

Herramientas de medición de la afectación de la pequeña vía aérea: Estudio Atlantis.

Dra. Nieves Segura Arazuri.

Servicio de Alergología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

El asma bronquial, es un síndrome caracterizado por episodios reversibles de obstrucción bronquial, provocados por factores capaces de producir edema, inflamación y aumento de la secreción mucosa que conllevan un aumento de la resistencia al flujo aéreo. La fisiopatología del asma afecta a todas las vías aéreas, las centrales (grandes) y las distales, denominadas vías aéreas pequeñas (VAP) por poseer un diámetro interno menor de 2 mm. El asma es una de las enfermedades con mayor incidencia en todo el mundo, afectando a unos 334 millones de pacientes^{1,2}. La prevalencia de dicha patología está aumentando año tras año y presenta un importante impacto socioeconómico³. La evaluación de la pequeña vía aérea debe ser tenida en cuenta por ser una diana terapéutica relevante. Las vías aéreas distales, por su tamaño llamadas pequeñas, están conformadas por las vías aéreas presentes a partir de la octava división bronquial (bronquio terminal, bronquiolos, conductos y sacos alveolares). Están desprovistas de cartílago y presentan un flujo de aire laminar debido a que la velocidad del aire disminuye.

La evaluación de la pequeña vía aérea resulta difícil, puesto que se trata de una zona pulmonar bastante inaccesible para pruebas de función respiratoria. Una afectación extensa de las vías aéreas distales puede ocasionar pequeñas alteraciones en un estudio de función respiratoria rutinario. De ahí la dificultad que tenemos en el momento actual para valorar desde el punto de vista clínico, la afectación de la pequeña vía aérea en un paciente que vemos en consulta.

La contribución de la pequeña vía aérea a la resistencia de las vías aéreas es pequeña, en condiciones normales, según describen algunos autores, motivo por el cual ha sido denominada en ocasiones “zona silente”, por poder ser asintomática su obstrucción y no ser detectada en la espirometría hasta que esta es bastante severa⁴.

Otros autores han descrito como la afectación de la pequeña vía aérea puede objetivarse en más de la mitad de los pacientes asmáticos, lo que pone de manifiesto que los test de función respiratoria utilizados en la práctica clínica diaria tienden a infraestimar la afectación de las vías distales. Son distintos los estudios realizados que sugieren que la afectación de las vías periféricas contribuye a las manifestaciones clínicas del asma^{5, 6, 7}.

Una revisión sistemática relaciona la afectación de la pequeña vía aérea con un peor control sintomático, así como con un aumento en el número de exacerbaciones y con síntomas clínicos de peor pronóstico, como el asma nocturna o el asma inducida por ejercicio⁸. Dolhnikoff et al. demostraron que en pacientes fallecidos por asma las paredes externas de las vías distales son una localización fundamental de inflamación y remodelado, a diferencia de las vías grandes, donde es la pared interna la afectada principalmente⁹.

En pacientes fumadores se observa que las vías aéreas pequeñas tienen menor número de adherencias alveolares que las de los que no presentan hábito tabáquico, y es esta pérdida de adherencias en los alvéolos la que se traduce en inflamación de vías aéreas. En los casos de asma fatal el número de eosinófilos y el atrapamiento aéreo observado en TC es mayor que en casos de asma leve, lo que implica enfermedad en las vías de pequeño calibre¹⁰. Scichilone et al., mediante pruebas de imagen y un software informático adaptado, concluyen que el remodelado bronquial característico del asma se produce hasta en las vías aéreas más periféricas⁷.

Estos pacientes podrían pertenecer a lo que se ha llamado fenotipo de la pequeña vía aérea¹¹, que serían pacientes con un mal control sintomático que tienen las pruebas de función pulmonar rutinaria, como el FEV1, dentro de parámetros de referencia¹²⁻¹³. La dificultad para encontrar este fenotipo de pequeña vía radica en que una sola técnica de función pulmonar no es capaz de identificar correctamente la afectación de las vías aéreas más distales, necesitando una combinación de ellas para lograr valores predictivos más altos¹⁴⁻¹⁵.

Es necesario identificar a los pacientes con alteraciones funcionales en la pequeña vía aérea y con mal control clínico con terapia inhalada convencional, para poder establecer un tratamiento adecuado que actúe en la totalidad del árbol pulmonar^{6,16,17}. La oportunidad de disponer de una formulación extrafina incrementa las posibilidades de una distribución uniforme y correcta de los fármacos inhalados a lo largo de todo el árbol bronquial, minimizando los posibles efectos secundarios, locales y sistémicos del corticoide inhalado. Se han demostrado resultados positivos con la formulación extrafina dipropionato de beclometasona/formoterol (BDP/F), por su efecto antiinflamatorio en las vías aéreas más finas, confirmándose en varios ensayos clínicos la eficacia del tratamiento sobre el control de síntomas, el número y la gravedad de las exacerbaciones asmáticas, la función pulmonar y otras variables¹⁸.

