

Participación de la vía aérea distal en la patogenia del asma

ALFREDO DE DIEGO DAMIÁ

Resumen

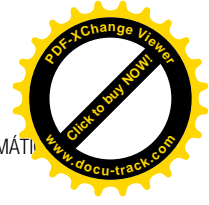
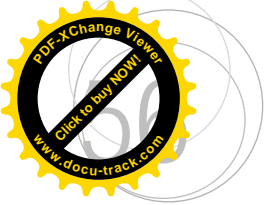
Las vías aéreas pequeñas es el término anatómico utilizado para describir a todos los bronquiolos con un diámetro menor de 2 mm. Su importancia en el asma se ha producido gracias a los estudios histológicos que muestra una similitud en los cambios inflamatorios y de remodelación muy similares a los que tiene lugar en las vías grandes. El mecanismo principal es el cierre de las vías aéreas en la que interviene tanto los fenómenos de obstrucción como los cambios en la distensibilidad del parénquima peribronquial. La consecuencia es una alteración en la distribución de la ventilación y la aparición de interacciones entre las unidades con zonas comunes. La curva de lavado de nitrógeno y el estudio de las resistencias con oscilometría de impulsos permitió conocer su existencia pero el desarrollo de nuevas técnicas de imagen como el TACAR o la resonancia magnética con gas polarizado son una fuente de in-

vestigación futura. Los nuevos fármacos capaces de alcanzar esta zona pueden ser en el futuro un cambio en el arsenal terapéutico.

Introducción

Las vías aéreas pequeñas es el término anatómico utilizado para describir la porción más distal del árbol bronquial, generalmente a partir de la 13ª generación, e incluye a todos los bronquiolos con un diámetro menor de 2 mm. La importancia de este área anatómica en la patogenia del asma ha adquirido un valor considerable en los últimos años, evolucionando desde ser considerada una "zona silente"¹ a representar el origen principal de las alteraciones en la función pulmonar y el foco de expresión de los fenómenos inflamatorios.

Antes de describir esta relación hay que recordar brevemente algunos conceptos sin los cuales no se entiende

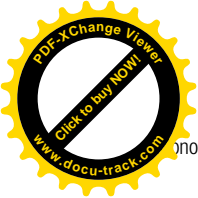


su participación. El desarrollo del árbol bronquial humano se caracteriza por un patrón de división progresiva dicotómica que se extiende hasta 23 generaciones y cuya función principal es distribuir de una forma más o menos homogénea el flujo de aire hacia la zona de intercambio gaseoso². Este modelo supone una disminución en el diámetro de cada uno de sus elementos conforme aumenta el número de divisiones y un aumento en la superficie transversal ocupada por las vías aéreas pertenecientes a una misma generación. Si asumimos que en condiciones normales el flujo aéreo es igual en todo el árbol bronquial, al aumentar la sección transversal total del área ocupada por las vías distales se produce una disminución en la velocidad y una transformación en flujo laminar. Por el contrario, en las vías aéreas más grandes la velocidad del flujo aéreo es mayor y se convierte en flujo turbulento siendo dependiente de la densidad del aire. De acuerdo con este modelo, se propuso de forma teórica³ que la mayor resistencia al flujo aéreo tendría lugar en las primeras divisiones bronquiales mientras que las vías aéreas pequeñas sólo contribuirían al 10% de la resistencia total. Esta hipótesis fue corroborada de forma experimental utilizando catéteres de presión enclavados en distintas divisiones bronquiales, tanto en pulmones de diferentes animales^{4,5} como en pulmones humanos obtenidos post-mortem⁶. En ambos casos se confirmó que, en condiciones normales, las divisiones más periféricas apenas repercutían en la mecánica pulmonar.

Fisiopatología de la obstrucción en las vías aéreas distales

Los efectos que la obstrucción de las vías aéreas pequeñas tienen sobre las propiedades mecánicas

del pulmón fueron descritas hace ya más de tres décadas por Brown y cols^{6,7}. El diseño, llevado a cabo en animales a los que insuflaba partículas sólidas de distintos tamaños, permitía diferenciar la obstrucción provocada en las vías aéreas pequeñas de la que ocurría en las vías grandes. Los resultados dependieron de la existencia o no en las diversas especies animales de canales colaterales entre los bronquiolos respiratorios. En animales que carecían de canales, la oclusión del 50% de las vías aéreas pequeñas producía una reducción del 50% en la capacidad vital, y sin embargo, la resistencia al flujo aéreo sólo aumentaba en un 10%. En animales con ventilación colateral, la obstrucción no modificaba la capacidad vital y apenas aumentaba la resistencia periférica. Estos estudios concluían que la obstrucción de las vías aéreas pequeñas si bien no afectaba a la mecánica si que alteraba la distribución de la ventilación. La ausencia de efectos sobre la mecánica pulmonar hace difícil el estudio de su contribución individualizada mediante las pruebas habituales de estudio (espirometría o pletismografía). Las alteraciones en la distribución de la ventilación se investigaron entonces mediante la curva de lavado del nitrógeno. En condiciones normales, si se registra la concentración de nitrógeno en aire espirado mientras se inhala oxígeno al 100%, se observa que existe un incremento progresivo de su concentración hasta alcanzar una meseta que corresponde a la porción más distal de las vías aéreas. Si se obstruyen las vías aéreas pequeñas, este incremento no se produce de forma regular y en vez de una meseta se obtiene una pendiente creciente con un incremento final por aire procedente de los canales de comunicación colaterales. Este punto, considerado como el momento dónde se produce el cierre de las vías aéreas ha representado durante tiempo la mejor forma de demostrar la obstrucción



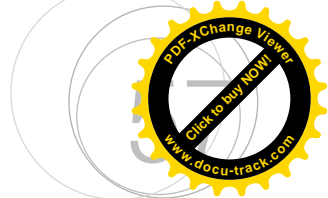
de las vías más periféricas (Figura 1). En el asma, esta técnica permitió conocer que las vías aéreas pequeñas no eran una zona tan silente como hasta entonces se creía.

Los efectos de la obstrucción sobre la mecánica pulmonar difieren en función del rango de frecuencias respiratorias en las que se produzcan. En este sentido, la disfunción de las vías aéreas pequeñas, fue definida por Woolcok⁷ en el año 1969, como aquella situación patológica que cursa con una compliancia pulmonar normal y escasa o ninguna alteración en las resistencias al flujo aéreo, que se modifican de forma significativa al variar la frecuencia en la que son analizadas. Las variaciones en la distensibilidad frecuencia-dependiente fueron demostradas precisamente en cuatro pacientes con asma, en los que se midió la compliancia pulmonar dinámica en un rango de frecuencias respiratorias desde una hasta 120 respiraciones por minuto. En este grupo la compliancia dinámica disminuyó un 25% con respecto a la estática al respirar a frecuencias altas. Al modificarse las constantes de tiempo en cada unidad, se produce una heterogeneidad en la distribución de la ventilación que es mayor cuanto más alta sea la frecuencia en la que se respira. En la Figura 2 se puede observar un registro de compliancia a diferentes frecuencias. Requiere de mucha laboriosidad y hoy en día sólo se estudia de forma experimental.

