



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



## Importancia de la vía aérea pequeña en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Borja G. Cosío\* y Jaime Rodríguez Rosado

Servicio de Neumología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**  
Bronquiolitis  
Hiperinsuflación  
Corticoides inhalados  
Tabaco

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria que cursa con obstrucción al flujo aéreo. Sin embargo, la lesión histológica inicial de la EPOC sucede a nivel del bronquiolo respiratorio y la espirometría es incapaz de detectar su afectación hasta que la enfermedad está avanzada. Se han producido importantes avances en la caracterización del proceso inflamatorio a nivel de la pequeña vía aérea, pero sin embargo, no disponemos en la clínica de un marcador no invasivo de la afectación a dicho nivel que nos permita evaluar el daño y monitorizar el efecto del tratamiento. Hasta la fecha, la combinación de tratamientos broncodilatadores y corticoides inhalados es la opción terapéutica recomendada para los casos más graves, aunque sus efectos sobre la pequeña vía aérea son poco conocidos. Nuevos tratamientos que alcanzan la vía aérea distal y nuevas técnicas de evaluación de la pequeña vía aérea nos permitirán hacer un abordaje más completo de la enfermedad.

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

### Importance of the distal airway in COPD

#### ABSTRACT

**Keywords:**  
Bronchiolitis  
Hyperinflation  
Inhaled corticosteroids  
Smoking

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by inflammation causing airflow obstruction. However, the initial histological lesion of COPD occurs in the respiratory bronchiole and spirometry is unable to detect involvement of this area until the disease is advanced. Major advances have been made in characterizing the inflammatory process in the small airways. However, in clinical practice, a non-invasive marker of small airways involvement, which would allow injury and the effect of treatment to be monitored, is lacking. To date, the combination of bronchodilators and inhaled corticosteroids is recommended for the most severe cases, although the effects of this therapeutic option on the small airways are not well known. New treatments that reach the distal airways and novel techniques to assess the small airways will allow a more complete approach to this disease.

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

### Introducción

En 1907, Kahn<sup>1</sup> descubrió que la adrenalina inducía un efecto de relajación en la musculatura de la vía aérea; además fue el pionero de la terapia broncodilatadora empleada en la actualidad; a partir de entonces, muchos han sido los avances realizados en este campo, en especial en la patogénesis y en nuevas estrategias terapéuticas en patologías que produzcan obstrucción de la vía aérea.

El papel de la pequeña vía aérea en la patogénesis de dichas enfermedades obstructivas, principalmente en la EPOC, ha sido tema de

debate desde hace mucho tiempo. Hoy se sabe que cambios a nivel de las estructuras y en la función de la pequeña vía aérea desempeñan un papel fundamental en la limitación del flujo aéreo en estas patologías. Su conocimiento es de gran importancia, ya que es a este nivel donde se producen los primeros efectos del tabaco, lo que lo hace una diana terapéutica clave.

Sin embargo, como veremos a continuación, todavía no disponemos de una técnica que nos permita evaluar de forma fiable y reproducible en el tiempo los cambios que se producen en la vía aérea distal. A pesar de la continua búsqueda de un biomarcador fiable de daño a dicho nivel, todavía no contamos con ningún parámetro funcional radiológico ni marcador biológico ampliamente aceptado que nos dé información exacta sobre las anomalías de la pequeña vía, ni el

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: borja.cosio@ssib.es (B.G. Cosío).

efecto que tienen ciertos tratamientos en esta zona. En esta revisión trataremos de definir el papel de la vía aérea distal en la fisiopatología de la EPOC, revisar los diferentes métodos disponibles para su evaluación y finalmente abordar el papel que los diferentes tratamientos disponibles pueden tener sobre la vía aérea distal.

