

Vía aérea pequeña: de la definición al tratamiento

Small airway: from definition to treatment.

Laura Gochicoa-Rangel,¹ Carlos Jiménez,² Irma Lechuga-Trejo,³ Rosaura Esperanza Benítez-Pérez,¹ Ileri Thirion-Romero,⁴ Federico Isaac Hernández-Rocha,⁵ Omar Ceballos-Zúñiga,⁵ Arturo Cortes-Telles,⁶ Selene Guerrero-Zuñiga,⁷ Roberto Díaz-García,⁸ Aloisia Paloma Hernández-Morales,⁹ Jacqueline Lorena Aguilar-Zanela,¹⁰ Luis Torre-Bouscoulet¹¹

¹Departamento de Fisiología Respiratoria, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", Ciudad de México.

²Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

³Departamento de Neumopediatría, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", Ciudad de México.

⁴Sociedad Latinoamericana de Fisiología Respiratoria (SOLAFIRE), Ciudad de México.

⁵Servicio de Neumología, Breathbaja, Mexicali, Baja California, México.

⁶Clínica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Regional De Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, México.

⁷Unidad de Medicina del Sueño, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", Ciudad de México.

⁸Servicio de Neumología, Clinasma, Guadalajara, Jalisco, México.

⁹Departamento de Radiología e imagen, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", Ciudad de México.

¹⁰Centro de Asma y Alergia México, Ciudad de México.

¹¹Instituto de Desarrollo e Innovación en Fisiología Respiratoria, Ciudad de México.

Correspondencia

Luis Torre Bouscoulet
luistorreb@gmail.com

Recibido: 14-11-2022

Aceptado: 14-02-2023

Publicado: 24-05-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i1.1190

Resumen

La vía aérea pequeña, presente desde los orígenes de la humanidad y descrita hace apenas un siglo, se ha descubierto recientemente como el sitio anatómico donde inicia la inflamación provocada por algunas enfermedades pulmonares obstructivas: asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), *per se*. Se ha identificado disfunción de la vía aérea pequeña en el 91% de los pacientes asmáticos y en una gran proporción de quienes padecen EPOC. En los pacientes sin enfermedad, la vía aérea pequeña representa el 98.8% (4500 mL) del volumen pulmonar total, y solo aporta del 10 al 25% de la resistencia pulmonar total; sin embargo, en sujetos con obstrucción puede suponer el 90% de la resistencia total. A pesar de esto, sus características morfológicas y funcionales permiten que la disfunción pase inadvertida por métodos diagnósticos convencionales, por ejemplo la espirometría. Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue revisar el panorama general de los métodos disponibles para evaluar la vía aérea pequeña y los posibles tratamientos asociados con esta zona silente.

Palabras clave: Vía aérea pequeña; resistencia al flujo aéreo; asma; EPOC.

ORCID

Laura Gochicoa Rangel

0000-0003-3009-5867

Carlos Jiménez

0000-0002-8545-2238

Irma Lechuga Trejo

0000-0002-1296-6115

Rosaura Esperanza Benítez Pérez

0000-0001-5504-6856

Ileri Thirion-Romero

0000-0002-9038-2588

Federico Isaac Hernández Rocha

0000-0002-3512-4199

Omar Ceballos Zúñiga

0000-0001-8236-6353

Arturo Cortes Telles

0000-0002-5322-5604

Selene Guerrero Zuñiga

0000-0003-1890-2849

Roberto Díaz García

0000-0002-1082-3145

Aloisia Paloma Hernández Morales

0000-0002-3974-4395

Jacqueline Lorena Aguilar Zanela

0000-0002-9964-7634

Luis Torre Bouscoulet

0000-0003-2183-7662**Abstract**

The small airway, present since the origins of humanity and described barely a century ago, has recently been discovered as the anatomical site where inflammation begins in some obstructive lung diseases, such as asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), *per se*. Small airway dysfunction was identified in up to 91% of asthmatic patients and in a large proportion of COPD patients. In subjects without pathology, small airway represent 98.8% (approximately 4500 ml) of the total lung volume, contributing only between 10-25% of the total lung resistance; however, in subjects with obstruction, it can represent up to 90% of the total resistance. Despite this, its morphological and functional characteristics allow its dysfunction to remain undetected by conventional diagnostic methods, such as spirometry. Hence the importance of this review, which offers an overview of the tools available to assess small airway dysfunction and the possible therapies that act in this silent zone.

Key words: Small airway; Airflow resistance; Asthma; COPD.

INTRODUCCIÓN

Desde 1915, Fritz Rohrer, un pionero de la mecánica pulmonar, postuló (a partir de sus estudios en cadáveres) que la vía aérea superior contribuye, en condiciones normales, con el 90% de la resistencia al flujo aéreo, mientras que el *sistema broncolobular* lo hace con el 10% restante;¹ sin embargo, no consideró el efecto del flujo turbulento de la resistencia al paso del aire. Durante muchos años estos hallazgos permanecieron en el olvido, hasta que Weibel, en 1970, publicó el modelo de división dicotómica bronquial. Más tarde, en la misma década, los fisiólogos: Pedley, Schroter y Sudlow consideraron el efecto de la turbulencia y la disposición anatómica de la vía aérea en la resistencia al flujo de aire.² De esta manera se documentó que la resistencia en la vía aérea está en función de la generación o división bronquial y que la **Vía Aérea Pequeña o Periférica (VAP)** aporta una fracción menor a la resistencia total. De manera casi paralela, en

1967, Macklem y Mead realizaron mediciones funcionales en animales y demostraron que la vía aérea menor de 2 mm de diámetro aportaba entre el 10-25% de la resistencia total al flujo aéreo, y posteriormente postularon que era el principal sitio de obstrucción en los pulmones afectados por enfisema. Estos hallazgos dieron paso a términos como “*enfermedad de la vía aérea pequeña*”, considerando que la afección posiblemente inicia en los bronquios “pequeños” y “*zona silente*”, aludiendo al hecho de que los incrementos de resistencia, aún moderados, son difíciles de detectar por métodos convencionales.^{2,3}

Desde entonces se han descrito varios métodos para medir la resistencia de la VAP, con la finalidad de detectar oportunamente los cambios incipientes en esta región anatómica. Debido a la falta de un método de referencia para evaluar la vía aérea pequeña y las posibles implicaciones terapéuticas, es necesario efectuar una revisión actualizada del tema.



Anatomía e histología de la vía aérea

A partir de la tráquea, el aire debe transitar por ~23 generaciones de ramificaciones de la vía aérea hasta alcanzar los alvéolos. Puesto que las primeras 16 generaciones no contienen alvéolos, son conocidas como *zona de conducción*, en donde no existe intercambio de gases entre el aire ambiental y la sangre. De la generación 17 a la 19, llamada *zona de transición*, los alvéolos aparecen en las paredes de los bronquiolos respiratorios. Por último, las generaciones 20 a 22 están llenas de alvéolos formando conductos alveolares, mientras que en la última generación se encuentran los sacos alveolares. Ambas estructuras conforman la *zona respiratoria* y es aquí donde ocurre el intercambio de gases, entre el aire alveolar y la sangre desoxigenada.^{4,5}

En adultos se define la VAP como los bronquiolos menores de 2 mm de diámetro; sin embargo, esta definición no es universal. Como puede apreciarse en el **Cuadro 1**, el diámetro de 2.1 mm corresponde a la generación 3 de la vía aérea en un niño de 7 meses de edad; por tal motivo, es mejor considerar que la VAP es la vía de conducción que puede iniciar a partir de la generación 8 y que histológicamente es diferente a la vía aérea central o grande.⁶

Los bronquios tienen la misma histología que la tráquea. Sin embargo, en cuanto se convierten en estructuras intrapulmonares, los anillos de cartílago en C se reemplazan por placas cartilagosas irregulares alrededor de la circunferencia de la pared de los bronquios. Conforme disminuyen su calibre, estas placas se tornan

más pequeñas y menos abundantes, y desaparecen en el sitio donde la vía aérea alcanza un diámetro de ~1 mm, convirtiéndose en *bronquiolos*.^{5,7}

Dentro de las características histológicas de la VAP resalta poco o ningún cartílago que sostiene su estructura, por lo que es fácilmente colapsable durante la espiración forzada o la contracción del músculo liso.^{3,8,9}

Así mismo, la VAP posee una proporción relativamente mayor de músculo liso y menos células caliciformes secretoras de moco en la capa epitelial, comparada con la vía aérea central.⁹

En la mucosa de la VAP existen plicaturas que forman valles y crestas, cuya función es mantener el área de superficie luminal constante durante el ciclo respiratorio, y estas se ensanchan o estrechan conforme cambia el diámetro de la vía respiratoria.¹⁰ **Figura 1**