La dificultad en la evaluación de las vías aéreas distales radica en saber responder si el deterioro funcional encontrado en dichas vías aéreas produce sintomatología clínica. Schipoff-Godart et al., seleccionando una cohorte de pacientes con afectación de vías distales (basado en FEF 50% y oscilometría de impulsos), describieron mayor hiperreactividad bronquial, mayor número de sibilancias y mayor número de síntomas tras exposición a neuroalérgenos¹⁹.

Takeda et al. evaluaron a 65 pacientes con asma estable mediante oscilometría de impulsos, espirometría y cuestionarios de control de síntomas y de calidad de vida. Concluyeron que la función de las vías aéreas distales se correlaciona mejor con síntomas

clínicos y control del asma si es evaluada mediante oscilometría que mediante espirometría, y que además una gran afectación de la pequeña vía aérea se traduce en una pérdida del control sintomático del asma²⁰.

Manoharan et al. evaluaron a un grupo de asmáticos con FEV1 preservado y valoraron en ellos la presencia de afectación de la pequeña vía aérea mediante oscilometría de impulsos y espirometría. Concluyeron que los pacientes con afectación de las vías aéreas periféricas tienen una mayor probabilidad de pérdida del control del asma a largo plazo²¹.

La zona pulmonar de la pequeña vía aérea debe ser un objetivo terapéutico y debe conseguirse así una distribución homogénea de los fármacos inhalados actualmente recomendados en las guías clínicas (corticoides inhalados y broncodilatadores de acción larga) por todo el árbol bronquial. Los factores a tener en cuenta para conseguir este propósito deben ser el tamaño de la partícula de inhalación y el dispositivo que lo emita²²⁻²³. Como se ha comentado previamente, han sido desarrollados dispositivos de inhalación que emiten un tamaño de partícula más pequeño que permite alcanzar dichas vías distales con mayor facilidad, lo que aporta beneficios terapéuticos en determinados pacientes. Los dispositivos de inhalación de la combinación extrafina BDP/F presurizados de dosis media (pMDI) como en polvo seco DPI, aportan soluciones de partículas extrafinas más pequeñas que las de otros mecanismos existentes en el mercado²⁴.

Diversos estudios han concluido que la combinación de micropartículas de BDP/F es comparable en términos de resultados en función pulmonar con las combinaciones de partículas grandes a dosis equivalentes²². En otro estudio, Scichilone et al. observan que la combinación extrafina de beclometasona/formoterol provoca una mejoría en la PC20 en comparación con tratamientos de mayor tamaño de partícula²³.

No existe en la actualidad ningún parámetro funcional, biomarcador específico o prueba que nos permita evaluar con precisión esta pequeña vía aérea. Se han aplicado distintas pruebas diagnósticas no invasivas que incluyen pruebas de función pulmonar, exploraciones radiológicas, marcadores inflamatorios, que proporcionan información sobre aspectos diferentes de la afectación de la VAP. Algunos como la oscilometría de impulsos, técnica muy sencilla de realizar y que no precisa prácticamente colaboración por parte del paciente y otros como el lavado de nitrógeno con respiración única y con respiración múltiple, que no está disponible en la mayoría de los laboratorios de pruebas funcionales, resultando un procedimiento complejo y costoso²⁵.

Los parámetros espirométricos tradicionalmente utilizados han sido el flujo mesoespiratorio (FEF 25%-75%) y el flujo forzado al 50% de la capacidad vital (FEF 50%), así como la capacidad vital forzada (FVC)¹⁰. La resistencia de la vía aérea puede medirse con la oscilometría de impulsos (OSI),²⁶ siendo la resistencia producida por las vías aéreas distales el 10% de la total de las vías respiratorias. Tanto la disminución de la capacidad vital forzada como la concentración de metacolina que disminuye un 20% el volumen espiratorio máximo por segundo (FEV1) (PC20) han sido utilizadas para reflejar el atrapamiento aéreo producido en estas vías al cerrarse por obstrucción. La técnica de lavado de nitrógeno en respiración única (LRU), que se ha empleado desde 1960, puede determinar el volumen al que se colapsan las vías aéreas distales. La prueba de lavado

de nitrógeno en respiraciones múltiples (MBW) valora una ventilación heterogénea de las distintas vías aéreas. En la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) se observa afectación de las vías aéreas distales al objetivarse disminución en áreas de atenuación, lo que implica un atrapamiento aéreo²⁷.