**Anatomía y función de la pequeña vía aérea**

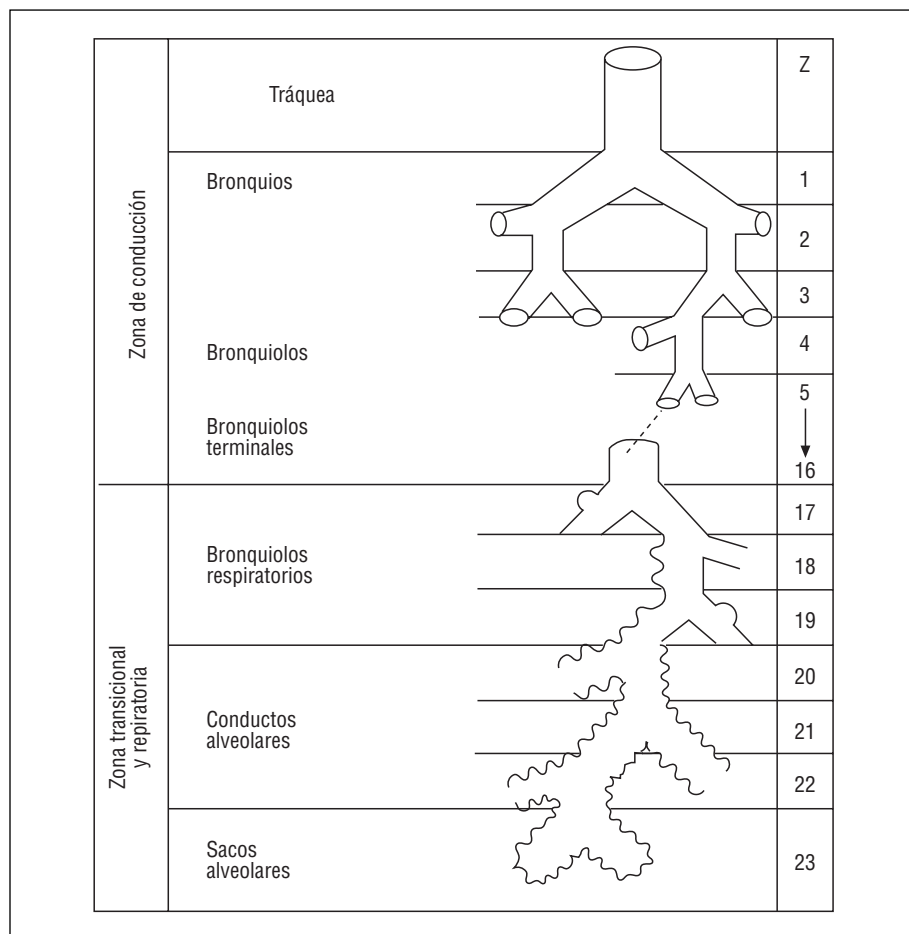
Las vías aéreas inferiores se originan en la tráquea, que se bifurca y forma los bronquios principales derecho e izquierdo; cada uno de ellos se introduce en el pulmón y se divide de forma sucesiva hasta un número no inferior a 23 generaciones, que acaban en los sacos alveolares. Las generaciones 1, 2 y 3 son bronquios caracterizados por poseer cartílago en su pared. Se denominan bronquiolos de la generación 4 hasta la 16; esta última se denomina bronquiolo terminal; se trata de la porción más pequeña de las vías aéreas carente de alvéolos y está formada por una pared fibromuscular. Estas 16 primeras generaciones forman la vía aérea de conducción (espacio muerto anatómico); su volumen es de 150 ml. El acino o unidad respiratoria pulmonar se define como la zona de pulmón que depende de un bronquiolo terminal. Cada bronquiolo terminal da lugar a 3 generaciones de bronquiolos respiratorios, que son las primeras estructuras que poseen algún saco alveolar (generaciones 17, 18 y 19). Los bronquiolos respiratorios se continúan con los conductos alveolares (generaciones 20, 21 y 22) y los sacos alveolares (generación 23). Esta región, donde tiene lugar el intercambio gaseoso, se conoce como zona respiratoria y constituye la mayor parte del volumen alveolar (2.500-3.000 ml)<sup>2</sup> (fig. 1). A través de los poros de Kohn se produce una comunicación anatómica directa entre los diferentes alvéolos; a través de los canales de Lambert, dicha comunicación se produce en-

tre alvéolos y los bronquiolos. El diámetro de los bronquiolos no supera 1 mm y el grosor de sus paredes no es mayor de 0,1 mm. Cuando hablamos de pequeña vía aérea nos referimos a los bronquios membranosos y bronquiolos de menos de 2 mm de diámetro, y su inflamación da lugar a la bronquiolitis y bronquiolitis respiratoria, como veremos más adelante.

