



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

Alfons Torrego Fernández^{a,*} y Rosa M. Muñoz Cano^b

^aServicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^bUnidad de Alergia, Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria, Hospital Clínic, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Asma grave
Asma nocturna
Asma pediátrica
Vía aérea pequeña

El asma sigue siendo un problema de salud mundial pese a los avances en las técnicas diagnósticas y en el tratamiento. El carácter inflamatorio de esta patología es, hoy en día, indudable y el hecho de que esta inflamación afecta a todo el árbol respiratorio, tanto en las vías proximales como en las áreas más distales, se ha corroborado en múltiples estudios. El desarrollo del arsenal terapéutico, con fármacos más potentes y mejores dispositivos de inhalación, ha permitido mantener cierto control sobre el fenómeno inflamatorio pero se ha encontrado con un escollo, a simple vista difícil de superar, que es la incapacidad de llegar hasta los puntos más distales de la vía respiratoria. Sin embargo, la información disponible sobre el papel real de la afectación de la vía aérea pequeña en la clínica del paciente con asma es, aún hoy día, muy escasa. Las evidencias fisiopatológicas existentes demuestran que, además de las grandes vías respiratorias, las denominadas vías pequeñas o distales (con diámetros inferiores a 2 mm) contribuyen en gran parte a la gravedad del asma. Varios trabajos han demostrado que el proceso inflamatorio parece ser más intenso en esta zona, hecho que se ha relacionado con el asma nocturna, y un incremento de células que expresan el receptor β de los corticoides, asociado con el asma resistente a corticoides y al asma con desenlace fatal. Del mismo modo, la afectación de la vía aérea pequeña parece ser un factor muy importante en el asma en edad pediátrica.

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

Clinical relevance of distal airway involvement in asthma

ABSTRACT

Keywords:

Severe asthma
Nocturnal asthma
Pediatric asthma
Small airways

Asthma continues to be a global health problem, despite advances in diagnostic techniques and treatment. The inflammatory nature of asthma is currently indisputable, as is the involvement of the entire respiratory tree, both the proximal and most distal airways, which has been demonstrated in multiple studies. The development of the therapeutic arsenal, with more potent drugs and improved inhalation devices, has allowed a certain control to be maintained over the inflammatory process, although the inability to reach the most distal points of the airways has posed a stumbling block that seems difficult to overcome. However, the available information on the real role of distal airway involvement in asthma remains very scarce. Physiopathological evidence shows that, in addition to the large airways, the small or distal airways (those with a diameter of less than 2 mm) substantially contribute to the severity of asthma. Several studies have shown that the inflammatory process seems to be more intense in this area. This finding has been related to nocturnal asthma and an increase in glucocorticoid *receptor-beta-expressing cells*, associated with corticosteroid-resistant asthma and fatal asthma. Equally, small airway involvement seems to be a highly important factor in asthma in the pediatric age group.

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

Introducción

Una de las limitaciones que plantea el estudio de las implicaciones fisiopatológicas y clínicas de la afectación de la vía aérea pequeña en los pacientes con asma es la ausencia de un parámetro funcional, bio-

marcador o prueba, que permita evaluar con precisión el compartimiento distal pulmonar que incluye bronquios membranosos, bronquiolos terminales y sacos alveolares. Por tanto, se trata de una región anatómica relativamente inaccesible para su estudio, que ha ido recobrando interés por el posible impacto clínico y terapéutico que puede comportar. Así, por ejemplo, es posible pensar que algunos pacientes con asma correctamente tratada de acuerdo a su nivel de gravedad presenten una espirometría con cifras totalmente normales y paradó-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: atorrego@santpau.cat (A. Torrego Fernández).

jicamento se quejen de síntomas mal controlados, tales como tos persistente o disnea de esfuerzo, y esto sea debido precisamente a una incapacidad de las mediciones espirométricas de reflejar la existencia de alteraciones distales en la vía aérea. El empleo de otros parámetros funcionales y el progresivo desarrollo de los métodos de imagen o la determinación de biomarcadores pueden permitir estudiar mejor estos fenómenos en el futuro inmediato.

En ese sentido, por ejemplo, la medición de la producción de óxido nítrico alveolar ha sido utilizada en algún estudio como marcador no invasivo de inflamación de la vía aérea pequeña. De ese modo Berry et al¹ mostraron que el óxido nítrico alveolar estaba incrementado en un grupo de pacientes con asma grave en comparación con pacientes con formas leves de la enfermedad, y además este incremento se correlacionaba con la presencia de eosinófilos en el lavado broncoalveolar de estos pacientes¹.