Tabla 1. Principales pruebas diagnósticas y parámetros más comúnmente utilizados en la evaluación de la pequeña vía aérea.

Técnica	Parámetros
Espirometría	FEF 25-75, FEF 50%
Oscilometría de impulsos	R5-R20, X5
Lavado de nitrógeno por respiración única o múltiple (LRU, MBW)	Slope phase III, CV, CC
TCAR	Atrapamiento aéreo, defectos de ventilación

Adaptada de: Rial Prado MJ, López Rico MR, Parra Arrondo A. Rev Asma. 2016;1(1):26-29

Todo lo anterior nos lleva a pensar que se necesitan más estudios para conocer la afectación de la VAP en cada paciente y, por consiguiente, la reducción con los tratamientos disponibles de la inflamación en la pequeña vía aérea, se traducirían en mejoras tanto en la clínica, como en la calidad de vida de los pacientes afectados de asma bronquial.

Estudio Assessment of Small Airways Involvement in Asthma. Estudio ATLANTIS.

Con el objetivo de determinar qué combinación de biomarcadores, pruebas fisiológicas y marcadores de imagen permite medir mejor la presencia y el grado de disfunción de las vías aéreas pequeñas (DVAP) en los pacientes con asma, así como la asociación de estas pruebas con las características del asma, se diseñó el estudio Assessment of Small Airways Involvement in Asthma [ATLANTIS].

También se estableció como objetivo en dicho estudio, elaborar una puntuación que indicara el grado de presencia de DVAP en cada paciente concreto, y evaluar la utilidad de esta puntuación para predecir la gravedad del asma, el control de la enfermedad, la calidad de vida y los antecedentes de exacerbaciones²⁸. Los resultados de la fase transversal del estudio ATLANTIS han sido publicados recientemente, aportándonos datos en la situación inicial.

Las diferentes pruebas fisiológicas podrían identificar anomalías en partes diferentes del árbol bronquial o aspectos diferentes de la DVAP, con lo que aportarían perspectivas diferentes sobre ella^{8, 29}. Las exploraciones de imagen pulmonar mediante TAC pueden aportar una perspectiva adicional respecto a la localización o la morfología de la DVAP. Hasta el momento solamente en cohortes pequeñas se ha estudiado la asociación de los resultados del TAC con los parámetros fisiológicos de la DVAP en pacientes con asma.

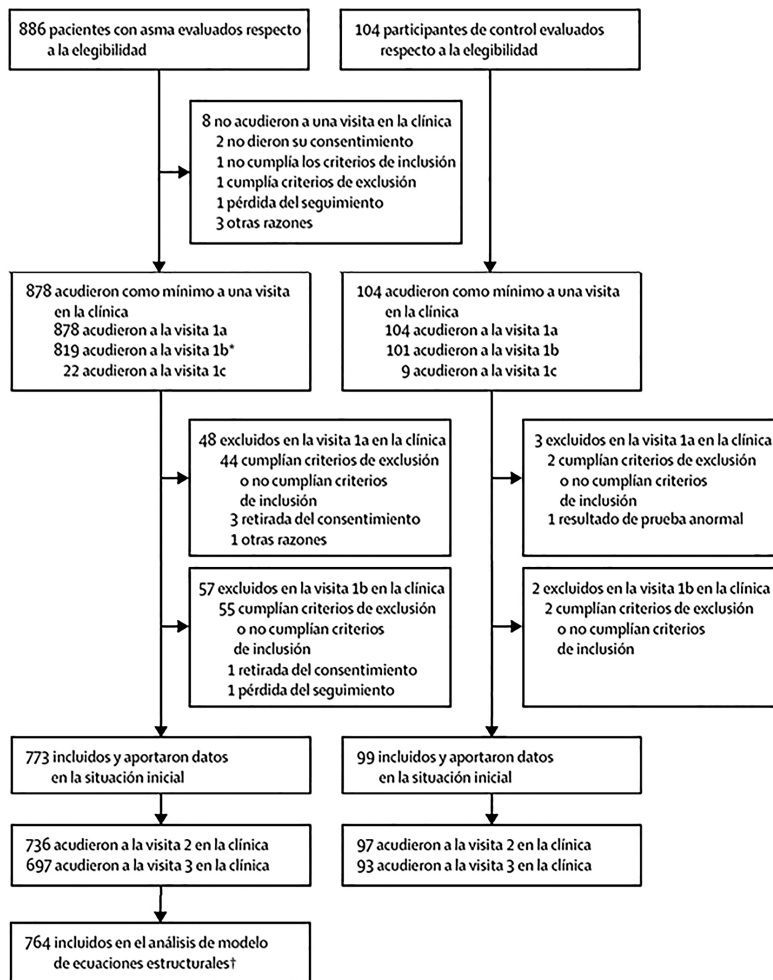
El estudio *Assessment of Small Airways Involvement in Asthma* (ATLANTIS) es un estudio de cohorte prospectivo, multinacional, de 1 año. Participan pacientes con asma de todos los niveles de gravedad. Una de las fortalezas de este estudio (el estudio *Assessment of Small Airways Involvement in Asthma* [ATLANTIS]), es la amplia muestra de pacientes asmáticos incluidos, más de 750 y casi 100 controles. Los estudios previos están realizados con muestras de menor tamaño. Destaca el hecho de que participan pacientes de 29 centros de nueve países (Alemania, Brasil, Canada, China, España, Estados Unidos, Italia, Países Bajos y Reino Unido). Los pacientes fueron reclutados de consultas de medicina general, bases de datos de neumólogos y anuncios (los participantes del grupo control se reclutaron mediante estos últimos).