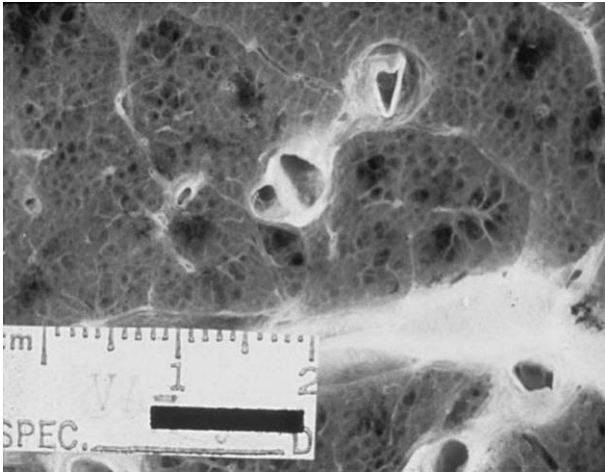
La importancia de la pequeña vía aérea se debe a Hogg et al<sup>3</sup> al demostrar que las vías aéreas con un diámetro interno inferior a 2 mm contribuían en no más de un 25% a la resistencia total del flujo aéreo pulmonar en el pulmón sano, incrementándose entre 4 y 40 veces en pacientes fumadores con enfisema. Cabe mencionar que la pequeña vía aérea es la región con mayor tejido muscular de la vía aérea pulmonar y no cuenta con tejido cartilaginoso que limite los efectos de constricción. Igualmente, es considerada la parte más sensible a mediadores contráctiles de toda la vía aérea, por lo que la convierte en el blanco ideal en las enfermedades que produzcan algún grado de contracción de la musculatura lisa a este nivel.

**Concepto de enfermedad pulmonar obstructiva crónica como enfermedad obstructiva**

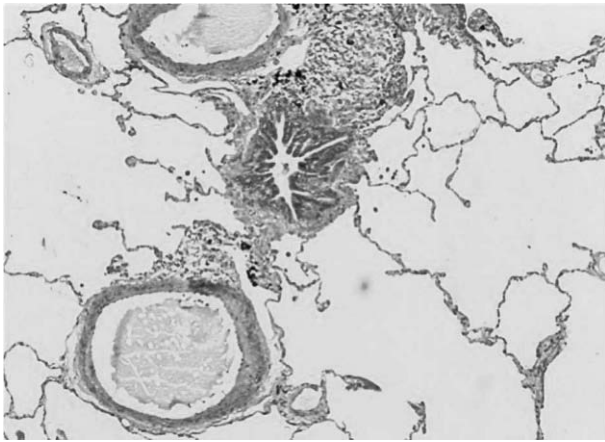
La EPOC es una patología en constante evolución, tanto en lo referente a su definición y concepto como en sus mecanismos etiopatogénicos, lo que da lugar a constantes actualizaciones de las guías de manejo clínico de éstas. Con independencia de estos aspectos conceptuales, en lo que todos los expertos sí están de acuerdo es en la extraordinaria importancia sociosanitaria de la EPOC, ya que se trata de una enfermedad muy prevalente en la actualidad y más en el futuro inmediato, que tiene un gran impacto sobre la calidad de vida y el pronóstico vital del paciente, y que consume elevados recursos so-



**Figura 1** Anatomía de la vía aérea inferior. Zona de conducción y zona respiratoria con las generaciones bronquiales hasta llegar al acino alveolar. Modificada de Núñez y Cosío<sup>2</sup>.



**Figura 2** Macroscopia de un pulmón de cadáver de paciente fumador. Pequeña vía aérea y bronquiolos terminales.



**Figura 3** Microscopia de pulmón de paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Tinción con hematoxilina-eosina. Bronquiolitis respiratoria y enfisema.

cioeconómicos, especialmente debido al coste asociado a los episodios de agudización.

La definición de SEPAR-ALAT enfatiza que la EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala principalmente frente al humo del tabaco<sup>4</sup>. Dos conceptos se interrelacionan en esta definición: obstrucción al flujo aéreo e inflamación de la vía aérea y parénquima pulmonar.

Desde el punto de vista patológico, la EPOC se caracteriza por dos aspectos que coexisten con frecuencia y que son:

1. Anomalías en la vía aérea pequeña (bronquiolitis), lo cual acaba dando lugar a oclusiones a nivel del lumen bronquial.
2. Destrucción parenquimatosa (enfisema), lo cual se refleja como una alteración a nivel de la retracción elástica del pulmón.