El área de sección transversal de la vía aérea está constituida, en su mayor parte, por la VAP, lo que representa el 98.8% (aproximadamente 4500 ml) del volumen pulmonar total; y puesto que las resistencias en esa región se encuentran en paralelo, la VAP ofrece solo el 10 al 25% de la resistencia pulmonar total; sin embargo, en enfermedades donde se afecta principalmente esta zona, la resistencia ofrecida por la VAP puede alcanzar, incluso, el 90% de la resistencia total.^{6,8}

Otro factor importante en la VAP es el flujo de aire laminar comparado con el de la vía aérea central, que corresponde a flujo de alta velocidad y turbulento. Es-

Cuadro 1. Desarrollo traqueobronquial en la vía aérea según la edad

		Dimensiones de la vía aérea						
		D	L	D	L	D	L	
Vía aérea central	Generación (G)	G3	2.1	3	3.3	4.4	5.4	7.2
		G4	1.7	4.9	2.7	7.3	4.3	12
		G5	1.3	4.2	2.1	6.2	3.3	10.1
		G6	1.1	3.5	1.7	5.2	2.7	8.5
		G9	0.6	2.1	0.9	3.1	1.4	5.1
Vía aérea periférica	Generación (G)	G10	0.5	1.8	0.8	2.6	1.2	4.3
		G11	0.4	1.5	0.7	2.2	1.1	3.7
		G12	0.4	1.3	0.6	1.9	1	3.1
		7 meses		4 años		20 años		

Longitud (L,mm), Diámetro (D,mm).

Adaptado de Deng Q, Ou C, Chen J, Xiang Y. Particle deposition in tracheobronchial airways of an infant, child and adult. *Sci Total Environ.* 2018 Jan 15;612:339-346. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.08.240



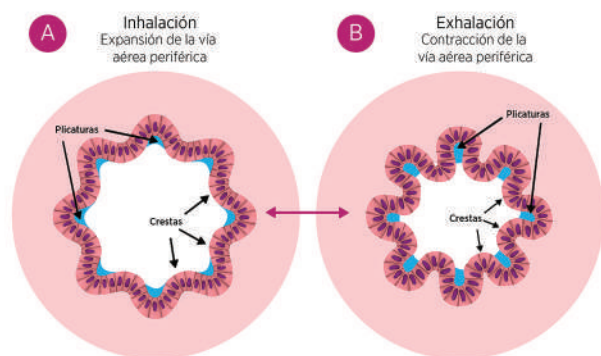


Figura 1. Cambios estructurales de la vía aérea pequeña durante el ciclo respiratorio. **A)** Vía aérea pequeña expandida por el aumento de las fuerzas de tracción que acompañan a la inhalación durante el ciclo respiratorio. **B)** Contracción de la vía respiratoria que acompaña a la exhalación. Obtenido de Quinton PM.¹⁰

tas características permiten una ventilación homogénea de las unidades alveolares al tiempo que se mantiene una baja resistencia al flujo de aire y un trabajo respiratorio mínimo.⁶

Además, la VAP contiene gran cantidad de receptores para corticosteroides, adrenérgicos beta 2 y receptores muscarínicos M3.^{6,9,11-15} La obstrucción de la vía aérea pequeña puede originarse por la reducción de la cantidad de bronquiolos, estrechamiento de su lumen u oclusión por tapones de moco,¹⁶ lo que genera heterogeneidad en la ventilación y atrapamiento de aire.⁹

Embriología y desarrollo del sistema respiratorio

El desarrollo intrauterino del sistema respiratorio consta de 5 estadios: embrionario, pseudoglandular, canalicular, sacular y alveolar. Las zonas de conducción suelen formarse durante los estadios embrionario y pseudoglandular. En el estadio canalicular (semana 16 de gestación) inicia la formación de la zona de transición y de intercambio gaseoso. Finalmente, alrededor de la semana 24 de edad gestacional (estadio sacular y alveolar) ocurre el crecimiento de los espacios aéreos y la septación alveolar, e inicia la producción de surfactante. El crecimiento alveolar y de la vía aérea confieren disminución de la resistencia al paso del aire.¹⁷

La **Figura 2** muestra los estadios del desarrollo pulmonar. Donde la VAP es considerada a partir de la ge-

neración 8, que histológicamente corresponde a los bronquiolos terminales, bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y los propios alvéolos.¹⁷

Fisiología de la vía aérea pequeña

Los estudios iniciados por Rohrer y colaboradores, con las propuestas morfológicas de Weibel y los hallazgos de Macklem y Mead, permitieron demostrar que la mayor parte de las resistencias al flujo aéreo provienen de la vía aérea de conducción.⁴

La VAP, debido a sus características intrínsecas, es la zona más vulnerable del sistema respiratorio. El incremento exponencial en la cantidad de bronquios y bronquiolos después de la generación 8 reduce la resistencia total al flujo, debido al incremento del área total de sección transversal. De esta forma, la disminución en la resistencia de la VAP se explica por su comportamiento, que es similar a una resistencia eléctrica en paralelo y no en serie (**Figura 3**). La permeabilidad de la VAP depende de las fuerzas retráctiles elásticas intratorácicas, del surfactante y del volumen pulmonar.¹⁰

Las características morfológicas y funcionales de la VAP generan que la disfunción pase inadvertida antes de que pueda identificarse por métodos convencionales, como la espirometría. A continuación se citan las alteraciones más prevalentes que afectan la VAP y los métodos diagnósticos más utilizados para su evaluación.

Enfermedades de la vía aérea pequeña

Asma

El asma es un síndrome caracterizado por obstrucción bronquial reversible de origen inflamatorio, relacionado con hiperreactividad bronquial por diversos estímulos. Puede provocar tos, opresión torácica, sibilancias y disnea.¹⁸ Históricamente se ha definido como una alteración propia de la vía aérea central; sin embargo, diversas autopsias de individuos con asma fatal señalan que también está implicada la VAP.^{4,19-20} Hamid y sus colaboradores identificaron un proceso inflamatorio en la vía aérea pequeña caracterizado por elevada producción de linfocitos T, eosinófilos activados y proteína básica mayor (MBP, por sus siglas en inglés), similar a los hallazgos en la vía aérea central.²⁰ Además, Synek y su grupo compararon, mediante inmunohisto-

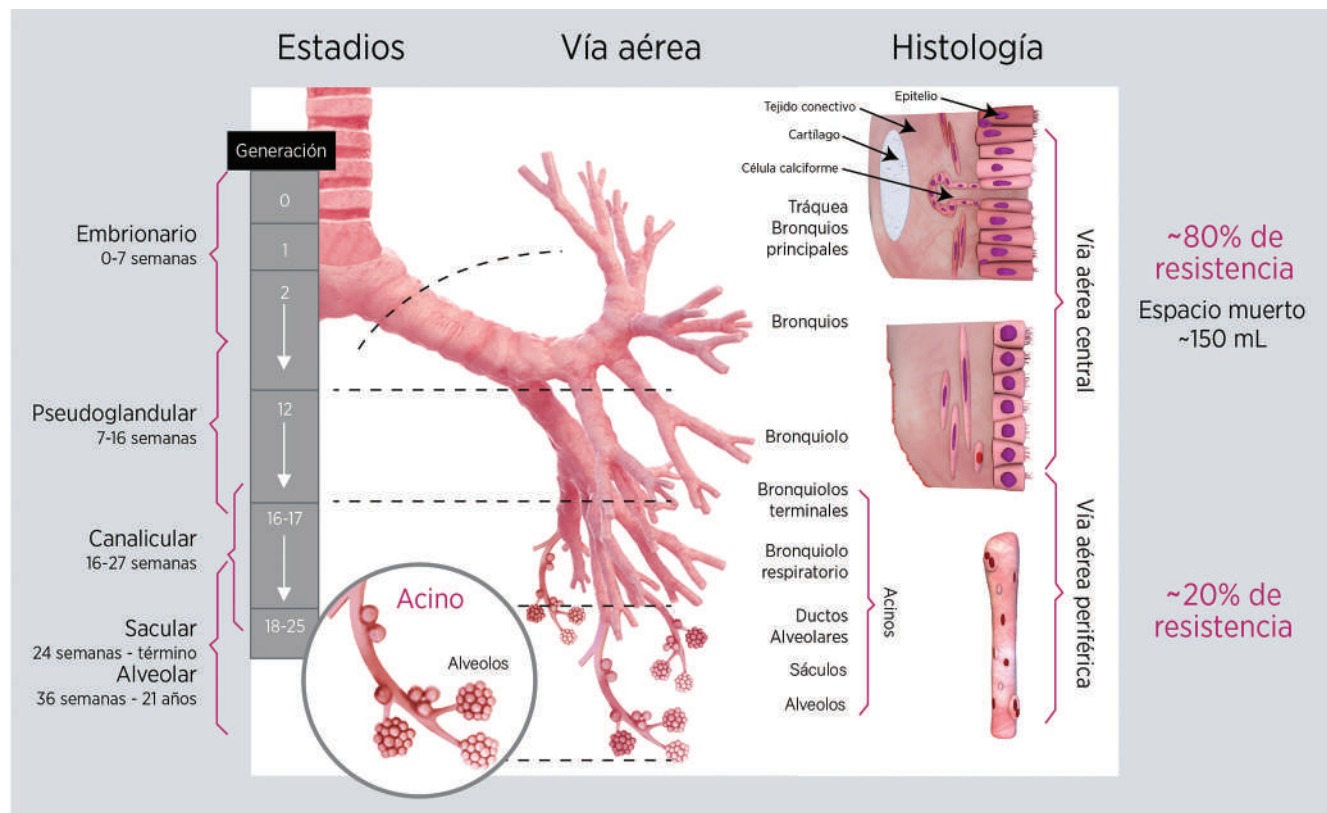


Figura 2. Generaciones del sistema respiratorio y estadios del desarrollo pulmonar. A la izquierda se muestran los estadios del desarrollo intrauterino, que se correlacionan con las generaciones de la vía respiratoria, los diferentes patrones histológicos y la resistencia aproximada que aporta la vía aérea central vs vía aérea periférica pequeña. Adaptado de Schittny JC.¹⁷