Se diseñaron tres visitas para incluir a los pacientes, lo cual fortalece los criterios de inclusión del mismo. Los pacientes asmáticos tenían que tener el diagnóstico clínico de asma más de 6 meses antes de ser incluidos en el estudio. Este diagnóstico era confirmado por un neumólogo. Para este diagnóstico se exigió el respaldo de signos objetivos en la situación inicial o en los 5 años previos. Estos podían consistir en: resultado positivo de hiperreactividad de las vías aéreas a la metacolina, resultado positivo de reversibilidad (un cambio del FEV1 \geq 12% y \geq 200 ml en un plazo de 30 min) después de un tratamiento con 400 μ g de salbutamol en un inhalador con dosificador provisto o no de cámara de inhalación, variabilidad del flujo espiratorio máximo de más de un 20% (determinada a lo largo de 7 días) o reversibilidad documentada después de un ciclo (por ejemplo, 4 semanas) de tratamiento antiasmático de mantenimiento. Los criterios de inclusión exigían también que los pacientes presentaran un asma estable con cualquier tratamiento previo regular (incluidos los agonistas β 2 solos como medicación de rescate) a dosis estables durante más de 8 semanas antes de la evaluación inicial. Otro criterio de inclusión era que los pacientes hubieran fumado como máximo 10 paquetes-años a lo largo de su vida.

Los principales criterios de exclusión para los participantes con asma fueron un diagnóstico previo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), confirmado por un neumólogo, y una exacerbación asmática durante las 8 semanas previas a la evaluación inicial.

Se reclutaron y evaluaron 773 participantes con asma y 99 participantes fueron también incluidos como grupo control. Esta se realizó entre el 30 de junio de 2014 y el 3 de marzo de 2017. Registraron los datos de los participantes durante 1 año con visitas clínicas cada 6 meses y seguimiento telefónico cada 3 meses. Tan solo se utilizaron datos de la situación inicial para generar el modelo de DVAP que se presenta en el estudio.

Figura 1. Perfil del estudio.



Tomada de: Dirkje S Postma, Chris Brightling, Simonetta Baldi, Maarten Van den Berge, Leonardo M Fabbri, Alessandra Gagnatelli, Alberto Papi, Thys Van der Molen, Klaus F Rabe, Salman Siddiqui, Dave Singh, Gabriele Nicolini, Monica Kraft, en nombre del grupo de estudio ATLANTIS Lancet Respir Med 2019; 7: 402–16.

Se incluyeron pacientes con asma y sujetos sin asma (definida según los estadios de gravedad 1-5 de la Global Initiative for Asthma). Todos los participantes tenían entre 18 y 65 años de edad. No solamente se incluyeron pacientes con asma moderado-grave, se consideró relevante valorar también a pacientes con asma leve, sobre los que pocas veces se estudia la posible afectación de la pequeña vía aérea. Con objeto de determinar la gravedad del asma de los participantes, analizaron el uso de medicación durante 8 semanas antes de la evaluación en la visita inicial³⁰.

GINA 1	135 (17%)
GINA 2	85 (11%)
GINA 3	207 (27%)
GINA 4	300 (39%)
GINA 5	46 (6%)

Adaptada de: Dirkje S Postma, Chris Brightling, Simonetta Baldi, Maarten Van den Berge, Leonardo M Fabbri, Alessandra Gagnatelli, Alberto Papi, Thys Van der Molen, Klaus F Rabe, Salman Siddiqui, Dave Singh, Gabriele Nicolini, Monica Kraft, en nombre del grupo de estudio ATLANTIS Lancet Respir Med 2019; 7: 402–16.