Estas alteraciones no sólo se asocian a limitación al flujo aéreo, sino que también se consideran contribuyentes principales en el deterioro progresivo de la función pulmonar. Sin embargo, es cada vez más aceptado que el aumento de la resistencia a nivel de la pequeña vía aérea desempeña un papel mayor en la limitación del flujo aéreo en los pacientes con EPOC que la disminución de la retracción elástica<sup>5</sup>.

## Inflamación de la vía aérea distal en fumadores y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La EPOC es una enfermedad inflamatoria que afecta el sistema respiratorio en su totalidad, desde las vías aéreas centrales hasta el parénquima pulmonar, y que además asocia efectos sistémicos que contribuyen significativamente a aumentar la severidad y la mortalidad de la enfermedad. No obstante, el proceso inflamatorio característico es la bronquiolitis respiratoria, que no sólo se observa en los pacientes con EPOC, sino que puede ya observarse en los pacientes fumadores sin EPOC. Niewoehner et al<sup>6</sup> fueron los primeros en describir la presencia de cambios patológicos en las vías aéreas periféricas de sujetos jóvenes fumadores que no estaban presentes en los pulmones de sujetos sanos no fumadores. Las pequeñas vías aéreas presentaban edema, metaplasia epitelial y aumento en el número de células inflamatorias en la pared bronquial, así como un aumento progresivo de tejido conectivo y capa muscular en la pared de la vía aérea que aumentaba con la aparición de anomalías anatómicas y funcionales. Este estudio demostró una clara asociación entre el humo del tabaco y los cambios patológicos en las vías aéreas periféricas, dando lugar a la hipótesis de que estas lesiones podrían ser causantes de los sutiles cambios fisiológicos que se observan en fumadores jóvenes, pudiendo ser igualmente los precursores de lesiones más severas.

Recientemente Hogg et al<sup>7</sup> han aportado más luz en este complejo proceso estudiando tejido pulmonar de pacientes con diferentes grados de gravedad, partiendo de los anteriormente clasificados como EPOC estadio GOLD 0 (fumadores sin obstrucción) hasta los EPOC muy graves (GOLD 4, flujo espiratorio forzado en el primer segundo [FEV<sub>1</sub>] < 30%). Sus resultados confirman que la progresión de la EPOC se asocia a una respuesta inflamatoria más intensa en las paredes y luces de las pequeñas vías aéreas que compromete células de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, que llegan a formar folículos linfoides. Así, el porcentaje de vías aéreas que contenían neutrófilos, macrófagos, células CD4+, células CD8+, células B y folículos linfoides aumentaba según progresa la gravedad de la EPOC. Se ha sugerido que las diferencias en células T podrían ser las que marquen el paso de la bronquiolitis respiratoria del fumador a los cambios patológicos del fumador que desarrolla EPOC; estas células tienen relación con una disregulación de la tolerancia inmunológica a autoantígenos<sup>8</sup>. Finkelstein et al<sup>8</sup> fueron los primeros en describir la importancia de las células T, predominantemente CD8+, en las vías aéreas y parénquima pulmonar de fumadores que desarrollan EPOC, comparado con fumadores "sanos". Estos hallazgos fueron posteriormente confirmados en distintos trabajos por Saetta et al<sup>10</sup> en piezas quirúrgicas y por O'Shaughnessy et al<sup>11</sup> en biopsias bronquiales, y más recientemente por el trabajo de Hogg et al<sup>4</sup> mencionado anteriormente. La presencia de estas células en el proceso inflamatorio de la EPOC es compatible con la hipótesis de una respuesta inmunológica como factor determinante del daño tisular en el pulmón<sup>8</sup>.

## ¿Qué pruebas existen para valorar la pequeña vía aérea?

La vía aérea distal es un compartimento anatómico difícilmente valorable teniendo en cuenta su relativa inaccesibilidad. Ello contribuye al escaso conocimiento del efecto que los diferentes tratamientos utilizados en esta patología pueden tener a este nivel. Para valorar el comportamiento y funcionalidad de la "pequeña vía aérea" se han empleado varias técnicas, ninguna de las cuales ha sido definitiva ni concluyente, aunque se están haciendo progresos muy importantes con las técnicas de imagen y otros marcadores no invasivos. Tampoco existe evidencia de marcadores biológicos modulables que puedan traducir lo que está pasando en la pequeña vía aérea en diferentes estadios de la enfermedad y las consecuencias del tratamiento, lo cual contribuye a un mayor desconocimiento sobre el comportamiento de la pequeña vía en la EPOC.