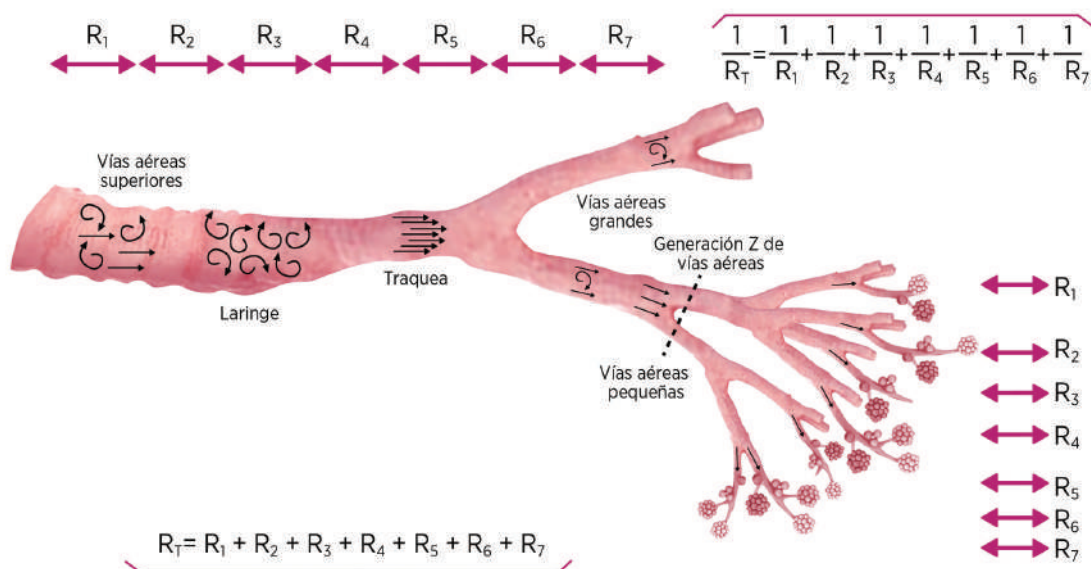


Figura 3. Resistencia en la vía aérea. La resistencia al flujo aéreo en la vía aérea central tiene distribución en serie (la resistencia se suma), mientras que la resistencia en la vía aérea pequeña tiene un comportamiento en paralelo, debido al incremento progresivo del área de sección transversa (figura adaptada de los autores).

química cuantitativa y morfometría, las características celulares del asma fatal y no fatal, y encontraron que la inflamación crónica que distingue al asma puede afectar toda la vía aérea.²¹

Los factores que contribuyen con la disminución del diámetro de la vía aérea en sujetos con asma incluyen: excesiva cantidad de moco, células inflamatorias (eosinófilos, mastocitos o linfocitos) que obstruyen la luz bronquial, aumento del grosor de la capa submucosa secundario al proceso inflamatorio, fibrosis, aumento de la masa de músculo liso y pérdida de las uniones alveolares. Además, se ha demostrado que las anomalías de la matriz extracelular (principalmente la disminución en la expresión de decorina en la pared de la vía aérea) contribuyen con la fibrosis, posiblemente a través de la regulación positiva del factor de crecimiento transformante β (TGF- β).²²

Hamid Q y colaboradores examinaron la distribución de las células inflamatorias en todo el árbol bronquial de pacientes asmáticos y no asmáticos, y documentaron mayor concentración de linfocitos T CD3+, MBP y eosinófilos distribuidos de manera uniforme en la vía aérea pequeña y la vía aérea central. Además, en esta misma cohorte se observó un incremento de células con ARNm IL-5 e IL-4 positivos en la VAP.^{19,23} Existe evidencia que demuestra cambios en la matriz extracelular en todo el tejido pulmonar de pacientes con asma fatal. Estos cambios se observan principalmente en la región de la pared de la VAP e incluyen: depósito de fibronectina, colágeno tipo I y tipo III y aumento en la expresión de diversas metaloproteinasas (MMP, por sus siglas en inglés), sobre todo MMP-1, MMP-2 y MMP-9, lo que genera remodelación de la VAP.^{19,24}

Postma y sus coautores informaron que la prevalencia de enfermedad de la VAP en pacientes con asma, independientemente de la gravedad, es del 91%.²⁵

In 't Veen y colaboradores informaron que los pacientes con asma y exacerbaciones frecuentes tienen volúmenes pulmonares más altos y cierre más temprano de la vía aérea comparados con controles asmáticos estables. Por lo tanto, el incremento del volumen y desplazamiento de la capacidad de cierre en la vía aérea es un factor de riesgo para sufrir exacerbaciones graves.²⁶

Macklem y su grupo,²⁷ y posteriormente Bates y colaboradores,²⁸ demostraron que aunque la VAP contribuye poco a la resistencia del flujo de aire en los pulmones sanos, es el principal responsable en la limitación del flujo de aire en pacientes con asma y EPOC. El óxido nítrico (NO) se ha propuesto como un marcador implicado en la VAP de pacientes con asma, incluso se ha demostrado que la fracción exhalada de NO (FeNO) se asocia positivamente con la pendiente de la fase III (dN2) de la curva del lavado de nitrógeno, lo que indica relación entre el FeNO y la función de la VAP, es decir, a mayor FeNO mayor inflamación de la VAP y mayor heterogeneidad en el vaciamiento pulmonar.²⁹

Algunos pacientes con asma no controlados pueden tener resultados de espirometría normales, con anomalías de la VAP detectada por otros métodos.³⁰ El fenotipo de asma de VAP puede sospecharse si el sujeto tiene FEV₁ normal o mayor del 80% del predicho y con evidencia de flujo espiratorio forzado 25-75% (FEF₂₅₋₇₅, por sus siglas en inglés), de menos del 60% del predicho. Hay que recordar que el FEF₂₅₋₇₅ es un valor poco reproducible si se compara con el FEV₁, debido a que es una medida dependiente de la capacidad vital.³⁰⁻³¹

Desde el punto de vista funcional, la propuesta para evaluar la VAP en pacientes con asma consiste en una combinación de estudios, los más importantes son la espirometría y oscilometría, que han demostrado gran capacidad para diferenciar entre individuos con asma leve y moderada-grave.²⁵

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La EPOC es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, caracterizada por síntomas respiratorios y limitación persistente al flujo aéreo, provocada por anomalías de la vía aérea o del parénquima pulmonar, principalmente por exposición a partículas o gases nocivos (GOLD 2022).³² Esta exposición afecta la VAP, con engrosamiento de las paredes, infiltración de células inmunológicas, fibrosis, hiperplasia de la mucosa y exudados lumenales.³³⁻³⁵ Este proceso inflamatorio, amplificado y continuo, provoca enfisema, lo que a su vez reduce las zonas ventiladas y la perfusión en las unidades

alveolares. El enfisema favorece el atrapamiento aéreo e hiperinflación, que son causa de disnea en pacientes con EPOC.^{32,34} Comparados con personas sanas, los pacientes con EPOC tienen menor cantidad de bronquiolos terminales (diámetro <0.55 mm) y aun en pacientes fumadores sin EPOC se han documentado cambios en la VAP, sobre todo reducción del diámetro de los bronquiolos.³³⁻³⁷ En pacientes con EPOC, el mayor daño morfológico y funcional analizado hasta el momento, a través de tomografía endobronquial óptica, ha sido a partir de la octava a novena generación bronquial.³⁸