En los participantes del grupo control se exigió que no hubieran presentado síntomas respiratorios compatibles con asma o EPOC en los últimos 2 años, una espirometría normal incluido un FEV1 en la situación inicial de como mínimo el 80% de los valores predichos y un cociente FEV1/capacidad vital forzada [FVC] superior al LIN [límite inferior de la normalidad]), una respuesta de vías aéreas normal (incluida una concentración de provocación causante de una reducción del 20% del FEV1 [PC20] de como mínimo 16 mg/ml, una dosis de provocación causante de una disminución de un 20% del FEV1 [PD20] de como mínimo 1,4 mg). Fueron excluidos los participantes (grupo de control y pacientes con asma) que presentaban enfermedades de vías respiratorias altas o bajas. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Médica de cada centro, y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Tabla 3. Características de los pacientes con asma en la situación inicial.

Tiempo de evolución de la enfermedad en años	16,7 (5,6-29,3)
Número de participantes cuya edad de diagnóstico inicial fue inferior a 18 años	301 (39%)
Media de exacerbaciones por participante en el año anterior	0,2 (0,6)
Número de participantes con una exacerbación o más en el año anterior	108 (14%)
Media de consultas no programadas por participante en el año anterior	0,3 (1,4)

Los datos corresponden a n (%), media o mediana.

Adaptada de: Dirkje S Postma, Chris Brightling, Simonetta Baldi, Maarten Van den Berge, Leonardo M Fabbri, Alessandra Gagnatelli, Alberto Papi, Thys Van der Molen, Klaus F Rabe, Salman Siddiqui, Dave Singh, Gabriele Nicolini, Monica Kraft, en nombre del grupo de estudio ATLANTIS Lancet Respir Med 2019; 7: 402–16

Tabla 4. Características de los pacientes con asma en la situación inicial.

Puntuación del Athma Control Test	21,0 (18,0-24,0)
Número de participantes con una puntuación del Asthma Control Test inferior a 15	100 (13%)
Score del Asthma Control Questionnaire-6	0,8 (0,3-1,5)
Puntuación en la escala visual analógica de EQ-5D-5L	80,0 (70,0-90,0)
Puntuación del Mini Asthma Quality of Life Questionnaire	5,6 (4,7-6,3)

Los datos corresponden a n (%), media o mediana.

Adaptada de: Dirkje S Postma, Chris Brightling, Simonetta Baldi, Maarten Van den Berge, Leonardo M Fabbri, Alessandra Gagnatelli, Alberto Papi, Thys Van der Molen, Klaus F Rabe, Salman Siddiqui, Dave Singh, Gabriele Nicolini, Monica Kraft, en nombre del grupo de estudio ATLANTIS Lancet Respir Med 2019; 7: 402-16

Evaluaron a todos los participantes mediante espirometría, pletismografía corporal, oscilometría de impulsos, lavado de nitrógeno espirado múltiple (MBNW), TAC (en algunos participantes) y cuestionarios acerca del control del asma, la calidad de vida relacionada con el asma (en ambos casos tan solo en los participantes con asma) y estado de salud.

Se realizaron pruebas clínicas y exploraciones de TAC en tres visitas en la situación inicial (1a, 1b y 1c). Todos los participantes debían acudir como mínimo a dos visitas de la situación inicial para ser incluidos en el estudio.

La visita 1a incluyó la verificación de los criterios de inclusión y exclusión; la entrega a los participantes con asma de cuestionarios sobre el control del asma (ACT y el ACQ-6) y la calidad de vida relacionada con el asma (mini- AQLQ7), y la entrega a todos los participantes de un cuestionario sobre el estado de salud (EuroQoL-5D-5L), y pruebas de determinación del óxido nítrico espirado y de provocación con metacolina y cepillado nasal. En la visita 1b se realizaron pruebas de función pulmonar con espirometría, pletismografía corporal, oscilometría de impulsos y lavado de nitrógeno espirado múltiple (MBNW), así como exploraciones de TAC. La visita 1c se llevó a cabo tan solo en los centros en los que se utilizó una broncoscopia con biopsias endobronquiales y transbronquiales. Se recogieron datos de análisis de sangre (utilizados para determinar las diferencias en el hemograma) y evaluaciones del uso de recursos de asistencia sanitaria.

Aplicaron modelos de ecuaciones estructurados en los participantes con asma para evaluar la contribución de todas las variables fisiológicas y de TAC a la DVAP, y basándose en ello definieron puntuaciones para cada paciente de DVAP clínica y de DVAP TAC. A continuación, clasificaron a los pacientes con asma en grupos de DVAP con una agrupación basada en el modelo y compararon la gravedad del asma, el control del asma y el uso de asistencia sanitaria durante el año anterior.