Estudios post mórtem o con muestras de pulmón obtenidas quirúrgicamente han demostrado la presencia de alteraciones de la vía aérea pequeña de pacientes con asma. Por ejemplo, se ha encontrado que la distribución de células inflamatorias como los eosinófilos varía en densidad a lo largo del árbol bronquial, en muestras obtenidas de pacientes fallecidos por asma, y que esta distribución celular es diferente de la observada en otras patologías pulmonares crónicas. Otras alteraciones descritas en estos pacientes han sido la presencia de engrosamiento de la vía aérea distal y de impactaciones y taponamientos^{2,3}. La presente publicación dedica apartados específicos a aspectos anatómicos, funcionales y radiológicos de la afectación aérea distal. La realización de bronoscopias con adquisición de biopsias transbronquiales para estudiar la vía aérea pequeña en pacientes con asma refractaria al tratamiento también se ha utilizado en algunos trabajos y ha mostrado que en investigación se trata de una técnica factible para el estudio de estos pacientes y que la presencia de algunos grupos celulares, como los mastocitos quimasa-positivos adheridos a la pared alveolar, se asociaban a una mejor función pulmonar^{4,5}. Sin embargo, todavía no existe evidencia suficiente para justificar la realización de biopsias transbronquiales como parte del estudio clínico de un paciente con asma grave.

El tratamiento actual del asma persistente se basa fundamentalmente en el uso de broncodilatadores y glucocorticoides utilizados por vía inhalada. Este tratamiento permite el correcto control clínico y funcional de una mayoría de pacientes. Sin embargo, existe un pequeño pero importante porcentaje de pacientes con asma grave refractaria al tratamiento en los que, a pesar del uso de estos fármacos y una vez excluidos otros factores que puedan contribuir a la gravedad del asma, permanecen sintomáticos y son la principal causa de consumo de recursos sanitarios y morbimortalidad con asma. En este grupo

de pacientes graves se encuentra afectación de las vías respiratorias mayores y pequeñas, por lo que es importante entender los mecanismos de estas alteraciones, así como la búsqueda de nuevas aproximaciones terapéuticas⁶. En cualquier caso, es plausible pensar que la ausencia de efecto de los tratamientos actuales en algunos pacientes pueda estar asociada, al menos en parte, a la dificultad de los fármacos en alcanzar las zonas más distales de la vía aérea.

De hecho, diversos estudios sugieren que la afectación inflamatoria de la vía aérea pequeña es un lugar con una contribución predominante a la obstrucción al flujo aéreo de los pacientes con asma, especialmente en los casos más graves^{1,7-9}.

Tomados en conjunto, estos datos sugieren que la vía aérea pequeña parece contribuir de forma importante a las formas de asma grave con pobre respuesta al tratamiento.

Otro aspecto clínico que también se ha relacionado a la vía aérea pequeña es el asma nocturna. Kraft et al¹⁰ publicaron un trabajo que estudió, mediante biopsias bronquiales y transbronquiales, la presencia de células inflamatorias y otras alteraciones, en muestras obtenidas de pacientes con asma nocturna y no nocturna en bronoscopias realizadas durante el día y la noche. Los resultados mostraron que la densidad de eosinófilos y macrófagos en el tejido alveolar durante la madrugada era superior en los pacientes con asma nocturna respecto al grupo de sujetos con asma no nocturna, y a su vez, que dichas células se incrementaban en las muestras obtenidas durante la noche con respecto al día (fig. 1). Paralelamente, no observaron diferencias en la densidad de células inflamatorias bronquiales entre estos dos grupos de pacientes¹⁰. Por tanto, estos datos sugieren que la acumulación de células inflamatorias en el tejido alveolar desempeña un papel en la variación circadiana, tanto clínica como funcional, que presenta una buena parte de los pacientes con asma.

A favor de esta posibilidad, otro interesante estudio realizado mediante pletismografía durante el sueño demostró que los pacientes con asma nocturna presentan durante la noche un desajuste funcional del equilibrio entre volumen pulmonar y resistencia al flujo aéreo, presentando un marcado incremento de la resistencia pulmonar desproporcional a la caída de la capacidad residual funcional. Esta alteración no parecía estar relacionada con la posición en supino, y la respuesta inflamatoria de la pequeña vía aérea durante la noche es la explicación más razonable para este fenómeno¹¹.