De acuerdo con los estudios fisiopatológicos, una de las hipótesis que explica la transición entre la enfermedad de la VAP y la EPOC se distingue por la limitación al flujo aéreo espiratorio y el volumen de cierre; factores que evidencian la heterogeneidad de la ventilación y que se han evaluado a través de diferentes técnicas, por ejemplo: medición de la pendiente de fase III en el lavado de nitrógeno de respiración única, relacionada con los diferentes estadios de GOLD y de FEV₁.³⁹ De igual forma, el lavado de nitrógeno de múltiples respiraciones y el índice de aclaramiento pulmonar (LCI, por sus siglas en inglés *Lung Clearance Index*) son útiles para cuantificar la heterogeneidad de la ventilación en fumadores sin y con EPOC en estadios leves.³⁴

En 2017, Crisafulli y colaboradores informaron que en pacientes con EPOC existe disfunción progresiva de la VAP entre los estadios de clasificación GOLD. Además, demostraron asociación positiva entre las anomalías encontradas en la oscilometría de impulso y la extensión tomográfica de la enfermedad.⁴⁰

Pruebas de función pulmonar en la evaluación de la VAP

A través de los años se han sugerido y adoptado diversos procedimientos para el estudio de la VAP, incluidas técnicas complejas e invasivas, que proporcionan información funcional respecto al grado y extensión de la heterogeneidad de la ventilación, el atrapamiento aéreo, el proceso inflamatorio y de remodelación.⁴¹

Espirometría

Es el estudio de referencia para la evaluación funcional de la mecánica pulmonar en individuos con enfermedades respiratorias. Las principales variables a medir

son la capacidad vital forzada (FVC), que es el máximo volumen de aire, medido en litros, que puede exhalarse por la boca con el máximo esfuerzo después de una inspiración completa; y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la exhalación (FEV₁), que indica la cantidad de aire espirado forzadamente durante el primer segundo de la maniobra de FVC.⁴²⁻⁴⁴

La relación o cociente FEV₁/FVC es la cantidad de aire (expresado en porcentaje) que un individuo puede exhalar en el primer segundo de una maniobra de capacidad vital forzada. Este cociente define obstrucción bronquial al flujo de aire, y cuando se encuentra disminuido significa que el paciente no puede espirar la cantidad de aire esperado durante el primer segundo de su exhalación. Por tanto, la relación FEV₁/FVC por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) implica estrechamiento de las vías aéreas durante la exhalación. El inconveniente más importante es que este parámetro refleja, principalmente, lo que ocurre en la vía aérea central.⁴⁵ Existe evidencia que el diagnóstico de obstrucción exclusivo por FEV₁/FVC puede subestimar la enfermedad en pacientes sintomáticos y con factores de riesgo significativos. Por este motivo se han estudiado variables espirométricas adicionales, con la finalidad de evaluar la VAP. Tal es el caso de los mesoflujos (FEF₂₅₋₇₅); sin embargo, estos dependen de la capacidad vital forzada, lo que les confiere gran variabilidad y poca sensibilidad,^{8,46} por lo que su utilidad aún se discute y no se recomienda como estudio de rutina en la toma de decisiones clínicas.⁴⁷⁻⁴⁸ El algoritmo diagnóstico basado en la relación FEV₁/SVC (SVC, capacidad vital lenta, *Slow-Vital Capacity*), en lugar del cociente tradicional FEV₁/FVC, es otro protocolo en estudio. Los sujetos sin obstrucción muestran mínimas diferencias en la capacidad vital obtenida de manera lenta (SVC) respecto a la forzada (FVC); sin embargo, en sujetos con obstrucción el colapso de la vía aérea pequeña y el atrapamiento aéreo en la maniobra forzada condicionan que la FVC sea menor que la SVC. Un análisis retrospectivo de 2710 espirometrías, realizado entre 2011 y 2015 en un centro médico de Texas, reportó un incremento en la prevalencia de obstrucción del 26.1 al 45% al implementar la relación FEV₁/SVC; 54% de los sujetos identificados con obstrucción mediante este cociente tenían antecedente de tabaquismo y 67.4% había recibido algún fármaco broncodilatador.^{44,49-50} No obstante, falta evidencia para aclarar la utilidad clínica de este parámetro funcional.

Pletismografía

Fue una de las primeras pruebas para evaluar la función de la VAP. El aumento en el volumen residual (RV) o en el índice de volumen residual-capacidad pulmonar total (RV/TLC, por sus siglas en inglés) por encima del percentil 95 indica hiperinflación o atrapamiento aéreo debido a la obstrucción de la vía aérea. Una de las manifestaciones más tempranas de disfunción de la vía aérea pequeña es el incremento del volumen residual o RV/TLC por el cierre prematuro la vía aérea. Conforme la obstrucción progresa la hiperinflación y el atrapamiento se reflejan con incrementos en la capacidad funcional residual (FRC) y FRC/TLC o TLC. El incremento en FRC/TLC sugiere una capacidad inspiratoria (IC) disminuida, que es una característica de EPOC y se asocia con intolerancia al ejercicio y disnea. Es importante señalar que la relación RV/TLC también puede incrementarse cuando existe debilidad muscular o esfuerzo subóptimo, incluso en algunos procesos restrictivos, cuando la capacidad pulmonar total se reduce de manera desproporcionada con respecto al volumen residual.⁵¹

El cociente IC/TLC es otro parámetro pletismográfico que representa un factor independiente de mortalidad en pacientes con EPOC; por tanto, cuando el índice IC/TLC es igual o menor de 25% se asocia con mayor mortalidad.⁵²

La resistencia de la vía aérea (Raw), así como los parámetros ajustados al volumen, es decir, la resistencia específica (sRaw) o la conductancia específica de la vía aérea (sGaw), no son mediciones de rutina para identificar obstrucción al flujo aéreo, de hecho son más sensibles para detectar obstrucción de la vía aérea central (intra o extratorácica) que de la vía aérea periférica.⁵¹

Oscilometría

La oscilometría es una prueba que evalúa la impedancia respiratoria e incluye la resistencia (Rrs) y la reactancia (Xrs) a diferentes frecuencias de oscilación. Es un estudio fácil de realizar y solo requiere la respiración a volumen corriente en estado de reposo.⁵³ Esta prueba es muy sensible para detectar aumento de la resistencia de la vía aérea, por tanto, anomalías de la vía aérea pequeña, incluso antes de que la spi-

rometría detecte obstrucción.⁴⁰

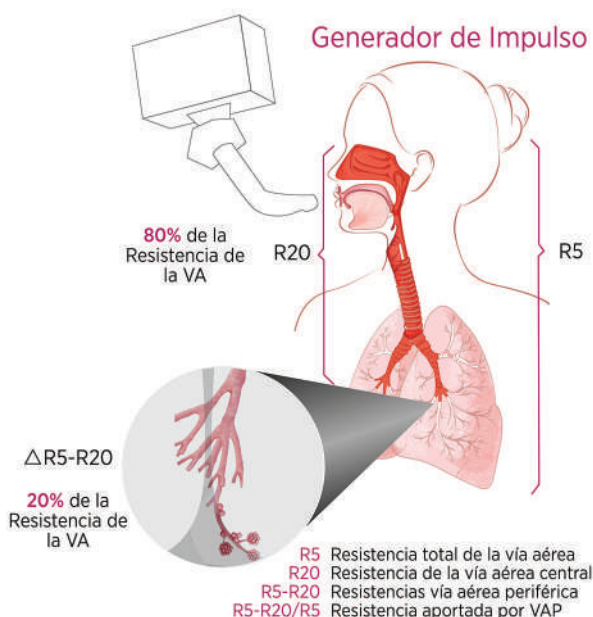
Se han propuesto diferentes parámetros oscilométricos para evaluar la VAP: (**Figura 4**)

1. Rrs5-Rrs20: si la Rrs 5Hz representa el total de la resistencia respiratoria y la Rrs20Hz la de vía aérea central, se infiere que Rrs5-Rrs20 representa el gradiente de resistencia en la vía aérea pequeña. Se ha propuesto que un Rrs5-Rrs20 > 0.07 kPa/L/s podría significar enfermedad de la vía aérea pequeña,⁴⁰ esto no necesariamente se aplica para todas las edades, por lo que es anormal cuando rebasa el límite superior de la normalidad (LSN).
2. X5: Disminución de la reactancia a 5 Hz. Representa la capacitancia y elastancia, principalmente del parénquima pulmonar, incluida la vía aérea pequeña, por lo que valores más bajos (o más negativos) reflejan poca distensibilidad.
3. AX (área de reactancia): es el área bajo la curva, cuyos puntos son el Xrs5 y la frecuencia de resonancia (Fres), que indirectamente representa la distensibilidad respiratoria y la permeabilidad de la vía aérea pequeña, y se correlaciona con Rrs5-Rrs20. Un aumento en el área de reactancia en conjunto con las alteraciones descritas en los puntos previos nos habla de disfunción de vía aérea pequeña.⁵⁴⁻⁵⁶
4. La diferencia de X5 entre inspiración y espiración es otro parámetro sugerido, cuyo valor de corte propuesto, en adultos, para definir anomalía de la VAP es un valor > 0.28 kPa/L/s y se relaciona con disminución en el porcentaje del predicho del FEV₁, hiperinflación, atrapamiento aéreo, aumento de los síntomas y reducción de la tolerancia al ejercicio.³⁴

El incremento en Rrs5-Rrs20 en pacientes con EPOC en diferentes estadios se ha correlacionado positivamente con un puntaje mayor de 10 en la escala del Test de Evaluación de la EPOC (CAT, por sus siglas en inglés) y mayor volumen residual.⁴⁰ Otro estudio informó que la diferencia entre Rrs5-Rrs20 se encontró incrementada en pacientes con EPOC comparada con sujetos sanos.⁵⁵ **Figura 4**

Oscilometría

Resistencia respiratoria (R)



Reactancia respiratoria (Xrs)

Distensibilidad de la vía aérea

- X5 Capacitancia periférica: elasticidad, incluye VAP.
- AX Área de reactancia: distensibilidad de la periferia pulmonar (parénquima y VAP). Propiedades elásticas dominan sobre inercancia.