La exploración de la pequeña vía aérea in vivo puede realizarse a tres diferentes niveles: con técnicas de funcionalismo pulmonar, con técnicas de imagen y con técnicas invasivas y no invasivas, de que permitan valorar el grado de inflamación y remodelado.

#### *Pruebas de función pulmonar*

La prueba de función pulmonar utilizada de forma universal para diagnosticar y monitorizar la obstrucción al flujo aéreo es la espirometría. Sin embargo, es ampliamente aceptado que el FEV<sub>1</sub> no refleja específicamente las alteraciones de las pequeñas vías aéreas<sup>12</sup>. Otros parámetros de función pulmonar se han propuesto como marcadores de la función de la pequeña vía aérea. Uno de ellos es el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada (flujo espiratorio máximo [FEF] 25-75% [FEF<sub>25-75</sub>]), aunque no muestra resultados concluyentes, ya que mediciones seriadas del mismo presentan alta variabilidad y su resultado está influido por obstrucción y por cambios en volúmenes. Tampoco se correlaciona con el grado de inflamación de la pequeña vía aérea, lo cual se ha observado en biopsias obtenidas mediante broncoscopios<sup>13</sup>.

Otros parámetros funcionales pueden demostrar atrapamiento aéreo como traducción indirecta de afectación de la pequeña vía aérea, tales como la capacidad vital forzada (FVC), el volumen residual (VR), la capacidad pulmonar total (TLC) o la capacidad residual funcional (FRC). El VR ha mostrado una relación más cercana con pequeños cambios a nivel de resistencias periféricas, lo cual estaría en relación con funciones de la pequeña vía. También se ha podido demostrar que valores de FVC mejoraban después de administrar medicaciones extrafinas cuando se compara con tratamientos no extrafinos, lo que sugiere que tratamientos extrafinos producen una mayor reducción del grado de atrapamiento, lo cual refleja obstrucción de la pequeña vía.

#### *Otras pruebas de función pulmonar*

Los estudios post mórtem que identificaron cambios estructurales incipientes en los sujetos fumadores jóvenes llevaron a los investigadores a buscar una prueba de función pulmonar que se alterase antes de que la limitación al flujo aéreo objetivada por la disminución del FEV<sub>1</sub> fuera evidente. El grupo de la Universidad McGill<sup>12</sup> estudió pacientes fumadores realizando un estudio funcional completo (que incluía técnicas específicas para valorar las pequeñas vías aéreas) antes de llevar a cabo cirugía de resección de pequeños tumores pulmonares intentando correlacionar las anomalías inflamatorias observadas en el estudio anatomopatológico con los cambios funcionales. Todas las pruebas funcionales mostraban un deterioro a medida que aumentaba la puntuación de anomalías patológicas, aunque sólo pudo detectarse una cantidad significativa de enfisema en los pacientes con afectación más severa. En algunos sujetos con cociente FEV<sub>1</sub>/FVC normal, tanto la pendiente de la fase III de la prueba de lavado de nitrógeno como el volumen de isoflujo en la curva flujo-volumen con helio, fueron capaces de detectar pequeñas alteraciones de las pequeñas vías aéreas, a pesar de que otras pruebas espirométricas fueron normales. Estudios posteriores confirmaron afectación temprana de estas pruebas específicas de la pequeña vía aérea en pacientes fumadores con FEV<sub>1</sub> mayor del 80%<sup>14</sup>.

La prueba de lavado con nitrógeno es una técnica sensible y reproducible mediante la cual el paciente respira en un circuito abierto inspirando oxígeno al 100% y se mide el aire inspirado mediante un espirometro y la concentración de nitrógeno mediante un analizador. Esta prueba tiene la capacidad de diferenciar la ventilación proveniente de conductos periféricos de la vía aérea y ventilación procedente de la vía aérea más proximal. Puede darnos información muy aproximada sobre anomalías a nivel distal pulmonar. Tiene la capacidad de analizar una respiración única o respiraciones múltiples y es útil para valorar atrapamiento aéreo de la pequeña vía aérea.