Finalmente, la afectación de la vía aérea pequeña es característica y conocida en otras patologías, como son el tabaquismo y las infecciones virales. Por este motivo, una variedad de fenotipos clínicos de asma, como son las exacerbaciones espontáneas o las complicaciones del asma por fumar o sufrir una infección viral, se han relacionado a esta alteración distal.

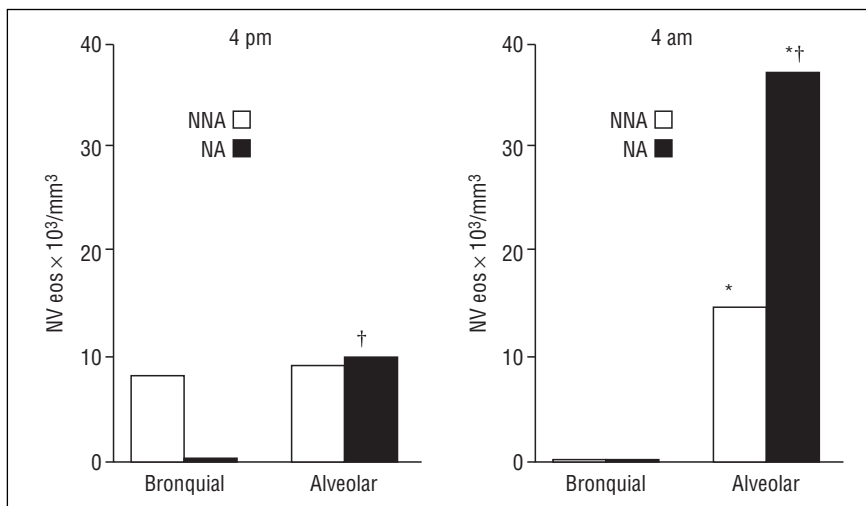


Figura 1 Densidad (número por volumen [NV]) de eosinófilos (eos) por milímetro cúbico en muestras pulmonares obtenidas de biopsia endobronquial (bronquial) y transbronquial (alveolar), de pacientes con asma nocturna (AN) y asma no nocturna (ANN). Adaptado de Kraft et al¹⁰.

*† $p < 0,05$.

Papel de la afectación de la vía aérea pequeña en el asma en edad pediátrica

Considerando las características fisiopatológicas, el asma en edad pediátrica presenta múltiples rasgos que permiten distinguirla del asma del adulto, e incluso del asma del adulto que se inicia en la infancia.

En el asma pediátrica con frecuencia observamos un aumento de la resistencia de las vías periféricas en ausencia de una afectación de las vías de mayor calibre, como así lo demuestra la presencia de valores normales del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1)^{12,13}. De hecho, el trabajo de Bacharier et al¹⁴ en 2002 observó que los niños con asma leve presentaban un FEV_1 del 95,1% de media, los pacientes con asma moderada persistente un FEV_1 del 90,2% y en aquellos con asma grave se observó un FEV_1 del 83,8%, todos estos valores por encima del 80% teórico que define un asma leve¹⁴. Además, otros muchos estudios han demostrado la falta de correlación entre los síntomas y exacerbaciones y los parámetros de función pulmonar. Como es el caso del trabajo publicado en 2002 por Sharek et al¹⁵, en el que se observó una ausencia de relación entre los parámetros espirométricos y los síntomas referidos por los padres de los pacientes, la utilización de recursos sanitarios y los resultados de un cuestionario específico para asma pediátrico (Child Health Survey for Asthma). De modo que el estado del asma se podía definir de forma más fehaciente con cualquiera de los parámetros clínicos que con los valores del FEV_1 . Este hecho, la falta evidente de utilidad de los parámetros funcionales pulmonares en el diagnóstico y el seguimiento del asma en edad pediátrica, puede conducirnos a un infradiagnóstico de la enfermedad y a una subestimación de su gravedad, con el riesgo consiguiente de infratratamiento y sus consecuencias a corto y medio plazo.

De modo que cabe plantearnos qué parte del árbol bronquial está afectada en el asma que presentan los niños, y algunos estudios parecen determinar que es la vía aérea pequeña. De hecho, algunos trabajos sobre la función pulmonar han observado que, pese a que el FEV_1 suele estar muy poco o nada disminuido, el flujo espiratorio máximo 25-75%, parámetro considerado como medida indirecta de afectación de la vía aérea pequeña, sí lo suele estar¹⁶.