Fres Frecuencia de resonancia.

Periferia pulmonar X5

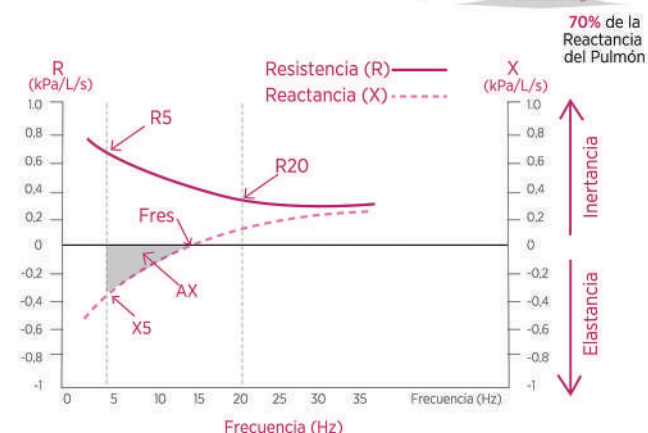


Figura 4. Oscilometría. Mediante una bocina o pistón se generan ondas de presión a diferentes frecuencias que se superponen al flujo respiratorio del individuo y viajan a través del sistema respiratorio. Las bajas frecuencias (4, 5, 6 Hz) representan la resistencia y reactancia de todo el sistema respiratorio, mientras que las altas frecuencias (19, 20 Hz) la vía aérea central. En la figura (abajo a la derecha) se muestra un esquema de resultados durante una medición de oscilometría, donde se observa la resistencia medida a diferentes frecuencias (R5, R20), así como la reactancia (X5). Se señala la frecuencia de resonancia (Fres), es decir, la frecuencia en la que dos componentes de la reactancia (elastancia e inercancia) se equilibran. El área de reactancia (AX) representa la sumatoria de la reactancia (elastancia). Adaptado de Oppenheimer BW, et al.⁵³

Lavado de nitrógeno

En los pulmones, los gases se transportan por convección (también llamado “transporte de masa”) en la vía respiratoria grande, o por difusión en la vía respiratoria acinar (vía aérea pequeña); el borde anatómico entre ambos mecanismos corresponde al extremo de los bronquiolos respiratorios terminales.⁵⁷

La prueba de lavado con nitrógeno en respiración única permite distinguir entre la heterogeneidad de la ventilación, que se origina en la vía aérea periférica y en la vía aérea conductora proximal. La distribución de gas en los pulmones se analiza al medir el cambio en la concentración de nitrógeno durante la fase de espiración de una maniobra de capacidad vital, seguido de una

solamente respiración con oxígeno al 100%. Las mediciones que pueden realizarse incluyen: capacidad de cierre (CC), volumen de cierre (CV, por sus siglas en inglés), pendiente de la fase III y volúmenes pulmonares. Se ha demostrado que el aumento del volumen o de la capacidad de cierre indican el atrapamiento de aire debido al estrechamiento o cierre de la vía aérea pequeña.⁵⁸

Existe otra técnica que evalúa el lavado de nitrógeno en la vía aérea a volumen corriente, en la que se inhala oxígeno al 100% en múltiples respiraciones normales hasta eliminar la mayor parte del nitrógeno que habitualmente existe en la vía aérea (concentración 1/40). La tasa y la extensión de la exhalación de nitrógeno del árbol traqueobronquial permite la evaluación de la heterogeneidad de la ventilación, distinguiendo entre la

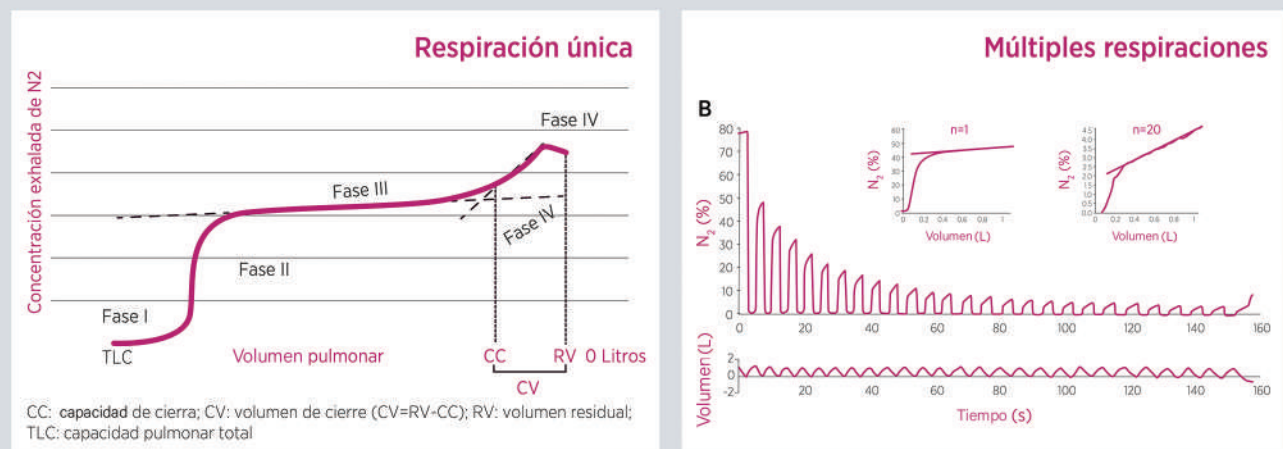
contribución de los compartimentos de la vía aérea conductora proximal y la de las regiones acinares distales.⁵⁹

En la prueba de lavado de nitrógeno múltiple se derivan dos parámetros: 1) *índice de aclaramiento pulmonar (LCI)* que es el volumen de gas espirado (CEV) requerido para lavar un gas inerte (cantidad de respiraciones empleadas por espacio muerto), dividido por la capacidad residual funcional (FCR) (**Figura 5**). Se ha sugerido que el incremento del índice de aclaramiento pulmonar se correlaciona con los hallazgos tomográficos (TAC-AR) de afección en vía aérea pequeña.⁶⁰ **Figura 6** De manera análoga, se ha utilizado como indicador de la heterogeneidad ventilatoria y predictor de la hiperreactividad bronquial.⁴⁷

Óxido nítrico exhalado

La determinación de óxido nítrico exhalado (FeNO) es un método para medir la inflamación eosinofílica de la vía respiratoria, mediante la espiración prolongada con un flujo constante (habitualmente 50 mL/seg). No obstante, es incapaz de diferenciar el óxido nítrico proximal del distal, por lo que se ha propuesto que la técnica de medición de FeNO, a diferentes flujos espiratorios (100 mL/s y 200 mL/s), estima la concentración de NO alveolar (C_{alv}).⁴⁷ Este último se considera un marcador de inflamación en la vía aérea pequeña. Se ha demostrado que el FeNO y 8-isoprostano en el aire exhalado se asocian con la función de la vía aérea pequeña en pacientes con asma leve.²⁹

Lavado de nitrógeno



- **Asmáticos:** FEV₁ normal, con aumento del CV y de la pendiente de la fase III
- **Sensible:** la frecuencia de exacerbaciones se asocia con la PIII y el CV aumentado
- Se asocian con la **gravedad del asma** y como factor de riesgo para exacerbación
- Asociación entre el **grado de inflamación** medida con la FENO y la PIII y CC/TLC

Figura 5. Lavado de nitrógeno. Prueba de lavado de nitrógeno de respiración única (**Panel A**) y múltiples respiraciones (**Panel B**). En el lavado de nitrógeno de única respiración se observan las cuatro fases, que ocurren durante la exhalación y el registro de la concentración de nitrógeno. En el estudio de múltiples respiraciones se observa como disminuye la concentración de nitrógeno conforme el individuo va “lavando” el nitrógeno al estar inhalando oxígeno al 100%.⁶