Para valorar los posibles índices de DVAP los parámetros que utilizaron fueron el porcentaje de disminución de la FVC respecto a la situación inicial con la PC20 o la PD20 (disminución de la FVC); la espirometría (incluido el flujo espiratorio forzado [FEF]₂₅₋₇₅ y el FEF₅₀, en ambos casos corregidos según la FVC); la pletismografía corporal (incluido el cociente de volumen residual/capacidad pulmonar total [RV/TLC] y la capacidad funcional residual); la oscilometría de impulsos, que incluía la resistencia a 5 Hz-resistencia a 20 Hz (R5-R20), una medida que refleja la resistencia respiratoria de las vías aéreas pequeñas y de conducción de tamaño pequeño a medio, la AX, una medida que refleja la distensibilidad de las zonas periféricas de los pulmones (es decir, el parénquima y las vías aéreas periféricas pequeñas) y la reactancia del sistema respiratorio (X5), una medida que refleja la inercia y la elasticidad o capacitancia (incluidas las vías aéreas periféricas pequeñas), y el MBNW (es decir, la heterogeneidad de ventilación de las vías aéreas de conducción [Scond] y la heterogeneidad de ventilación de las vías aéreas acinares [Sacin]). No se incorporó a este análisis el óxido nítrico alveolar ya que tan solo se dispuso de esta prueba en un subgrupo de los centros participantes.

Midieron también los índices de disfunción de las vías aéreas grandes, que podrían capturar también las anomalías de vías aéreas pequeñas; los parámetros evaluados fueron los siguientes: porcentaje del FEV1 predicho, cociente FEV1/FVC, capacidad vital inspiratoria, fracción de óxido nítrico espirado, resistencia respiratoria a 20 Hz (R20), PC20, PD20 y tres categorías de gravedad de la hiperreactividad de las vías aéreas.

Se obtuvieron exploraciones volumétricas totales de los pulmones mediante TAC, en inspiración plena (cerca de la capacidad pulmonar total) y al final de la espiración (cerca de la capacidad funcional residual). Las imágenes fueron interpretadas por un único evaluador (SB) con un programa informático semiautomatizado (Apollo; VIDA Diagnostics, IA, Estados Unidos), con varias variables de control de calidad²⁴⁻³¹.

Resultados

La prevalencia de la DVAP en el asma dependía de la medida utilizada; observaron que la prevalencia más baja de DVAP se asociaba a la heterogeneidad de ventilación de las vías aéreas acinares (Sacin), que se determinaba con el lavado de nitrógeno espirado múltiple, que refleja la heterogeneidad de la ventilación en las vías aéreas más periféricas, preacinares o acinares.

Los resultados de la oscilometría de impulsos y la espirometría, que se emplearon para evaluar la disfunción de las vías aéreas de tamaño de pequeño a medio, fueron los parámetros que contribuyeron en mayor medida a la puntuación de DVAP clínica y fueron diferentes en los dos grupos de DVAP.

Los participantes del grupo de DVAP clínica 1 (n = 452) tenían una DVAP más leve que la de los participantes del grupo 2 y un resultado de Sacin en el lavado de nitrógeno espiratorio múltiple comparable al de los participantes de control.

Los participantes del grupo de DVAP clínica 2 (n = 312) tenían unos resultados de DVAP fisiológica anormales en comparación con los del grupo 1, en especial en cuanto a las mediciones de la oscilometría de impulsos y la espirometría.

Las puntuaciones de DVAP clínica fueron más altas (lo cual indicaba una DVAP más grave) en el grupo 2 que en el grupo 1, y observamos que estas puntuaciones estaban relacionadas con el control del asma, la gravedad del asma y las exacerbaciones. No observaron correlación alguna entre las puntuaciones de DVAP clínica y de DVAP TAC²⁸.

Comentarios finales

El estudio ATLANTIS constituye la evaluación más detallada de la DVAP realizada hasta la fecha con el empleo tanto de un enfoque fisiológico como de un enfoque de técnicas de imagen. Las pruebas diagnósticas empleadas consumen muchos recursos económicos y humanos, requieren de personal entrenado para su interpretación y correcta realización y además pueden estar afectadas por la obstrucción de las grandes vías aéreas. Por todo ello estas medidas se han llevado a cabo previamente en muestras pequeñas, lo cual afecta a su reproductibilidad y generalidad. No hay estudios previos, hasta la fecha, que hayan comparado todos los métodos de detección de DVAP en una muestra tan amplia. El hecho de que los 29 centros participantes, fueran de nueve países diferentes y los investigadores tuvieran una amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento del asma, nos lleva a pensar que probablemente sus resultados sean aplicables a distintas poblaciones a nivel mundial.