Otra aproximación que ha mostrado resultados esperanzadores es la oscilometría por impulsos. La oscilometría es una técnica simple y reproducible mediante la que se calcula la resistencia de la vía aérea periférica y la reactancia respiratoria a varias frecuencias simultáneas a través de la interpretación de impulsos oscilatorios superpuestos a la ventilación corriente. Estudios preliminares sugieren que su medición puede emplearse para diagnosticar patologías obstructivas pulmonares. Esta técnica se ha postulado como un método más sensible que el FEV<sub>1</sub> para medir los efectos fisiológicos de los broncodilatadores en EPOC y asma<sup>15</sup>.

Tanto la prueba de lavado con nitrógeno como la oscilometría necesitan ser validadas con estudios longitudinales para conocer su aplicabilidad en la práctica clínica diaria.

#### *Técnicas de imagen: tomografía computarizada de alta resolución y resonancia magnética*

Las pruebas de imagen son consideradas muy valiosas y prometedoras en el estudio y evaluación de la vía aérea pulmonar, lo cual ha merecido un capítulo entero en este suplemento especial. Debemos destacar brevemente que la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) es una técnica no invasiva mediante la cual obtenemos información detallada sobre el árbol bronquial. Tiene el inconveniente de que sólo puede valorar anatomía bronquial > 2 mm de diámetro, lo cual limita la valoración directa de las anomalías que ocurren a nivel de la pequeña vía como por ejemplo cambios en el grosor de la pared; sin embargo, se pueden obtener signos indirectos de alteraciones a nivel de la pequeña vía como el atrapamiento aéreo y la heterogeneidad ventilatoria, lo cual es posible correlacionarlo con alteraciones de parámetros funcionales respiratorios.

El uso de resonancia magnética (RM) asociándose a inhalación de gases hiperpolarizados (helio, xenón) ha generado mucho interés como técnica para valorar la pequeña vía aérea. Mediante dicha prueba es posible generar imágenes de alta resolución pudiendo detectar y cuantificar heterogeneidad en perfusión y ventilación, lo cual nos da la posibilidad de valorar diferentes patrones de obstrucción de la vía aérea. El helio hiperpolarizado también se ha empleado para valorar obstrucción y ventilación en pacientes asmáticos así como para valorar pacientes con enfisema a través de información a nivel del alvéolo y de la pequeña vía aérea. Esta técnica tiene el inconveniente de ser costosa, no se cuenta con ella en todos los centros hospitalarios y es necesario personal entrenado para su realización y aún no está establecida como técnica para aplicación clínica.

#### *Marcadores de inflamación*

La pequeña vía representa una zona de la vía aérea difícil de abordar mediante fibrobroncoscopia, esto quiere decir, que para poder valorar biomarcadores inflamatorios de la pequeña vía aérea de forma directa, es necesaria la resección de estructuras mediante cirugía y/o biopsias transbronquiales, lo cual, obviamente, no es aplicable a la práctica clínica diaria.

Una aproximación indirecta es mediante el análisis del esputo inducido tras la inhalación de suero salino hipertónico; esta técnica es útil para valorar la presencia de células inflamatorias de la vía aérea central pero se ha propuesto igualmente para valorar inflamación en la vía aérea distal mediante inducciones secuenciales realizadas en cortos intervalos de tiempo (20-30 min); sin embargo, esta técnica requiere reproducibilidad y estandarización, y en la actualidad no se han hecho estudios que comparen el patrón inflamatorio en el esputo con valoraciones de la pequeña vía realizados mediante biopsia transbronquial o muestras quirúrgicas. No obstante, cada vez son más numerosos los trabajos que tratan de encontrar en esputo un biomarcador de daño en la pequeña vía aérea, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)<sup>16</sup>, la proteína SCGB1A1<sup>17</sup> o la carboximetil-lisina<sup>18</sup>.

Otra medida indirecta de la inflamación bronquial puede hacerse mediante el análisis del óxido nítrico en aire exhalado (FeNO). El óxido nítrico alveolar determinado mediante mediciones a múltiples flujos espiratorios ha sido propuesto como un potencial marcador de inflamación a nivel de la vía aérea distal<sup>19</sup>; se ha demostrado que éste aumenta sus valores en pacientes asmáticos y en pacientes con EPOC a diferentes grados de severidad. Recientes estudios señalan que esta técnica es reproducible, libre de variaciones diurnas y puede ser aplicable tanto en EPOC como en pacientes asmáticos; sin embargo, desde que la medición de FeNO alveolar se determina a partir de una extrapolación computarizada que evalúa el FeNO a diferentes flujos y no es directamente cuantificada, el significado clínico de dicha prueba no se ha establecido firmemente y son necesarios estudios para comparar este biomarcador con la patología en sí, para de esta manera aumentar la evidencia que el FeNO alveolar es verdaderamente una medida aceptable y real de la vía aérea distal.

