluso sugiere un cierto componente de inflamación neutrófila.

Además de ser un posible indicador del nivel de inflamación en la VAP, la Calv,NO también se relaciona con la función de las vías aéreas más distales. En 30 adultos asmáticos, con mal control de la enfermedad pese a la realización de un tratamiento convencional, y en un grupo control de sujetos sanos, se determinaron los índices de heterogeneidad de la ventilación en las vías aéreas de conducción (Scnd) y en la zona acinar (Sacin) mediante la técnica de lavado de nitrógeno³¹. El Sacin se hallaba especialmente aumentado en el subgrupo de asmáticos más graves y se relacionaba con la Calv,NO³¹. También se ha demostrado que existe una relación entre la Calv,NO y la pendiente de la fase III del lavado de nitrógeno en enfermos con asma grave, mientras que dichos parámetros no se relacionan en pacientes con asma leve-moderada³².

Puntos clave

- En el asma las VAP (< 2 mm de diámetro) pueden contribuir a un 50-90% de la resistencia total al flujo aéreo.
- La disposición periférica de esta zona pulmonar dificulta en la práctica clínica su exploración funcional e inflamatoria:
 1. La variabilidad de las determinaciones y la falta de puntos de corte, limita la utilidad de la espirometría forzada (flujos mesoespiratorios) y de la pletismografía (resistencias).
 2. El esputo inducido explora la vía aérea proximal y no hay datos que validen la aplicabilidad de las muestras de condensado de aire exhalado para la exploración de la vía aérea pequeña.
- Los volúmenes pulmonares estáticos indican indirectamente la afectación de la VAP, ya que reflejan el atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación dinámica.
- Permiten localizar la afectación de la VAP respecto a las de mayor calibre:
 1. Las resistencias medidas con oscilometría de impulsos.
 2. La medición con quimioluminiscencia del NO exhalado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Macklem P. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 127:S181-3.
2. Tulic MK, Christodoulopoulos P, Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respir Res.* 2001;2:333-9.
3. Gelfand EW, Kraft M. The importance and features of the distal airways in children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124 Suppl. 6:84-7.
4. Hamid QA. Peripheral inflammation is more important than central inflammation. *Respir Med.* 1997;91 Supl A:11-2.
5. Kraft M. The distal airways: are they important in asthma? *Eur Respir J.* 1999;14: 1403-17.
6. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Gullbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172:1253-8.
7. Berhane K, McConnell R, Gilliland F, Islam T, Gauderman WJ, Avol E, et al. Sex-specific effects of asthma on pulmonary function in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1723-30.
8. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest.* 2006;129:369-77.
9. 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1001-8.
10. 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.
11. Sutherland ER, Martin RJ, Bowler RP, Zhang Y, Rex MD, Kraft M. Physiological correlates of distal lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113: 1046-50.
12. 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.
13. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005;148:179-94.
14. Delacourt CH, Lorino H, Herve-Guillot M, Reinert Ph, Harf A, Housset B. Use of the forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:730-6.
15. Bourdin A, Paganin F, Prefaut C, Kieseler D, Godard P, Chanez P. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy.* 2006;61:85-9.
16. 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 Crit Care Med.* 2000;161:1902-6.
17. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. Nonreversible conductive airway ventilation heterogeneity in mild asthma. *J Appl Physiol.* 2003;94:1380-6.
18. 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.
19. Jarjour NN, Busse WW, Calhoun WJ. Enhanced production of oxygen radicals in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:905-11.
20. Rojas-Ramos E, Ávalos AF, Pérez-Fernández L, Cuevas-Schacht F, Valencia-Maqueda E, Terán LM. Role of the chemokines RANTES, monocyte chemoattractant proteins-3 and -4, and eotaxins-1 and -2 in childhood asthma. *Eur Respir J.* 2003;22:310-6.
21. Stewart L, Katial R. Exhaled nitric oxide. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007; 27:571-86.
22. Silkoff PE, Robbina RA, Gaston B, Landberg JOM, Townley RG. Endogenous nitric oxide in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;115:438-48.
23. Jörres RA. Modelling the production of nitric oxide within the human airways. *Eur Respir J.* 2000;16:555-60.
24. Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol.* 1998;85:653-66.
25. Condorelli P, Shin HW, Aledia AS, Silkoff PE, George SC. A simple technique to characterize proximal and peripheral nitric oxide exchange using constant flow exhalations and an axial diffusion model. *J Appl Physiol.* 2007;102:417-25.
26. 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.
27. Gelb AF, Taylor CF, Nussbaum E, Gutierrez C, Schein A, Shinar CM, et al. Alveolar and airway sites of nitric oxide inflammation in treated asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:737-41.
28. Berry M, Hargadon B, Morgan A, Schellely M, Richter J, Shaw D, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J.* 2005;25:986-91.
29. Iijima H, Duguet A, Eum SY, Hamid Q, Eidelman DH. Nitric oxide and protein nitration are eosinophil dependent in allergen challenged mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1233-40.
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. Verbanck S, Schuermans D, Vincken W. Inflammation and airway function in the lung periphery of patients with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125: 611-6.
32. 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.