La introducción de los corticoides inhalados ha sido un hito, quizás el más importante, en el tratamiento del asma, tanto para los pacientes adultos como para los asmáticos en edad pediátrica. Sin embargo, la tasa de reagudizaciones y visitas no programadas a urgencias no ha descendido tanto como se hubiese esperado¹⁷. Muchas y variadas son las causas que justifican la falta de respuesta al efecto de los corticoides: el mal cumplimiento terapéutico, un falso diagnóstico de asma, el hecho de que el asma sea un síndrome con diferentes y heterogéneas características, tanto clínicas como fisiopatológicas (aún más en los niños), o la ausencia de respuesta a los corticoides (corticorresistencia o corticoinsensibilidad). Sin embargo, en el caso del asma en edad pediátrica, también deberíamos plantearnos si son los corticoides inhalados capaces de llegar a todos los puntos del árbol bronquial, y en especial a la parte más distal (vía aérea pequeña), que es la que parece estar más afectada en estos pacientes. ¿Y sería esta afectación diferencial de la vía respiratoria quizás uno de los motivos (aunque probablemente no el único) que podrían explicar por qué, en general, los niños responden mejor a los antileucotrienos que los adultos? ¿La vía sistémica aseguraría que el fármaco cubriese terapéuticamente a toda la vía respiratoria? ¿O es que, en definitiva, las vías respiratorias de los niños son únicamente pequeñas?

A la luz de la evidencia de la que disponemos en la actualidad, no podemos más que suponer el posible papel de la vía aérea pequeña en

el asma, ya sea en fenotipos bien definidos, como el asma nocturna o el asma grave, ya sea en el asma en edad pediátrica o, en general, en cualquier paciente asmático. Sin embargo, pese al evidente desconocimiento actual sobre el tema, se vislumbra un futuro campo de conocimiento que quizás podrá despejar dudas sobre algunos de los problemas a los que nos enfrentamos a diario en el diagnóstico y cuidado de nuestros pacientes.

Puntos clave

- La vía aérea pequeña es una región anatómica relativamente inaccesible a los estudios y tratamientos inhalados habituales que se emplean en los pacientes con asma.
- La afectación de la vía aérea pequeña se ha relacionado con algunas formas y manifestaciones de asma, como el asma grave, el asma nocturna o el asma en el fumador.
- El asma pediátrica tiene unas características diferenciales que pudieran estar relacionadas, al menos en parte, con la afectación de la vía aérea pequeña.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Berry M, Hargadon B, Morgan A, Shelley M, Richter J, Shaw D, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J*. 2005;25:986-91.
2. Haley KJ, Sunday ME, Wiggs BR, Kozakewich HP, Reilly JJ, Mentzer SJ, et al. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:565-72.
3. Carroll N, Cooke C, James A. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. *Eur Respir J*. 1997;10:292-300.
4. Balzar S, Wenzel SE, Chu HW. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur Respir J*. 2002;20:254-9.
5. Balzar S, Chu HW, Strand M, Wenzel S. Relationship of small airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:431-9.
6. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet LP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1337-48.
7. Tulic MK, Hamid Q. New insights into the pathophysiology of the small airways in asthma. *Clin Chest Med*. 2006;27:41-52.
8. Yanai M, Sekizawa K, Ohri T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Apply Physiol*. 1992;72:1016-23.
9. Wanger EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:447-52.
10. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1505-10.
11. Irvin CG, Pak J, Martin RJ. Airway-parenchyma uncoupling in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:50-6.
12. Spanh JD, Cherniack R, Paul K, Gelfand EW. Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:784-6.
13. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:1054-63.
14. Bacharier LB, Mauger DT, Lemanske RF, Schend V, Sorkness C, Strunk RC. Classifying asthma severity in children: is measuring lung function helpful? *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:S266.
15. Sharek PJ, Mayer ML, Loewy L, Robinson TN, Shames RS, Umetsu DT, et al. Agreement among measures of asthma status: a prospective study of low-income children with moderate to severe asthma. *Pediatrics*. 2002;110:797-804.
16. Paull K, Covar R, Jain N, Gelfand E, Spahn J. Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999-2002. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39:311-7.
17. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics*. 2002;110:315-22.