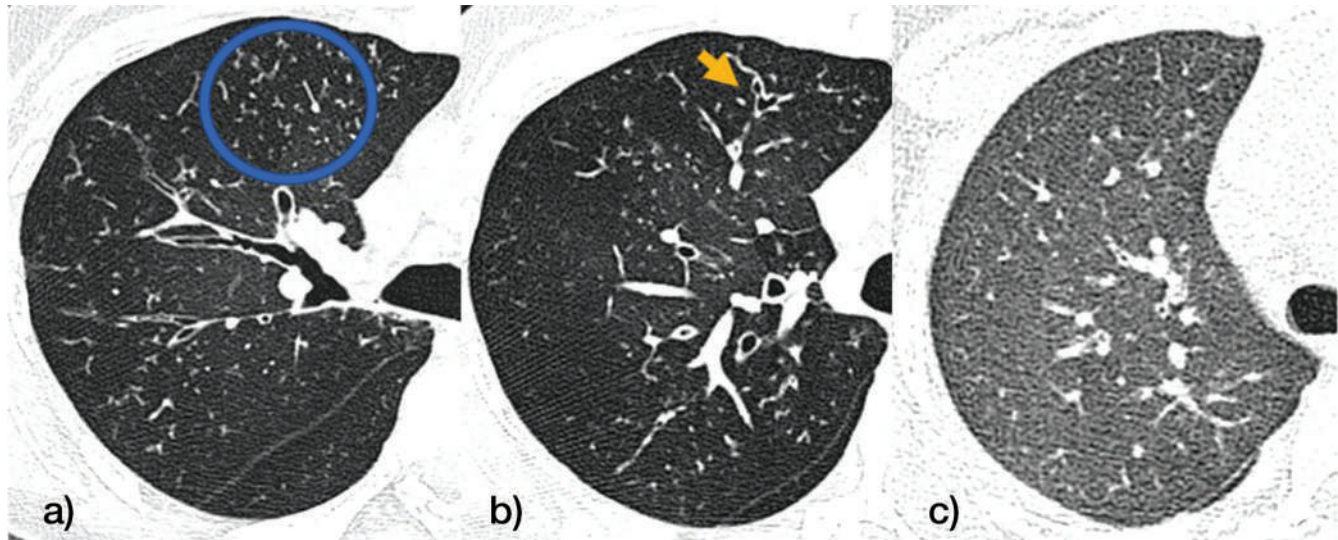


Figura 6. Tomografía de alta resolución. **A)** Patrón nodular centrilobulillar, en el margen anterior patrón de "árbol en gemación" (círculo azul). **B)** La flecha amarilla señala bronquioloectasias en la periferia pulmonar. **C)** Incremento en la densidad con patrón en vidrio despulido.

Otras técnicas para evaluación de la vía aérea pequeña

La tomografía computada de alta resolución (TAC-AR) es un método no invasivo que proporciona detalles anatómicos de la vía aérea; sin embargo, solo puede estimar el grosor de la pared de los bronquios, con 1 a 2 mm de diámetro.⁶¹ Aunque este método permite solo la evaluación directa de las anomalías de la vía aérea pequeña, se ha cuantificado el atrapamiento de aire y la heterogeneidad de la ventilación para apoyar de forma indirecta los parámetros funcionales.⁶²

La tomografía de tórax en fase espiratoria e inspiratoria es un marcador de atrapamiento aéreo en pacientes con enfermedad de la vía aérea pequeña, y la cantidad de voxels para definirlo es de -950 y -856 HU.³⁴

Otros hallazgos que indican enfermedad de la vía aérea pequeña son: bronquioloectasias, engrosamiento de la pared bronquiolar, obstrucción bronquiolar, nódulos centrilobulillares y patrón en mosaico. **Figura 6**

Las medidas de la vía aérea pequeña mediante tomografía se definen por los siguientes índices:⁶²

1. Espiración (E_{-856}) o "porcentaje de atrapamiento aéreo": cantidad porcentual de voxels en el pa-

rénquima pulmonar con atenuación inferior -856 UH en la fase espiratoria, denominado *porcentaje de atrapamiento aéreo*.

2. Relación de Espiración a Inspiración de la Atenuación Pulmonar Media (E/I APM): es la relación de la atenuación pulmonar media del histograma de densidad en los rastreos inspiratorios y espiratorios.
3. Volumen pulmonar relativo: se calcula con la fórmula de volumen pulmonar con atenuación entre -856 y -950 UH/volumen pulmonar sin enfisema. Mientras que el volumen pulmonar sin enfisema muestra atenuación superior a -950 UH. Tomando en cuenta ambos conceptos, la variable cambio de volumen relativo (CVR -856-950) se refiere al delta entre los valores obtenidos en la fase inspiratoria y espiratoria de esta fórmula.

Otras técnicas que se encuentran en investigación son la resonancia magnética de pulmón después de la inhalación de helio hiperpolarizado y xenón;⁶³ la tomografía computada de emisión monofotónica (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET).⁶⁴ También existen pruebas moleculares y celulares para evaluar la VAP. La determinación de N-carboximetil lisina (CML) se han correlacionado inversamente con FEF_{25-75} y con las concentraciones alveolares de óxido nítrico.⁶⁵

La proteína surfactante D (SP-D) en saliva se relaciona con R5-R20 en la oscilometría.⁶⁶

Tratamiento

El tratamiento de elección de pacientes con enfermedades respiratorias que cursan con daño de la VAP consiste en fármacos inhalados. Esta vía no es invasiva ni dolorosa y tiene buen perfil de bioseguridad; sin embargo, para que el tratamiento sea efectivo, el medicamento debe depositarse adecuadamente en los pulmones, lo que es determinante en los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.⁶⁷⁻⁶⁸ Los mecanismos de depósito pulmonar son: impactación, sedimentación y difusión de los fármacos; sin embargo, existen factores que no permiten su adecuado depósito. **Cuadro 2**

Los dispositivos para inhalación utilizados en la práctica clínica actual incluyen: inhaladores de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés), inhaladores de dosis medida (pMDI, por sus siglas en inglés) con o sin cámaras espaciadoras, y nebulizadores. Sin embargo, debido a los factores que afectan el depósito pulmonar, se ha observado que solo 10 al 50% de la dosis del fármaco llega a los pulmones, y la mayor parte de las dosis permanece en la orofaringe, lo que puede generar efectos adversos locales y sistémicos.⁶⁹

Para aumentar el depósito pulmonar existen diferentes acciones: mejorar la maniobra de inhalación del fármaco, es decir, explicar que debe realizarse una exhalación

inicialmente, después hacer una inhalación con el flujo inspiratorio sugerido por el fabricante del fármaco y, finalmente, efectuar una apnea de aproximadamente 10 segundos. También se han diseñado dispositivos con diferentes tipos de dispensadores y resistencias. Otro factor en el que se ha trabajado es el tipo de formulación en solución del dispositivo, que permite producir aerosoles extrafinos con una distribución homogénea en todo el árbol bronquial y de esta forma lograr un buen suministro, sin necesidad de agitar.⁷⁰

Dentro de los factores más importantes que pueden mejorar la eficiencia de la administración del medicamento inhalado se encuentra el tamaño de partícula y su dinámica como aerosol. Es bien conocido que las partículas de 5-10 μm se depositan, preferentemente, en la orofaringe por impactación; las que se encuentran entre 2 y 5 μm se dirigen a los pulmones por sedimentación (*partículas finas o convencionales*); y las menores de 2 μm alcanzan la vía aérea pequeña, que son *partículas extrafinas o ultrafinas*.⁷¹⁻⁷²

En este sentido, las partículas extrafinas han demostrado contundentemente alcanzar la vía aérea pequeña comparadas con partículas de mayor tamaño.⁶⁷

En el mercado existen fármacos con estas características (partículas extrafinas), ya sea en monoterapia, terapia dual o triple, e incluyen: broncodilatadores β -2 agonistas, anticolinérgicos y corticosteroides inhalados. Estas formulaciones permiten que las partículas del fármaco lleguen a la vía aérea central y periférica, optimizando el tratamiento del proceso inflamatorio, con aumento del depósito pulmonar periférico (33% en promedio para pMDI, 41-45% con pMDI con aerocámara y 55% en promedio para DPI), independientemente de la enfermedad subyacente del paciente, con una cantidad insignificante de partículas exhaladas.^{68,71,73-77}

La administración de estas formulaciones en pacientes con asma, aumentan la probabilidad de lograr el control con menores exacerbaciones versus fármacos que contienen moléculas convencionales (odds ratio 1.34; IC95%, 1.22-1.46). Al menos así lo demostró una revisión sistemática y metanálisis de estudios observacionales de la vía real que incluyó 33,453 sujetos de 5 a 80 años.⁷⁷

Cuadro 2. Factores implicados en el depósito pulmonar de medicamentos inhalados

Características del aerosol	Factores del paciente
Partícula del fármaco	Técnica de inhalación
Tamaño	Flujo inspiratorio
Densidad	Volumen inhalado
Carga	Pausa para contener la respiración
Formulación	Vía aérea
Lipofilicidad	Enfermedad
Higroscopicidad	Gravedad
Solución vs suspensión	
Nube del aerosol	Dispositivo
Velocidad	Aceptación
Duración	Uso correcto
	Adherencia

A su vez, el riesgo de eventos adversos parece ser menor con corticosteroides inhalados de partículas extrafinas, sobre todo la neumonía, complicación ampliamente temida con este grupo de medicamentos. En 2017, Sonnappa y colaboradores reportaron 23,013 pacientes que recibían corticosteroides inhalados extrafinos vs convencionales, con una razón de momios para neumonía de [aOR] 0.60; IC95%: 0.37; 0,97].⁷⁸

El efecto real de estas formulaciones en la calidad de vida de pacientes con disfunción de la vía aérea pequeña se determinará más adelante, cuando se disponga de mayor cantidad de datos y generalizar su prescripción.