El estudio muestra la trascendencia clínica de la DVAP en el asma, puesto que está presente en todos los niveles de gravedad de la misma y en especial en el asma más grave. El 91% de su población con asma tenía una DVAP, definida por la presencia de cualquier variable fisiológica anormal. La prevalencia variaba según la medida fisiológica utilizada.

Con respecto a la práctica clínica, es importante resaltar que la DVAP se asocia a la gravedad del asma (evaluada mediante la escala GINA) y, de manera independiente, con los antecedentes de exacerbaciones, en especial si se evalúa mediante oscilometría de impulsos, espirometría y pletismografía corporal.

Se observó que el peor control del asma se daba en el grupo con una peor puntuación de DVAP clínica. La prevalencia máxima fue la registrada con el empleo del FEF₂₅₋₇₅ (68%) y de la disminución de la FVC (73%), que reflejan, ambas, probablemente la obstrucción de las vías aéreas de tamaño pequeño y medio. En futuros estudios deberá determinarse si estas diferentes estimaciones de la prevalencia definen subtipos distintos de DVAP.

Destaca el estudio por el amplio grupo de pacientes asmáticos estudiados, que son representativos de todo el espectro de gravedad de esta enfermedad, incluido el asma leve que habitualmente no forma parte del diseño de estudios de estas características. La importancia fisiopatológica de la VAP en asmáticos leves, no ha sido todavía claramente establecida. La amplitud de la muestra estudiada refuerza los datos obtenidos, no

habiéndose incluido tantos pacientes, en estudios previos de la VAP, con tantas pruebas diagnósticas llevadas a cabo y la complejidad que eso conlleva. Tal vez un grupo control más grande podría haber mejorado la precisión de los valores obtenidos.

Los datos obtenidos son comparables a los publicados en muestras más pequeñas, pero amplían estas observaciones aportando información sobre todos los diversos parámetros de DVAP de forma simultánea en un mismo grupo de pacientes con asma de cualquier nivel de gravedad.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron muy estrictos, incluyendo pruebas complementarias objetivas, cuestionarios, pruebas diagnósticas no invasivas, estudios radiológicos y marcadores inflamatorios. Los participantes fueron evaluados en tres días distintos, para poder ser incluidos en la vista inicial (mínimo de dos días para poder ser incluidos).

El estudio ATLANTIS también incluyó a fumadores. Hay que considerar que este factor por sí solo, podría inducir una cierta DVAP. Consideraron que era importante que el estudio reflejara la población más amplia asmática y no asmática mundial para que los resultados fueran generalizables.

La clasificación clínica de la DVAP en dos grupos (un grupo más leve y otro más grave) con el empleo de la oscilometría de impulsos y la espirometría, cuyo uso resulta sencillo, tiene interés dada su asociación con los estadios de gravedad de la GINA, el control del asma, la calidad de vida y las exacerbaciones. Este dato es importante dado que nos abre las puertas en la práctica clínica diaria para utilizar ambas pruebas complementarias, la oscilometría de impulsos y la espirometría, que son accesibles y no invasivas para el paciente. Si estos datos se confirmaran nos ayudaría a conocer la afectación de la inflamación en la pequeña vía aérea en cada paciente y actuar así de forma correcta con las actuales disponibilidades terapéuticas que llegan a las mismas.

Se obtiene una consistente correlación entre las medidas de afectación de la VAP y la severidad del asma, el control y las exacerbaciones el año previo.

La respuesta que todos deseáramos conocer sobre qué variable definiría mejor la DVAP no se obtiene. Destacan los autores, que ninguna variable define por sí sola la DVAP, pero tanto la oscilometría de impulsos como el MBNW, los volúmenes pulmonares y la espirometría pueden contribuir a definirla. En este sentido, merece la pena destacar de nuevo la fácil accesibilidad y la inocuidad de la espirometría y la oscilometría para obtener datos en la práctica clínica diaria.

Un gran paso adelante sería conocer qué herramienta o herramientas diagnósticas, nos permitirían identificar la afectación de la pequeña vía aérea, en la práctica clínica diaria, lo cual nos ayudaría a predecir mejor el curso de la enfermedad, medir la respuesta al tratamiento y determinar qué tratamiento será más efectivo.

El estudio ATLANTIS nos aporta nuevos conocimientos sobre la afectación de la pequeña vía aérea, en un amplio grupo de pacientes, de distintos países y con un asma

de diferente gravedad. Queda pendiente publicar los resultados de la fase longitudinal del estudio que sin duda aportará nuevos datos al respecto. Se ha diseñado un cuestionario con el objetivo de que pueda ser validado en el seno de este estudio, el SADT (Small Airways Dysfunction Tool) 25 para el manejo de la VAP, que podría ser utilizado en la práctica clínica en el futuro. Este y otros estudios que se lleven a cabo sobre la pequeña vía aérea aportarán información relevante para tratar de la forma más correcta a nuestros pacientes con asma.