La relación entre la frecuencia y las alteraciones en la mecánica del pulmón son difíciles de estudiar mediante pletismografía como consecuencia de la interferencia de la contracción de los músculos respiratorios o la dificultad de realizar maniobras complejas. La medición de las resistencias mediante la técnica de oscilaciones forzadas ha permitido conocer mejor la contribución de las vías aéreas distales

a la resistencia total. Como antes se expuso, en el rango usual de frecuencias, la mayor parte de la resistencia corresponde a las vías grandes y en sujetos sanos no se detectan anomalías. En aquellos casos en los que es posible detectar un aumento de las resistencias a frecuencias oscilatorias bajas, se ha demostrado mediante estudios experimentales que existe una obstrucción de las vías aéreas más pequeñas y un aumento en la heterogeneidad de la ventilación.

La contribución del componente pulmonar en las alteraciones mecánicas, bien sea en la interfase alveolar, por efecto del surfactante, o en el intersticio, donde se produce una interdependencia del componente elástico peribronquial y septal, también han sido señaladas como lugar de origen de las alteraciones en las vías aéreas periféricas en el asma. Los trabajos pioneros de Ludwig y cols⁸⁻⁹ investigaron de forma diferencial la respuesta mecánica de las vías aéreas distales o del parénquima tras la estimulación con histamina y a distintas frecuencias de ventilación. En estos estudios se observó que utilizando frecuencias bajas de ventilación y a volúmenes altos existía un aumento en las resistencias periféricas tras la inhalación de histamina, tanto en su componente tisular como en el de las vías aéreas. El aumento en la resistencia debido a su componente tisular planteaba varias hipótesis, la más sencilla es que existiese una extravasación de líquido que afectase las propiedades elásticas intrínsecas del pulmón, sin embargo, los estudios histológicos no corroboraban esta idea; la segunda hipótesis, es que existiesen células con capacidad contráctil en el intersticio pulmonar que se verían estimuladas con la histamina. Esta estirpe celular, que se correspondería con la presencia de miofibroblastos en torno a los bronquiolos respiratorios no ha sido aún



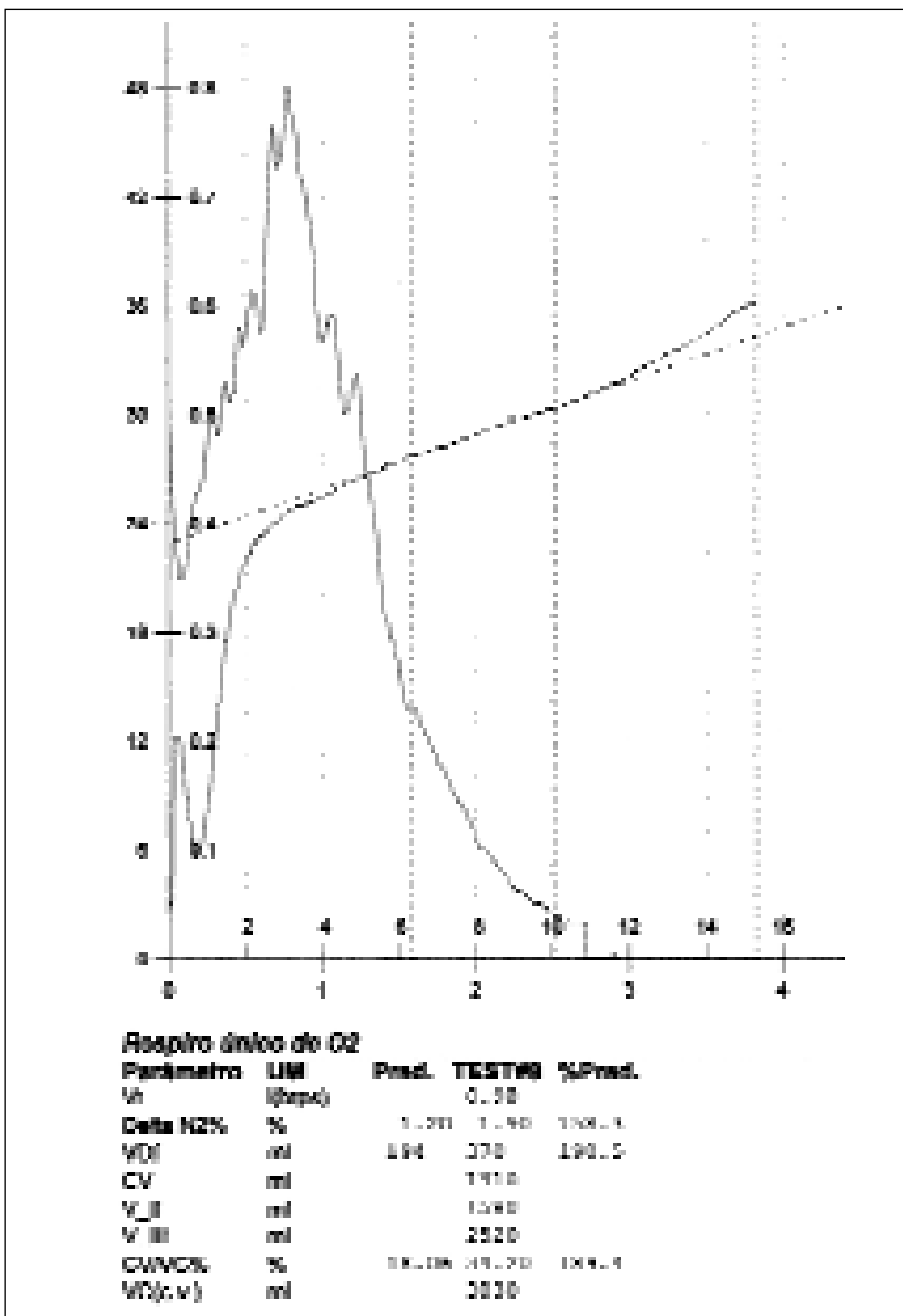
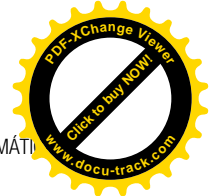
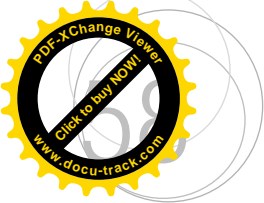


Figura 1.- Curva de Lavado de Nitrogeno con respiración única de paciente con asma bronquial.