CONCLUSIÓN

Las pruebas clásicas de función pulmonar fallan en la identificación oportuna de pacientes con anomalías en la vía aérea pequeña. Existe desarrollo biotecnológico de elevada sensibilidad y en los últimos años ha mejorado la evaluación funcional de la vía aérea pequeña. Entre estos métodos destaca la oscilometría, FeNO compartimental e índice de aclaramiento pulmonar. Los estudios de imagen han demostrado avances prácticos y relativamente accesibles, y pueden ser complementarios a la evaluación funcional de la vía aérea pequeña. Desde el punto de vista terapéutico, la disponibilidad de dispositivos para inhalación de partículas extrafinas abre nuevos campos de investigación clínica y sus indicaciones actuales para el asma y EPOC ofrecen resultados prometedores.

Agradecimientos

Agradecemos la participación en el desarrollo de este artículo a la Dra. E. Itandehui Mejía Emicente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses al publicar el presente artículo. Todos los autores tienen colaboración similar en la autoría de esta investigación.

Financiamiento

El presente artículo contó con el financiamiento de Chiesi México.

REFERENCIAS

1. West JB. Fritz Rohrer (1888–1926), a pioneer in pulmonary mechanics whose work was inexplicably ignored for about 30 years. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2019; 317 (6): L785-L790. doi: 10.1152/ajplung.00250.2019.
2. Mitzner W. Mechanics of the lung in the 20th century. *Compr Physiol* 2011; 1 (4): 2009-27. doi: 10.1002/cphy.c100067.
3. Hopp RJ, Wilson MC, Pasha MA. Small Airway Disease in Pediatric Asthma: the Who, What, When, Where, Why, and How to Remediate. A Review and Commentary. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022; 62 (1): 145-159. doi: 10.1007/s12016-020-08818-1.
4. Carr TF, Altisheh R, Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ J.* 2017; 10 (1): 20. doi: 10.1186/s40413-017-0153-4.
5. Levitzky MG. *Pulmonary Physiology*, 9e, New York: McGraw-Hill, 2013.
6. Deng Q, Ou C, Chen J, Xiang Y. Particle deposition in tracheobronchial airways of an infant, child and adult. *Sci Total Environ.* 2018 Jan 15;612:339-346. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.08.240
7. Ross MH, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*, 7e, New York: Wolters Kluwer Health, 2016.
8. Bonini M, Usmani OS. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2015; 9 (6): 281-93.
9. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. Long-acting muscarinic antagonists and small airways in asthma: Which link? *Allergy* 2021; 76 (7):1990-2001. doi: 10.1111/all.14766.
10. Quinton PM. Both Ways at Once: Keeping Small Airways Clean. *Physiology (Bethesda).* 2017; 32 (5): 380-390. doi: 10.1152/physiol.00013.2017.
11. Jain M, Sznajder JI. Bench-to-bedside review: distal airways in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2007; 11 (1): 206. doi: 10.1186/cc5159.
12. Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, Chung KF, et al. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (3 Pt 1): 771-82. doi: 10.1164/ajrccm.154.3.8810618.
13. Barnes P, Basbaum C, Nadel J, et al. Localization of β -adrenoreceptors in mammalian lung by light microscopic autoradiography. *Nature* 1982; 299 (5882): 444-7. doi: 10.1038/299444a0.
14. Stewart JI, Criner GJ. The small airways in chronic obstructive pulmonary disease: pathology and effects on disease progression and survival. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19 (2): 109-15. doi: 10.1097/MCP.0b013e328335ceefc.

15. Ikeda T, Anisuzzaman AS, Yoshiki H, Sasaki M, et al. Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and β -adrenoceptors in human airways. *Br J Pharmacol* 2012; 166 (6): 1804-14. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01881.x.
16. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364 (9435): 709-21. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16900-6.
17. Schittny JC. Development of the lung. *Cell Tissue Res* 2017; 367 (3): 427-444. doi: 10.1007/s00441-016-2545-0.
18. Global Initiative for Asthma., Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
19. Hamid Q. Pathogenesis of small airways in asthma. *Respiration* 2012; 84 (1):4-11. doi: 10.1159/000339550.
20. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (1): 44-51. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70193-3.
21. Synek M, Beasley R, Frew AJ, Goulding J, et al. Cellular infiltration of the airways in asthma of varying severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (1): 224-30. doi: 10.1164/ajrccm.154.1.8680684.
22. de Medeiros Matsushita M, Ferraz da Silva LF, dos Santos MA, Fernezlian S, et al. Airway proteoglycans are differentially altered in fatal asthma. *J Pathol.* 2005 Sep;207(1):102-10. doi: 10.1002/path.1818.
23. Hamid QA. Peripheral inflammation is more important than central inflammation. *Respir Med* 1997; 91 (Suppl A): 11-2. doi: 10.1016/s0954-6111(97)90098-6.
24. Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res* 2017; 367 (3): 551-569. doi: 10.1007/s00441-016-2566-8.
25. Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2019; 7 (5): 402-416. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2019 Sep;7(9):e28.
26. in 't Veen JC, Beekman AJ, Bel EH, et al. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (6): 1902-6. doi: 10.1164/ajrccm.161.6.9906075.
27. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967; 22 (3): 395-401. doi: 10.1152/jappl.1967.22.3.395.
28. Bates JH, Suki B. Assessment of peripheral lung mechanics. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 163 (1-3): 54-63. doi: 10.1016/j.resp.2008.03.012.
29. Battaglia S, den Hertog H, Timmers MC, Lazeroms S, et al. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax* 2005; 60 (8): 639-44. doi: 10.1136/thx.2004.035279.
30. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (6): 497-506. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70103-1.
31. Delcasso B, Dot JM, Pelson JM, Devouassoux G. Phenotypic characteristics of asthma with small airways involvement. *Eur Resp J* 2016; 48 (Suppl 60) PA5009; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA5009
32. GOLD, Global Initiative Chronic Obstructive Lung Disease, 2022. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
33. Cosio MG, Hale KA, Niewoehner DE, Markert M. Morphologic and Morphometric Effects of Prolonged Cigarette Smoking on the Small Airways. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122 (2): 265-21. doi: 10.1164/arrd.1980.122.2.265.
34. Singh D, Long G, Cançado JED, Higham A. Small airway disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2020; 26 (2): 162-168. doi: 10.1097/MCP.0000000000000637.
35. Vasilescu DM, et al. Noninvasive Imaging Biomarker Identifies Small Airway Damage in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200 (5): 575-581. doi: 10.1164/rccm.201811-2083OC.
36. Eapen MS, Hansbro PM, McAlinden K, Kim RY, et al. Abnormal M1/M2 macrophage phenotype profiles in the small airway wall and lumen in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 13392. doi: 10.1038/s41598-017-13888-x. PMID: 29042607; PMCID: PMC5645352.
37. Tanabe, N., Shima, H., Sato, S., Oguma, T., Kubo, T., Kozawa, S., Koizumi, K., Sato, A., Togashi, K., & Hirai, T. Direct evaluation of peripheral airways using ultra-high-resolution CT in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Radiol.* 2019 Nov;120:108687. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108687. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31574362.
38. Su, Z.-Q., Guan, W.-J., Li, S.-Y., Ding, M., Chen, Y., Jiang, M., Chen, X.-B., Zhong, C.-H., Tang, C.-L., & Zhong, N.-S. Significances of spirometry and impulse oscillometry for detecting small airway disorders assessed with endobronchial optical coherence tomography in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Oct 1;13:3031-3044. doi: 10.2147/COPD.S172639. PMID: 30319251; PMCID: PMC6171757.
39. Gennimata, S.-A., Palamidis, A., Karakontaki, F., Kosmas, E. N., Koutsoukou, A., Loukides, S., & Koulouris, N. G. Pathophysiology of Evolution of Small Airways Disease to Overt COPD. *COPD.* 2010 Aug;7(4):269-75. doi: 10.3109/15412555.2010.497515. PMID: 20673036.