### Tratamientos a nivel de la vía aérea distal en enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Los efectos del tratamiento de la pequeña vía en la EPOC es un área pobremente estudiada. Actualmente, existen pocos estudios clínicos bien diseñados que evalúen función y estructura de la pequeña vía antes y después de intervenciones terapéuticas y sus posibles efectos en esta zona<sup>20</sup>.

Dentro del tratamiento actual de la EPOC, los broncodilatadores son los fármacos que mayor beneficio han demostrado, particularmente los de acción prolongada, los cuales contribuyen a disminuir el grado de atrapamiento aéreo mejorando de esta manera la capacidad de ejercicio<sup>4</sup>. Tras observaciones realizadas in vitro se piensa que la pequeña vía aérea es igualmente sensible a mediadores broncoconstrictores que el resto de la vía aérea. En muestras obtenidas de tejidos pulmonares se ha observado que el tratamiento con  $\beta_2$ -agonistas (sobre todo indacaterol y formoterol) revierte la broncoconstricción inducida por carbachol de forma dependiente de la dosis, por lo que el efecto de los broncodilatadores debe ser importante a nivel distal. El tratamiento médico con bromuro de tiotropio (anticolinérgico de segunda generación) es otro tratamiento médico que ha demostrado ser efectivo en pacientes EPOC, incluso introducido de forma temprana, ya que disminuye el número de exacerbaciones y mejora parámetros de función pulmonar dentro de la que se incluyen los parámetros que valoran la pequeña vía aérea (FEF<sub>25-75</sub>)<sup>21</sup>.

Otro aspecto importante del abordaje terapéutico de la EPOC es la terapia antiinflamatoria y, siendo la bronquiolitis respiratoria un hallazgo patológico presente desde el inicio del hábito tabáquico, tratar la inflamación a este nivel debería ser de gran relevancia. Sin embargo, la EPOC es considerada por muchos autores una patología corticorresistente<sup>22</sup>, ya que el tratamiento con glucocorticoides en monoterapia no disminuye las células inflamatorias ni parece mejorar la función pulmonar. Sin embargo, en un estudio realizado durante un período de 12 semanas se demostró que tratamientos sobre la base de beclometasona ultrafina reducían el volumen residual en un 13% del volumen predicho pero no se observó ningún efecto en el FEV<sub>1</sub><sup>23</sup>. Un reciente ensayo demuestra que la combinación beclometasona/formoterol mejora significativamente la capacidad vital forzada comparado con otras combinaciones de corticoides y betaagonistas<sup>24</sup>. Esta reducción indica que tratamientos a base de corticoides inhalados en forma de partículas extrafinas pueden mejorar la función pulmonar al reducir el grado de hiperinsuflación. La asociación de glucocorticoides inhalados y  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada sí que tiene una acción beneficiosa en los pacientes con EPOC grave y está recomendada en las guías de práctica clínica<sup>4</sup>. Su efecto sobre la vía aérea distal no es conocido, pero se ha propuesto que, de esta manera, al lograr alcanzar la zona más distal del pulmón en donde la inflamación está presente, podría darnos nuevas oportunidades en el tratamiento de la EPOC. Una nueva opción se nos abre con el tratamiento antiinflamato-

rio sistémico con inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (roflumilast), que debería ser capaz de modular la inflamación a todos los niveles de la vía aérea.

Estudios en los cuales se analice el efecto de los corticoides u otros antiinflamatorios en combinación con  $\beta_2$ -agonistas de larga duración a nivel de las anomalías de la pequeña vía aérea de pacientes EPOC son necesarios y podrían resolver muchas más dudas al respecto.