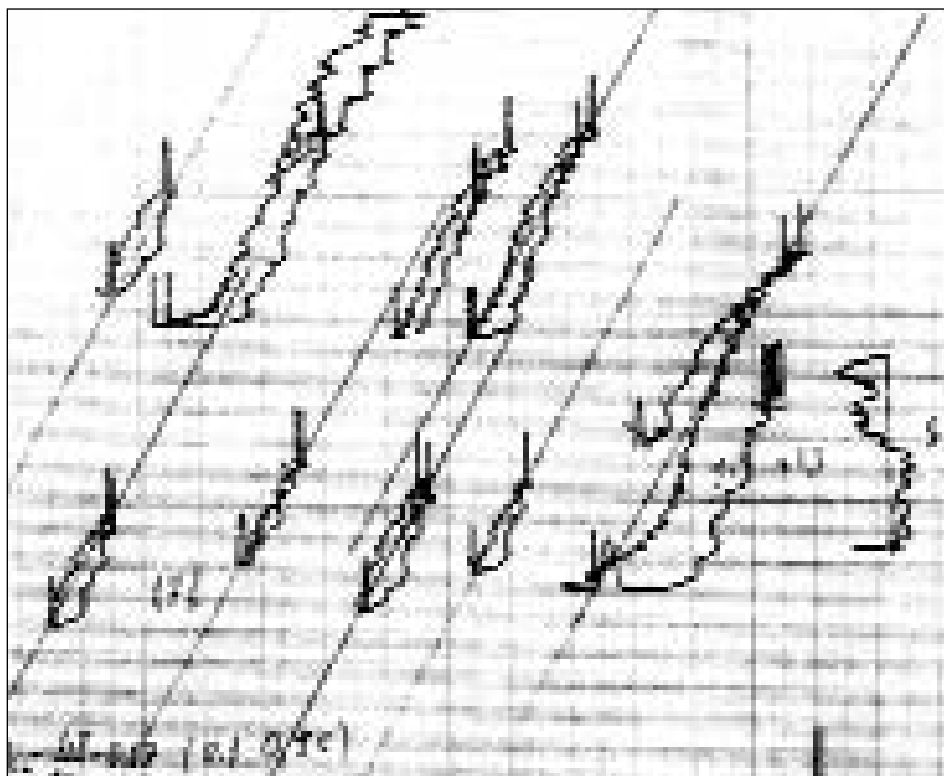


Figura 2.- Registro de compliance dinámica en paciente con asma bronquial.

bien definidos en su función. Finalmente, y quizás la causa más plausible fuese que las alteraciones en el surfactante junto con la oclusión de las vías aéreas produjesen un aumento en el cierre de las vías aéreas.

Efectos de la obstrucción en las vías aéreas distales en el asma

La contribución de las vías aéreas periféricas en la fisiopatología del asma ha sido analizada de una forma paralela a la incorporación de las técnicas diagnósticas. Los mecanismos que conllevan una

evidencia del cierre de las vías aéreas se resumen en la Tabla I. Al igual que ocurrían en los estudios experimentales, los primeros trabajos publicados trataban de medir directamente la resistencia en el interior de las vías aéreas. Así, el estudio directo mediante la utilización endoscópica de un catéter de presión retrograda, confirmó que en pacientes con asma existe un aumento en las resistencias periféricas que es significativamente mayor que la obtenida al medirla en las vías aéreas centrales¹⁰. En el año 1989, Wagner y cols.^{11,12} empleando una técnica similar y comparando los resultados entre sujetos sanos y pacientes con asma, demostró que a igualdad de FEV₁, las resistencias periféricas en pa-

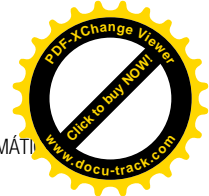
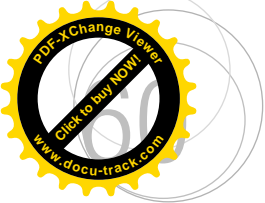


TABLA I

Mecanismos que intervienen en el cierre de las vías aéreas periféricas

- Aumento en el volumen residual
- Aumento en el volumen de cierre
- Disminución en el FEV₁ a expensas de la FVC
- Aumento en la compliancia frecuencia-dependiente
- Aumento en la histéresis pulmonar
- Pérdida del efecto broncodilatador de la inspiración profunda
- Cambios en el surfactante pulmonar
- Desacoplamiento en la relación parénquima-vía aérea.
- Alteraciones en la distribución de la ventilación

cientes con asma eran superiores a las observadas en individuos sanos. En la misma línea, un estudio llevado a cabo por Ohri y cols¹³ en pacientes con asma asintomática en los que se medía la presión intrabronquial mediante un micromanómetro enclavado en el lóbulo inferior antes y después de una prueba de provocación con metacolina demostró que existe un aumento dosis-dependiente tanto en la resistencia de las vías aéreas centrales como en las periféricas.

El aumento de las resistencias periféricas en el asma se produce fundamentalmente como consecuencia de un aumento en el cierre de las vías aéreas. La causa de esta obstrucción es multifactorial

y en ella intervienen tanto la disminución de su luz por aumento en la respuesta contráctil del músculo liso, potenciada por el engrosamiento de la mucosa, como el colapso secundario a las alteraciones en la interfase alveolar y en la dependencia del intersticio peribronquial (Figura 3.)