40. Crisafulli, E., Pisi, R., Aiello, M., Vigna, M., Tzani, P., Torres, A., Bertorelli, G., & Chetta, A. Prevalence of Small-Airway Dysfunction among COPD Patients with Different GOLD Stages and Its Role in the Impact of Disease. *Respiration*. 2017;93(1):32-41. doi: 10.1159/000452479. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27852080.
41. Contoli, M., Bousquet, J., Fabbri, L. M., Magnussen, H., Rabe, K. F., Siafakas, N. M., Hamid, Q., & Kraft, M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy*. 2010 Feb;65(2):141-51. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02242.x. Epub 2009 Nov 11. PMID: 19909298.
42. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, Kaminsky DA, McCarthy K, McCormack MC, Oropez CE, Rosenfeld M, Stanojevic S, Swanney MP, Thompson BR. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 15;200(8):e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST. PMID: 31613151; PMCID: PMC6794117
43. Silva-Cerón M, Gochicoa-Rangel L, Benítez-Pérez. Manual de procedimiento de espirometría forzada del Laboratorio de Función Pulmonar. México: INER. Observaciones no publicadas
44. Huprikar NA, Skabelund AJ, Bedsole VG, Sjulín TJ, Karandikar AV, Aden JK, Morris MJ. Comparison of Forced and Slow Vital Capacity Maneuvers in Defining Airway Obstruction. *Respir Care*. 2019 Jul;64(7):786-792. doi: 10.4187/respcare.06419. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30890630
45. R. E. Benítez-Pérez, L T. Bouscoulet, N. V. Alá,* R. F Del-Río-Hidalgo, R. Pérez-Padilla, J. C. Vázquez-García, M. Silva-Cerón, S. Cid-Juárez, L. Gochicoa-Rangel. Espirometría: recomendaciones y procedimiento,” *Neumol Cir Torax*. 2016;75(2):173-190. doi:10.35366/67124.
46. Deepak D, Prasad A, Atwal SS, Agarwal K. Recognition of Small Airways Obstruction in Asthma and COPD - The Road Less Travelled. *J Clin Diagn Res*. 2017 Mar;11(3):TE01-TE05. doi: 10.7860/JCDR/2017/19920.9478. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28511478; PMCID: PMC5427404.
47. Konstantinos Katsoulis K, Kostikas K, Kontakiotis T. Techniques for assessing small airways function: Possible applications in asthma and COPD. *Respir Med*. 2016 Oct;119:e2-e9. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.003. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23764129.
48. Quanjer PH, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):505-12. doi: 10.1183/09031936.00086313.
49. Usmani OS, Singh D, Spinola M, Bizzi A, et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Respir Med* 2016; 116: 19-27. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006.
50. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, et al; Working Group for Body Plethysmography of the German Society for Pneumology and Respiratory Care. Body plethysmography--its principles and clinical use. *Respir Med* 2011; 105 (7): 959-71. doi: 10.1016/j.rmed.2011.02.006.
51. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022; 60 (1): 2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021.
52. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (6): 591-7. doi: 10.1164/rccm.200407-867OC.
53. Oppenheimer BW, Goldring RM, Herberg ME, Hofer IS, et al. Distal airway function in symptomatic subjects with normal spirometry following World Trade Center dust exposure. *Chest* 2007; 132 (4): 1275-82. doi: 10.1378/chest.07-0913.
54. Desai U, Joshi JM. Impulse oscillometry. *Adv Respir Med* 2019; 87 (4): 235-238. doi: 10.5603/ARM.a2019.0039.
55. Williamson PA, Clearie K, Menzies D, Vaidyanathan S, et al. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD. *Lung* 2011; 189 (2): 121-9. doi: 10.1007/s00408-010-9275-y.
56. Gochicoa-Rangel L, Cantú-González G, Miguel-Reyes JL, Rodríguez-Moreno L, et al. Oscilometría de impulso. Recomendaciones y procedimiento. *NCT Neumol Cir Tórax* 2019. doi: 10.35366/NTS192E.
57. Yamaguchi K, Tsuji T, Aoshiba K, Nakamura H, et al. Anatomical backgrounds on gas exchange parameters in the lung. *World J Respirol* 2019. DOI:10.5320/wjr.v9.i2.8
58. Al-Bazzaz FJ. Single-Breath Nitrogen Washout. *Chest* 1979. doi: 10.1378/chest.76.1.83
59. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J* 2013; 41 (3): 507-22. doi: 10.1183/09031936.00069712. Epub 2013 Feb 8. Erratum in: *Eur Respir J*. 2013 Nov;42(5):1432.
60. Verbanck SAB, Polfliet M, Schuermans D, Ilsen B, et al. Ventilation heterogeneity in smokers: role of unequal lung expansion and peripheral lung structure. *J Appl Physiol* 2020. doi:10.1152/jappphysiol.00105.2020.
61. Vos W, De Backer J, Poli G, De Volder A, et al. Novel functional imaging of changes in small airways of patients treated with extrafine beclomethasone/formoterol. *Respiration* 2013; 86 (5): 393-401. doi: 10.1159/000347120.

62. Ueda T, Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, et al. Role of small airways in asthma: investigation using high-resolution computed tomography. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (5): 1019-25. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.032.
63. Kauczor HU, Chen XJ, van Beek EJ, Schreiber WG. Pulmonary ventilation imaged by magnetic resonance: at the doorstep of clinical application. *Eur Respir J* 2001; 17 (5): 1008-23. doi: 10.1183/09031936.01.17510080.
64. Musch G, Venegas JG. Positron emission tomography imaging of regional pulmonary perfusion and ventilation. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2 (6): 522-7, 508-9. doi: 10.1513/pats.200508-088DS.
65. Kanazawa H, Kyoh S, Asai K, Hirata K. Validity of measurement of two specific biomarkers for the assessment of small airways inflammation in asthma. *J Asthma* 2010; 47 (4): 400-6. doi: 10.3109/02770901003759394.
66. Okazaki S, Murai H, Kidoguchi S, Nomura E, et al. The Biomarker Salivary SP-D May Indicate Small Airway Inflammation and Asthma Exacerbation. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27 (5): 305-312. doi: 10.18176/jiaci.0174.
67. Usmani OS. Treating the small airways. *Respiration* 2012; 84 (6): 441-53. doi: 10.1159/000343629.
68. Zinellu E, Piras B, Ruzittu GGM, Fois SS, et al. Recent Advances in Inflammation and Treatment of Small Airways in Asthma. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (11): 2617. doi: 10.3390/ijms20112617.
69. Zainudin BM, Biddiscombe M, Tolfree SE, Short M, et al. Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurised metered dose inhaler, as a dry powder, and as a nebulised solution. *Thorax* 1990; 45 (6): 469-73. doi: 10.1136/thx.45.6.469.
70. Nicolini G, Scichilone N, Bizzi A, Papi A, et al. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4 (5): 855-64. doi: 10.2147/tcrm.s3126.
71. Chrystyn H. Anatomy and physiology in delivery: can we define our targets? *Allergy* 1999; 54 (Suppl 49): 82-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.1999.tb04393.x.
72. GEMA, inhaladores. *Terapia inhalada: Fundamentos, dispositivos y aplicaciones prácticas*. 2018. https://issuu.com/separ/docs/guiagemainhaladores_baja_1_?fr=sNjAxNzE2NjczNg
73. De Backer W, Devolder A, Poli G, Acerbi D, et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23 (3): 137-48. doi: 10.1089/jamp.2009.0772.
74. Singh D, Collarini S, Poli G, Acerbi D, et al. Effect of AeroChamber Plus™ on the lung and systemic bioavailability of beclomethasone dipropionate/formoterol pMDI. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72 (6): 932-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04024.x.
75. Virchow JC, Poli G, Herpich C, Kietzig C, et al. Lung Deposition of the Dry Powder Fixed Combination Beclomethasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Using NEXThaler® Device in Healthy Subjects, Asthmatic Patients, and COPD Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018; 31 (5): 269-280. doi: 10.1089/jamp.2016.1359.
76. Price DB, Henley W, Cançado JED, Fabbri LM, et al. Interclass Difference in Pneumonia Risk in COPD Patients Initiating Fixed Dose Inhaled Treatment Containing Extrafine Particle Beclomethasone versus Fine Particle Fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 355-370. doi: 10.2147/COPD.S342357. Erratum in: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022 Mar 07;17:489-490.
77. Sonnappa S, McQueen B, Postma DS, Martin RJ, et al. Extrafine Versus Fine Inhaled Corticosteroids in Relation to Asthma Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Real-Life Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (3): 907-915.e7. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.032.
78. Sonnappa S, Martin R, Israel E, Postma D, et al, Respiratory Effectiveness Group, Small Airways Study Group (2017). Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. *PloS One* 2017; 12 (6): e0178112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178112>.