Bibliografía

1. World Health Organization Asthma fact sheet. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html.
2. Lung Health in Europe-Facts and figures. Abbreviated versión of the European Lung White Book. Disponible en: <http://www.erswhitebook.org>.
3. Accordini S, Corsico A, Cerveri I, Gislason D, Gusvik A, Janson C, et al. The socio-economic burden of asthma is substantial in Europe. *Allergy*. 2008;63:116-24.
4. Mead J. The lung's "quiet zone". *N Engl J Med*. 1970;282:1277-82.
5. Van den Berge M, Ten Hacken NH, Cohen J, Douma WR, Postma DS. Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. *Chest*. 2011;139:412-23.
6. 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 reappraisal. *Allergy*. 2010;65:141-51.
7. Scichilone N, Battaglia S, Olivieri D, Bellia V. The role of small airways in monitoring the response to asthma treatment: what is beyond FEV1? *Allergy*. 2009;64:1563-9.
8. Postma DS, Brightling C, Fabbri L, et al. Unmet needs for the assessment of small airways dysfunction in asthma: introduction to the ATLANTIS study. *Eur Respir J* 2015; 45: 1534-38.
9. Dolnikoff M, Da Silva LF, De Araujo BB, Gomes HA, Fernezlian S, Mulder A, et al. The outer wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1090-7.
10. Rial Prado MJ, López Rico MR, Parra Arrondo A. *Rev Asma*. 2016;1(1):26-29
11. Cosío BG, Rodríguez Rosado J. [Importance of the distal airway in COPD]. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:32-7.
12. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J*. 2014;1:25898.
13. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med*. 2014;2:497-506
14. Bordas R, Lefevre C, Veeckmans B, Pitt-Francis J, Fetita C, Brightling CE, et al. Development and Analysis of Patient- Based Complete Conducting Airways Models. *PLoS ONE*. 2015;12:e0144105.
15. Cottini M, Lombardi C, Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Res Pract*. 2015;1:13.
16. Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:S181-3.
17. Louis R, Joos G, Michils A, Vandenhoven G. A comparison of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy vs. conventional best practice in asthma management. *Int J Clin Pract*. 2009;63:1479-88.
18. Fraj Lázaro J. La combinación fija de dipropionato de beclometsona/formoterol, en partículas extrafinas, para el tratamiento del asma. In: Alergoragón, editor. *DEBATES SOBRE ALERGOLOGIA* 2017. P. 149-58

19. Schipphof-Godart L, Van der Wiel E, Ten Hacken NH, Van den Berge M, Postma DS, Van der Molen T. Development of a tool to recognize small airways dysfunction in asthma (SADT). *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:155.
20. Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, et al. Relationship between Small Airway Function and Health Status, Dyspnea and Disease Control in Asthma. *Respiration*. 2010;80:120–6.
21. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J, Ibrahim I, Lipworth BJ. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. *Eur Respir J*. 2014;44:1353–5.
22. Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, Sheehan WJ, Hoffman EB, Phipatanakul W. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma*. 2012;49:586–92.
23. Scichilone N, Battaglia S, Sorino C, Paglino G, Martino L, Paternò A, et al. Effects of extra-fine beclomethasone/ formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy*. 2010;65:897–902.
24. Hartley RA, Barker BL, Newby C, et al. Relationship between lung function and quantitative computed tomographic parameters of airway remodeling, air trapping, and emphysema in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a single-center study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1413–22.
25. Cubero Saldaña J.L. Evaluación e impacto clínico de la afectación de la vía aérea pequeña en el asma. In: Alergoragón, editor. DEBATES SOBRE ALERGOLOGIA 2018. P. 143-56
26. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J*. 2014;1:25898.
27. Usmani OS, Barnes PJ. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med*. 2012;44:146-56.
28. Dirkje S Postma, Chris Brightling, Simonetta Baldi, Maarten Van den Berge, Leonardo M Fabbri, Alessandra Gagnatelli, Alberto Papi, Thys Van der Molen, Klaus F Rabe, Salman Siddiqui, Dave Singh, Gabriele Nicolini, Monica Kraft, on behalf of the ATLANTIS study group. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 402–16.
29. Pellegrino R, Brusasco V, Miller MR. Question everything. *Eur Respir J* 2014; 43: 947–48.
30. GINA Global Initiative for Asthma. www.ginasthma.org (accessed June 26, 2018).
31. Gupta S, Hartley R, Khan UT, et al. Quantitative computed tomography-derived clusters: redefining airway remodeling in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 729–38.