El cierre de las vías aéreas tiene como consecuencia un aumento en el atrapamiento aéreo y una redistribución en la ventilación. El estudio de las pruebas de broncoprovocación ha servido para diferenciar el componente central o periférico en la respuesta bronquial frente a estímulos broncoconstrictores¹⁴. Cuando se realiza un test de provocación, algunos pacientes con asma responden con

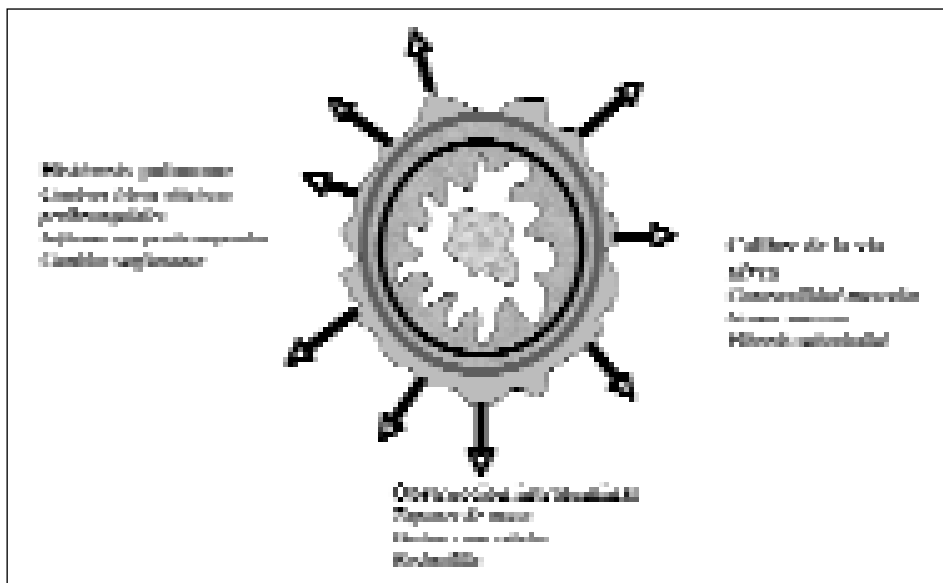


Figura 3.- Mecanismos que intervienen en el aumento de las resistencias periféricas en el asma.

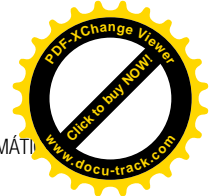
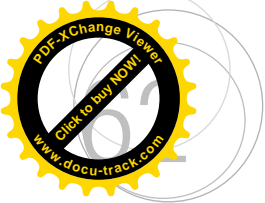
una disminución aislada del FEV₁ sin cambios en la FVC mientras que en los pacientes con mayor participación de las resistencias periféricas la caída del FEV₁ se acompaña de una disminución de la FVC, como expresión del cierre de las vías aéreas. Este índice ha recibido el nombre de Delta FVC%. Cuando se ha tratado de correlacionar ambos parámetros, la PC20 y el descenso de la FVC para la PC20 no se ha observado relación. Esto es así porque, según los investigadores, ambos índices miden cosas diferentes. El parámetro que mejor representa la obstrucción de las vías aéreas pequeñas es la respuesta de la FVC en la PC20 (Delta FVC%).

Entre las causas que provocan la oclusión de las vías aéreas distales, la teoría inicialmente más extendida es la hipercontractilidad del músculo liso; los resultados de las pruebas de provocación, sin embargo, han puesto de manifiesto que la bronco-

constricción no es la causa del atrapamiento aéreo. En individuos sanos la estimulación con histamina o metacolina a dosis máximas no provoca el cierre de las vías aéreas, luego parece poco probable que por sí sea ésta la única causa que contribuye a la patología del asma.

Es posible que los efectos de contracción del músculo liso sobre la luz de las vías aéreas se vean amplificado por factores mecánicos internos como consecuencia de la inflamación bronquial y la remodelación.

La importancia de estas alteraciones en la mucosa y pared bronquial en la patogenia de la hiperreactividad en las vías aéreas pequeñas fue descrita de forma teórica por Wiggs¹⁵ en un modelo experimental. Según esta hipótesis el crecimiento de la mucosa, determinado por el depósito de colágeno y la



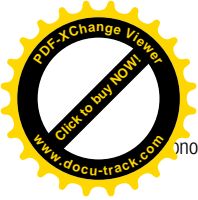
infiltración celular aumenta el número de pliegues en la cara interna de la estructura bronquial. En estas condiciones la contracción de la capa muscular potencia el cierre de las vías aéreas con diámetros más pequeños como es el caso de las vías aéreas periféricas. Se ha sugerido también que el cierre de las vías aéreas periféricas sea la consecuencia de la obstrucción intraluminal. En este sentido, se sabe que los tapones formados por mucina, fibrina y eosinófilos, no sólo ejercen un efecto obstructivo sino que también son capaces de modificar la composición del surfactante favoreciendo el colapso pulmonar, especialmente en volúmenes pulmonares bajos. Las modificaciones en la composición del surfactante en el asma aumentan la tensión superficial alveolar hasta cinco veces más, favoreciendo el colapso pulmonar. En este sentido, existen diversos trabajos que han relacionado la intensidad de la eosinofilia en el lavado broncoalveolar con las alteraciones en el surfactante. También se han encontrado diferencias entre la presencia de polimorfismos en los genes que codifican las proteínas del surfactante con las alteraciones en las vías aéreas periféricas. Quizás este aspecto explica los hallazgos observados tras la administración de β_2 -agonistas actuando no solo como relajantes del músculo liso sino también como liberadores de surfactante y estabilizadores de las vías aéreas.

La inflamación de las vías aéreas modifica no sólo la porción intraluminal sino también la zona externa y el intersticio peribronquial. La combinación de ambos procesos altera el comportamiento elástico pulmonar. La histéresis, una expresión de la resistencia viscosa tisular, se mide como la diferencia en la presión transmural entre la inspiración y la espiración a determinados volúmenes. La histéresis del árbol bronquial está directamente relacionado con el tono

muscular. La relación entre la histéresis y el volumen pulmonar sirve para diferenciar el componente de las vías aéreas y del parénquima en la resistencia periférica. En modelos experimentales de animales sensibilizados, se ha demostrado que la inflamación alérgica produce cambios en la histéresis. En modelos de rata, la hiperactividad bronquial se correlaciona más con un aumento en la elasticidad pulmonar más que en la resistencia de las vías aéreas.

En pacientes con asma el estudio de estas alteraciones se realiza mediante el análisis de la curva presión-volumen a diferentes volúmenes durante la inspiración y la espiración. La histéresis se mide por la diferencia entre ambas curvas y disminuye en los volúmenes bajos. Se sabe desde hace años que una inhalación profunda provoca una disminución de la histéresis, favoreciendo la apertura de vías colapsadas por medio de la broncodilatación. Este mecanismo que ocurre de forma fisiológica puede verse alterado en el asma. En pacientes con asma este mecanismo broncodilatador se pierde. Es similar a lo que se reproduce en sujetos sanos si respiran a volúmenes bajos sin inspiraciones profundas de tal forma que se hacen hiperreactivos.