### Conclusiones

La pequeña vía aérea es el origen de la inflamación pulmonar que caracteriza a la EPOC y puede observarse desde estadios iniciales en el fumador que todavía no ha desarrollado obstrucción al flujo aéreo detectable mediante una espirometría forzada. Aunque el proceso inflamatorio está bien caracterizado, todavía no disponemos de técnicas de fácil manejo que nos permitan evaluar dicha inflamación y monitorizar los efectos del tratamiento a dicho nivel. Los esfuerzos de la comunidad científica han de dirigirse hacia la búsqueda de biomarcadores que aparezcan de forma precoz en la historia natural de la enfermedad y nos permitan evaluar los efectos del tratamiento. Hasta la fecha, la combinación de tratamientos broncodilatadores y corticoides inhalados es la opción terapéutica recomendada para los casos más graves, aunque sus efectos sobre la pequeña vía aérea son poco conocidos.

### Puntos clave

- La vía aérea distal es donde se produce el proceso inflamatorio predominante en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): la bronquiolitis respiratoria.
- La inflamación a nivel del bronquiolo respiratorio en la EPOC está bien caracterizada, con predominio de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T.
- Todavía no existen marcadores no invasivos que permitan diagnosticar la afectación de la vía aérea distal de forma temprana, aunque se está investigando en ellos.
- El abordaje terapéutico actual con corticoides inhalados, en especial los que se inhalan en partículas ultrafinas, y broncodilatadores de larga acción puede tener un efecto sobre la pequeña vía aérea.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Kahn RH. Physiologie der trachea. Arch Anat Physiol. 1907;398-418.
2. Nuñez B, Cosío BG. Estructura y desarrollo del pulmón. En: Casan P, García-Río F, Gea J, editores. Fisiología y biología respiratorias. Madrid: Ergon; 2007. p. 13-21.
3. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med. 1968;278:1355-60.
4. Peces-Barba G, Barbera JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: Joint Guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT). Arch Bronconeumol. 2008;44:271-81.
5. Sturton G, Persson C, Barnes PJ. Small airways: an important but neglected target in the treatment of obstructive airway diseases. Trends Pharmacol Sci. 2008;29:340-5.
6. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. N Engl J Med. 1974;291:755-8.
7. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350:2645-53.
8. Cosío MG, Saetta M, Agustí A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2009;360:2445-54.
9. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosío MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:1666-72.
10. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:822-6.

11. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:852-7.
12. Cosío M, Chezzo H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med.* 1978;298:1277-81.
13. Sutherland ER, Martin RJ, Bowler RP, Zhang Y, Rex MD, Kraft M. Physiologic correlates of distal lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:1046-50.
14. Wright JL, Lawson LM, Pare PD, Kennedy S, Wiggs B, Hogg JC. The detection of small airways disease. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129:989-94.
15. Borrill ZL, Houghton CM, Tal-Singer R, Vessey SR, Faiferman I, Langley SJ, et al. The use of plethysmography and oscillometry to compare long-acting bronchodilators in patients with COPD. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:244-52.
16. Rovina N, Papapetropoulos A, Kollintza A, Michailidou M, Simoes DC, Roussos C, et al. Vascular endothelial growth factor: an angiogenic factor reflecting airway inflammation in healthy smokers and in patients with bronchitis type of chronic obstructive pulmonary disease? *Respir Res.* 2007;8:53.
17. Bourdin A, Kotsimbos T, Nguyen K, Vachier I, Mainprice B, Farce M, et al. Non-invasive assessment of small airway remodelling in smokers. *COPD.* 2010;7:102-10.
18. Kanazawa H, Kodama T, Asai K, Matsumura S, Hirata K. Increased levels of N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in epithelial lining fluid from peripheral airways in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Clin Sci (Lond).* 2010;119:143-9.
19. Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride NB, Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:52-9.
20. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM, Magnussen H, Rabe KF, Siafakas NM, et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for re-appraisal. *Allergy.* 2010;65:141-51.
21. Incorvaia C, Riario-Sforza GG, Pravettoni C, Yacoub MR, Frati F. Impairment of small airways in COPD patients with frequent exacerbations and effects of treatment with tiotropium. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3:123-6.
22. Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet.* 2004;363:731-3.
23. John M, Bosse S, Oltmanns U, Schumacher A, Witt C. Effects of inhaled HFA beclomethasone on pulmonary function and symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2005;99:1418-24.
24. Calverley PM, Kuna P, Monso E, Costantini M, Petruzzelli S, Sergio F, et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. *Respir Med.* 2010;104:1858-68.