La inhalación profunda, produce en condiciones normales una broncodilatación. La importancia de los fenómenos de la inspiración profunda sobre la broncodilatación fue un hecho analizado por Fish y cols¹⁶. En sujetos sanos, si se inhibe de forma voluntaria este mecanismo, haciéndoles respirar a volúmenes bajos, se produce un aumento en la hiperreactividad bronquial y el cierre de las vías aéreas. En el asma, la falta de efectividad de la inspiración profunda puede ser la consecuencia de una dificultad en dilatar las vías aéreas cerradas o en



reabrir unidades pulmonares colapsadas. En este supuesto la inflamación de la vía aérea y el edema peribronquial alteran la dependencia parénquima-vía aérea modificando la histéresis.¹⁷

Los efectos de la inflamación en las vías aéreas pequeñas se extienden más allá de la propia mucosa bronquial y afectan a la zona externa favoreciendo el desacoplamiento entre las vías aéreas y el parénquima pulmonar. La afectación conjunta de las vías aéreas pequeñas y el parénquima alveolar ha recibido el término de inflamación distal del pulmón. La correlación de estas alteraciones con los parámetros fisiológicos es escasa dada la dificultad de medir conjuntamente esta zona. Ingram et al¹⁸ propusieron la relación entre el flujo espiratorio máximo forzado en TLC respecto al obtenido en el 60% de la TLC, denominado índice M:P, como medida de la inflamación distal. Aunque se ha encontrado una correlación entre este parámetro y el contenido de células inflamatorias o proteínas del LBA en el asma, existen pocos estudios analizando su relación con la histopatología de las vías más pequeñas.

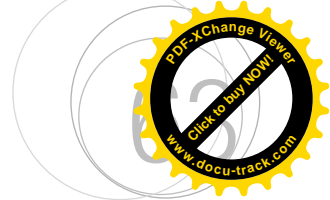
En un estudio realizado en 10 pacientes con asma persistente grave que fueron sometidos a biopsia transbronquial, Sutherland et al¹⁹ observaron que el grado de inflamación alveolar eosinofílica se correlacionaba de forma positiva con la TLC y el volumen de gas torácico, sin embargo no se encontraban relaciones con otros parámetros de afectación de la vía aérea distal ni tampoco con el índice M:P. Según los autores estos hallazgos corroboran que las medidas estáticas de atrapamiento de la vía aérea son superiores a las medidas dinámicas de flujo a la hora de evaluar la inflamación distal.

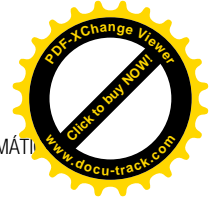
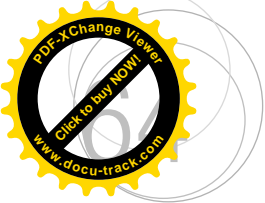
Hallazgos patológicos y remodelación distal en el asma

A pesar de las dificultades que se encontraron en los estudios anteriormente mencionados para demostrar que las vías aéreas periféricas son el lugar predominante de obstrucción al flujo aéreo en los pacientes asmáticos, los estudios histológicos, especialmente las muestras obtenidas con técnicas endoscópicas han corroborado que los cambios inflamatorios y estructurales de las vías aéreas no sólo afectan también a las vías más pequeñas sino que su intensidad en algunos casos es mayor.

Desde el punto de vista histológico, las vías aéreas pequeñas representan un continuo con las divisiones anteriores, en el que ha desaparecido ya cualquier resto de cartílago, el epitelio ha disminuido de grosor a expensas de un menor número de capas celulares y las glándulas secretoras han sido sustituidas por células secretoras. La capa muscular se mantiene de forma similar y aumentan los anclajes fibrosos entre la zona peribronquial y el parénquima pulmonar.

Los estudios patológicos realizados tanto en pacientes fallecidos de asma como en biopsias procedentes de piezas quirúrgicas han mostrado que las alteraciones inflamatorias y la remodelación afecta de forma similar a las vías aéreas grandes y pequeñas así como al parénquima pulmonar. En los primeros estudios postmortem llamaba la atención la oclusión de las vías aéreas por mucosidades densas constituidas por depósitos de fibrina, células inflamatorias, moco y células epiteliales descamadas. Los cambios en la pared bronquial incluían la dis-





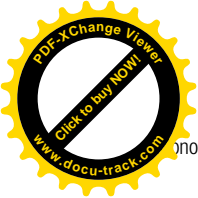
rupción de las células epiteliales con destrucción celular, el engrosamiento de la membrana basal por depósito de colágeno, la hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y el aumento en el tamaño de las glándulas mucosas.

Los primeros estudios realizados por Carroll y cols.^{20,21} en autopsias de pacientes fallecidos con asma fatal examinaron la distribución de células inflamatorias a través del árbol bronquial en pacientes con asma fatal. En estas muestras se observaba un aumento en el número de eosinófilos y linfocitos en la mucosa bronquial que se distribuían por igual tanto en las vías aéreas grandes como en las pequeñas²². En estudios posteriores de piezas quirúrgicas obtenidas en pacientes con asma, Hamid y cols.²³ demostraron que la respuesta inflamatoria estaba compuesta principalmente por un aumento en linfocitos T (CD3+), eosinófilos totales (MBP+) y eosinófilos activados (EG2+). Cuando analizaron las diferencias en la composición celular se observó que en las vías distales existía un predominio significativo de los eosinófilos activados (EG2+). En trabajos posteriores^{24,25} se ha puesto de manifiesto también que en las vías aéreas distales existe un aumento en la expresión del RNAm de IL5, IL4, eotaxina y diversas quimioquinas.

Si se comparan la densidad y estirpe celular entre las muestras de pacientes fallecidos por asma con otros grupos de asma no fatal, se demuestra que el número de linfocitos estandarizados por el perímetro de la membrana basal es mayor en las vías aéreas menores de 6 mm pero sólo en los pacientes con asma no fatal. En pacientes fallecidos de asma, el infiltrado inflamatorio se extiende más allá de la capa muscular y afecta también las arteriolas pulmonares.

En un estudio comparativo de muestras bronquiales periféricas de pacientes con asma y EPOC el grupo de Kuwano²⁶ analizó de forma diferencial los hallazgos tanto en la mucosa como en el área peribronquial. Dividió la pared de las vías aéreas pequeñas en dos zonas, la exterior que comprende el espacio entre el músculo liso y la adventicia, y la zona interna, que es el espacio entre el músculo liso y la membrana basal. Cuando se comparan los pacientes con asma fatal con el resto de pacientes, se observó un aumento en el grosor de la pared de las vías aéreas que era significativamente mayor con respecto al asma no fatal. En el estudio de Carroll²² el grosor del área interna era similar entre pacientes con asma fatal y no fatal en las vías aéreas periféricas mientras que los pacientes con asma más grave presentaban un aumento en la capa exterior. El aumento de esta capa externa, bien sea a expensas de infiltración celular, crecimiento del músculo liso o de los vasos sanguíneos son la causa de la disociación entre las vías aéreas pequeñas y el parénquima circundante favoreciendo la contracción excesiva del músculo liso.

En pacientes con asma fatal, Mauad et al²⁷ demostraron que las fibras elásticas subepiteliales estaban más fragmentadas y que este hecho podría contribuir a la excesiva contracción del músculo liso. En un estudio comparativo postmortem de 15 pacientes fallecidos de asma y controles no asmáticos el mismo grupo analizó el número de ataduras alveolares y el contenido de fibras elásticas tanto en la capa externa peribronquial de las vías aéreas pequeñas como en el espacio intersticial alveolar. En los pacientes fallecidos por asma, existía un aumento en el número de anclajes alveolares por centímetro de perímetro de membrana basal y una disminución del contenido de fibras elásticas tanto



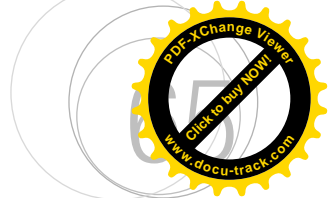
en la zona peribronquial como en los alveolos cercanos. Estas anomalías estructurales que habían sido ya publicadas por el grupo de Saetta en pacientes con EPOC en las que constituyen una de las causas principales de atrapamiento en el enfisema, se encontraban también en pacientes fallecidos por asma. Las consecuencias de estos hallazgos como pronosticó Macklem⁴ pueden ser definitivas para explicar el cierre de las vías aéreas en los pacientes más graves. El predominio de los fenómenos inflamatorios peribronquiales en las vías aéreas pequeñas en el asma es un hecho que le diferencia con otras enfermedades de los bronquiolos distales. El origen de estas diferencias puede radicar en la distinta aportación vascular de las capas internas y externas de las vías aéreas.

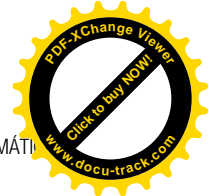
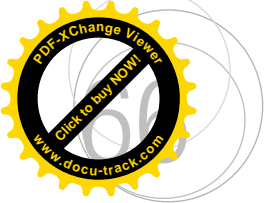
El aumento en la degradación de las fibras elásticas puede ser consecuencia tanto del aumento de enzimas degradadores como la metaloproteinasa 9 como de la disminución del inhibidor de la MMP1. Ambas posibilidades han sido demostradas al cuantificar los niveles en plasma y esputo en pacientes con asma²⁸.

El área ocupada por la pared muscular y su relación con el perímetro de la membrana basal (ASM/PBM) es un índice que aumenta de forma significativa en las vías aéreas de los pacientes con asma. En los primeros estudios de Carroll ya se observó que el grosor de la capa muscular en pacientes fallecidos de asma era mayor con respecto a los asmáticos menos graves. La fracción de músculo liso es mayor en relación no solo con la gravedad del asma sino también con la edad. En un estudio muy amplio de 107 pacientes fallecidos con asma, comparando los resultados con 69 asmáticos fallecidos por otra causa y 69 individuos sanos, James et al²⁹ analiza-

ron la relación ASM/PBM en secciones tanto de vías aéreas grandes como pequeñas. Cuando se compararon las alteraciones de este índice en las vías aéreas pequeñas no se encontraron diferencias con respecto al asma no fatal, aunque si existían diferencias con respecto al grupo de individuos sanos. Consideradas globalmente todas las vías aéreas si habían diferencias entre el asma fatal y no fatal. En los pacientes con asma, el grosor de la pared se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad pero no con su duración.

La remodelación de las vías aéreas es una característica que diferencia al asma de otras enfermedades inflamatorias de las vías aéreas. Durante muchos años la fibrosis subepitelial y el engrosamiento de la membrana basal se creyó que era una manifestación tardía de la enfermedad, sin embargo se ha visto en pacientes en edad infantil que esta alteración es una de las características iniciales. El depósito de colágeno, laminina, fibronectina y proteoglicanos en la pared de las vías aéreas se correlaciona de forma significativa con la hiperreactividad bronquial. En la actualidad se sabe que el engrosamiento se debe a un aumento del colágeno tipo III y V en el interior de la lamina reticularis³⁰. La amplitud de esta capa sin embargo es muy variable. Los fenómenos que conllevan a este depósito se relacionan directamente con la infiltración celular y la liberación de factores de crecimiento que dan lugar al reclutamiento y activación de miofibroblastos. De esta forma, el grosor de la membrana es siempre fruto de un equilibrio entre la formación y degradación del colágeno y por tanto no es un elemento estático. Los miofibroblastos constituyen una estirpe celular cuya relación aún está por demostrar. La expresión de colágeno III, TGF-beta y alfa actina del músculo liso son similares en las vías aéreas centrales y periféricas³¹.





Dolnikoff y cols.^{27,32} en un grupo de 24 pacientes fallecidos con asma fatal demostraron un aumento en el contenido de colágeno 1 y una disminución del colágeno 3 en las vías aéreas pequeñas, No habían diferencias en el contenido de colágeno de las vías grandes con respecto a los controles sanos. Con respecto al resto de marcadores de remodelación, existía un aumento de fibronectina y MMPs 1,2,9 tanto en el área externa de las vías aéreas pequeñas como en el parénquima peribronquiolar. Sin embargo el inhibidor tisular de la metaloproteinasa solo aumentaba en las vías aéreas grandes. Como se había propuesto por otros grupos, la cara externa de las vías aéreas pequeñas es el lugar de remodelación que más contribuye a los cambios funcionales.

Métodos de estudio por imagen de las vías aéreas distales en el asma.

El cierre de las vías aéreas en el asma puede analizarse mediante la curva de lavado de nitrógeno, tal como se ha expuesto anteriormente, o mediante la determinación del volumen residual. Las alteraciones en la distribución de la ventilación como consecuencia del cierre de las vías aéreas también pueden estudiarse mediante la utilización de gases ionizados o marcados con ^{99m}Tc . Con estas técnicas, bien sea mediante resonancia magnética nuclear o SPECT es posible medir las áreas bien ventiladas o no durante las maniobras de inspiración y espiración. En el pulmón de sujetos sanos el gas se dirige hacia las zonas superiores ya que las bases están cerradas a volumen residual. En pacientes con asma se han observado áreas irregulares no ventiladas en forma de cuña con una distribución heterogénea³³.

La dificultad en las técnicas de función respiratoria para detectar las alteraciones en las vías aéreas pequeñas se ha visto compensada con el desarrollo de técnicas de imagen no invasivas como la tomografía computerizada de alta resolución y la resonancia magnética con gases polarizados. El procesamiento de las imágenes radiológicas en la tomografía computerizada de alta resolución (TACAR) nos ha permitido conocer mejor las alteraciones estructurales y la relación funcional en los pacientes con asma. En el momento actual no es posible visualizar las vías aéreas de menos de 2 mm pero sí es posible estudiarlas de forma indirecta analizando los cambios en la atenuación como consecuencia del atrapamiento aéreo y su modificación con el test de provocación bronquial. Las curvas de atenuación pulmonar representan una distribución de unidades de cortes similares dentro de una región interés. Un desplazamiento de la distribución hacia frecuencias mayores de baja atenuación en un volumen determinado, generalmente el volumen residual, refleja un aumento en el atrapamiento aéreo mientras que el desplazamiento hacia la derecha, hacia zonas de mayor atenuación, implica una mejoría en el cierre de las vías aéreas. Mitsonobu et al³⁴ observaron que incrementó en el área de unidades inferiores a 959 UH se correlacionaba de forma significativa con la limitación al flujo aéreo, el volumen pulmonar y la gravedad del asma. Mediante un análisis de un modelo computerizado se pueden cuantificar los cambios producidos en las vías aéreas pequeñas con respecto a su propio control antes de ser sometidos a pruebas de provocación o al efecto de fármacos. En este escenario, la utilización de moléculas inhaladas más pequeñas con una mediana de diámetro aerodinámico menor de una micra han permitido conocer mejor la función de las vías aéreas pequeñas. En un estudio realizado en asmáticos de gra-

vedad ligera-moderada, la administración durante 6 semanas de flunisolide extrafino redujo de forma significativa la expresión de actina del músculo liso en las vías aéreas periféricas pero no en las centrales³⁵. De forma similar la utilización de dipropionato de beclometa extrafino produjo una reducción en el atrapamiento aéreo expresado por la distribución de bajas frecuencias en el TACAR³⁶.

La Resonancia Magnética Nuclear utilizando Helio polarizado es una técnica novedosa en el estudio de las vías aéreas pequeñas. En situaciones de ventilación normal, existe una distribución homogénea y completa del gas. Las alteraciones en la distribución de la ventilación se reflejan por pérdida de la señal y

una distribución inhomogénea. En un estudio reciente, Lange y cols³⁷ han encontrado una correlación entre el tamaño de los defectos de ventilación y los parámetros funcionales. En el estudio se analizaron los defectos de ventilación antes e inmediatamente después de la provocación con metacolina en 10 asmáticos jóvenes. Un 41% de los defectos pre-metacolina y un 60% de los defectos post-metacolina estaban en la misma localización y no cambiaban de tamaño. Los cambios en los defectos en la ventilación, sin embargo, eran mucho mayores que los cambios en los parámetros funcionales, lo que dice de la importancia futura de estas técnicas a la hora de valorar la vía aérea distal. El cierre de las vías aéreas sigue una distribución topográfica dependiente

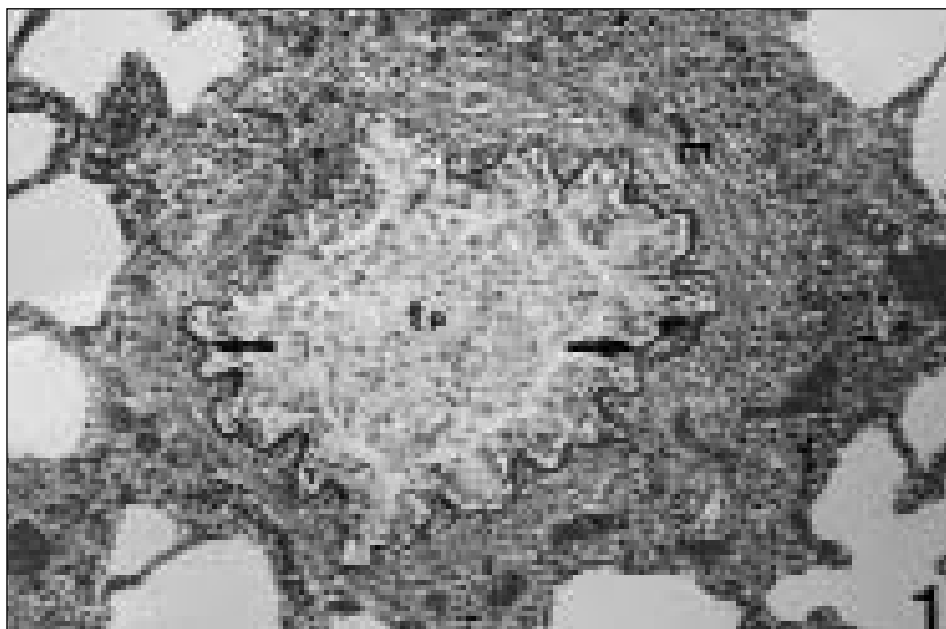
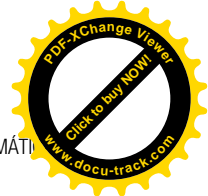
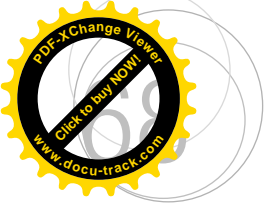


Figura 4.- Fotografía de bronquiolo distal en paciente fallecido de asma bronquial. Tp: tapón mucoso intrabronquial. M: capa muscular. Línea azul: Fibrosis subepitelial. Tomado de imágenes del Profesor Garfia A. En: Forensic-histophology-garfiaa.blogspot.com

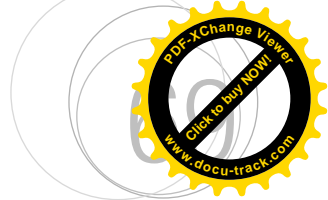
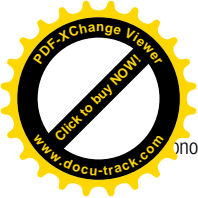


de la propia distribución de las vías aéreas de tal forma que la interdependencia entre ellas favorece la colapsabilidad de las vías aéreas mediante un mecanismo conocido como efecto en avalancha³⁸.

Combinando en un modelo computerizado las imágenes del SPECT con el análisis de resistencia dinámica frecuencia dependiente y la elastancia, Tgavalekos et al^{39,40} observaron que la broncostricción grave de las vías aéreas pequeñas son capaces de producir defectos parcheados de la ventilación y alteraciones en el comportamiento mecánico de la vía aérea.

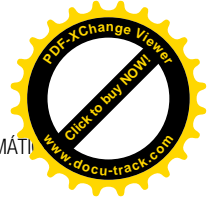
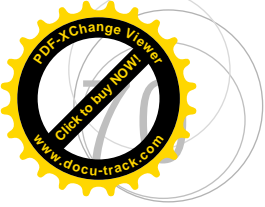
Conclusiones

Las vías aéreas pequeñas contribuyen de forma importante en las manifestaciones fisiopatológicas del asma mediante el cierre de las vías aéreas. Las causas que provocan este cierre son multifactoriales y aún no bien definidas, sin embargo el desarrollo de nuevas técnicas de imagen y la aparición de fármacos de menor tamaño están cambiando el conocimiento de esta zona clásicamente llamada silente.

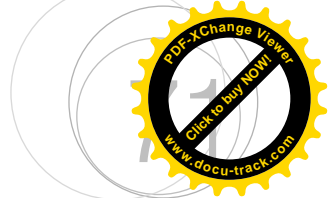


Bibliografía

1. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970;28:596-608.
2. Weibel ER, Sapoval B, Filoche M. Design of peripheral airways for efficient gas exchange. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;148:3-21.
3. Green M, Widdicombe JG. The effects of ventilation of dogs with different gas mixtures on airway calibre and lung mechanics. *J Physiol* 1966;186:363-81.
4. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967;22:395-401.
5. Hogg W, Brunton J, Kryger M, Brown R, Macklem P. Gas diffusion across collateral channels. *J Appl Physiol* 1972;33:568-75.
6. Brown R, Woolcock AJ, Vincent NJ, Macklem PT. Physiological effects of experimental airway obstruction with beads. *J Appl Physiol* 1969;27:328-35.
7. Woolcock AJ, Vincent NJ, Macklem PT. Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. *J Clin Invest* 1969;48:1097-106.
8. Ludwig MS, Romero PV, Bates JH. A comparison of the dose-response behavior of canine airways and parenchyma. *J Appl Physiol* 1989;67:1220-5.
9. Ludwig MS, Dreshaj I, Solway J, Munoz A, Ingram RH, Jr. Partitioning of pulmonary resistance during constriction in the dog: effects of volume history. *J Appl Physiol* 1987;62:807-15.
10. Yanai M, Sekizawa K, Ohrui T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992;72:1016-23.
11. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:447-52.
12. Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleecker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:584-8.



13. Ohrui T, Sekizawa K, Yanai M, Morikawa M, Jin Y, Sasaki H, et al. Partitioning of pulmonary responses to inhaled methacholine in subjects with asymptomatic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1501-5.
14. Gibbons WJ, Sharma A, Loughheed D, Macklem PT. Detection of excessive bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:582-9.
15. Wiggs BR, Bosken C, Pare PD, James A, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1251-8.
16. Fish JE, Ankin MG, Kelly JF, Peterman VI. Regulation of bronchomotor tone by lung inflation in asthmatic and nonasthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1981;50:1079-86.
17. Burns CB, Taylor WR, Ingram RH, Jr. Effects of deep inhalation in asthma: relative airway and parenchymal hysteresis. *J Appl Physiol* 1985;59:1590-6.
18. Ingram RH, Jr. Physiological assessment of inflammation in the peripheral lung of asthmatic patients. *Lung* 1990;168(5):237-47.
19. Sutherland ER, Martin RJ, Bowler RP, Zhang Y, Rex MD, Kraft M. Physiologic correlates of distal lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1046-50.
20. Carroll N, Lehmann E, Barret J, Morton A, Cooke C, James A. Variability of airway structure and inflammation in normal subjects and in cases of nonfatal and fatal asthma. *Pathol Res Pract* 1996;192:238-48.
21. Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:405-10.
22. Carroll N, Cooke C, James A. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. *Eur Respir J* 1997;10:292-300.
23. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997 100:44-51.
24. Minshall EM, Hogg JC, Hamid QA. Cytokine mRNA expression in asthma is not restricted to the large airways. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:386-90.
25. Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, Song YL, Cameron L, Ernst P, et al. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:326-33.
26. Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1220-5.
27. Mauad T, Silva LF, Santos MA, Grinberg L, Bernardi FD, Martins MA, et al. Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:857-62.



28. Belleguic C, Corbel M, Germain N, Lena H, Boichot E, Delaval PH, et al. Increased release of matrix metalloproteinase-9 in the plasma of acute severe asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2002;32:217-23.
29. James AL, Bai TR, Mauad T, Abramson MJ, Dolhnikoff M, McKay KO, et al. Airway smooth muscle thickness in asthma is related to severity but not duration of asthma. *Eur Respir J* 2009 ;34:1040-5.
30. Chiappara G, Gagliardo R, Siena A, Bonsignore MR, Bousquet J, Bonsignore G, et al. Airway remodelling in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:85-93.
31. Bergeron C, Boulet LP. Structural changes in airway diseases: characteristics, mechanisms, consequences, and pharmacologic modulation. *Chest* 2006;129:1068-87.
32. Dolhnikoff 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, 1097.
33. King GG, Eberl S, Salome CM, Meikle SR, Woolcock AJ. Airway closure measured by a technegas bolus and SPECT. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:682-8.
34. Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y, Tsugeno H, Okamoto M, Nishida K, et al. Complexity of terminal airspace geometry assessed by computed tomography in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:411-7.
35. Bergeron C, Hauber HP, Gotfried M, Newman K, Dhanda R, Servi RJ, et al. Evidence of remodeling in peripheral airways of patients with mild to moderate asthma: effect of hydrofluoroalkane-flunisolide. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:983-9.
36. Goldin JG, Tashkin DP, Kleerup EC, Greaser LE, Haywood UM, Sayre JW, et al. Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin-section computed tomography. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S258-S267.
37. de Lange EE, Altes TA, Patrie JT, Gaare JD, Knake JJ, Mugler JP, III, et al. Evaluation of asthma with hyperpolarized helium-3 MRI: correlation with clinical severity and spirometry. *Chest* 2006;130:1055-62.
38. Venegas JG, Winkler T, Musch G, Vidal Melo MF, Layfield D, Tgavalekos N, et al. Self-organized patchiness in asthma as a prelude to catastrophic shifts. *Nature* 2005;434:777-82.
39. Tgavalekos NT, Musch G, Harris RS, Vidal Melo MF, Winkler T, Schroeder T, et al. Relationship between airway narrowing, patchy ventilation and lung mechanics in asthmatics. *Eur Respir J* 2007;29:1174-81.
40. Tgavalekos NT, Tawhai M, Harris RS, Musch G, Vidal-Melo M, Venegas JG, et al. Identifying airways responsible for heterogeneous ventilation and mechanical dysfunction in asthma: an image functional modeling approach. *J Appl Physiol* 2005;99:2388-97.