Evaluación e impacto clínico de la afectación de la vía aérea pequeña en el asma.

Dr. José Luis Cubero Saldaña. Servicio de Alergología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

El asma se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente (1). Esta inflamación está presente no solamente en las vías aéreas centrales, sino también en las vías aéreas pequeñas (VAP) e incluso en el parénquima pulmonar, independientemente de la gravedad de su patología.

El árbol traqueobronquial está formado por las vías que conducen el aire hasta la zona de intercambio gaseoso. Estos conductos van dividiéndose a medida que penetran en los pulmones y reduciendo progresivamente el grosor de su pared hasta llegar a la zona de intercambio gaseoso, constituida por los bronquiolos respiratorios y los sacos alveolares. El término VAP corresponde a aquellos conductos de calibre interno inferior a 2 mm, sin cartílago en sus paredes y localizados entre la octava división bronquial y los bronquiolos respiratorios (2). Presentan un área de sección transversal amplia de unos 140 m2 y un volumen aproximado de 4.500 mL, lo que representa el 98,8% del volumen pulmonar total (2).

Funcionalmente las VAP se caracterizan por (2):

1. La sección transversa de una generación de VAP es muy superior a la de las vías aéreas de mayor calibre, por lo que la velocidad del flujo aéreo (flujo/sección transversa) será mucho menor en las VAP ya que el flujo es el mismo en todas las secciones. Por este motivo se desarrollará en ellas un flujo laminar que contrasta con las turbulencias que se generan en las vías de mayor calibre y los cambios en la densidad del aire inspirado no afectarán al flujo de aire de las VAP. Por ello, en condiciones normales, las VAP son zonas de baja resistencia al flujo aéreo y contribuyen en menos del 10% a la resistencia pulmonar total (3).
2. El líquido que baña la pared inferior de las VAP tiene características de surfactante. Su reducida tensión superficial impide el colapso de las vías respiratorias durante la espiración.
3. Ausencia de cilios en su luz.

4. La elevada compliancia y escaso radio de curvatura provocaría la inestabilidad y el cierre temprano de las VAP a bajos volúmenes pulmonares si no estuvieran bañadas por surfactante.

Todas estas características han hecho que durante años las VAP hayan sido consideradas junto con el parénquima pulmonar como "zonas silentes" en la fisiopatología del asma y el estudio del asma se ha centrado principalmente en las vías respiratorias proximales. Esto es debido a la menor accesibilidad y menor posibilidad de valoración con métodos convencionales de la afectación de las VAP. Sin embargo, se sabe que en el asma la VAP podría ser la responsable del 50-90% de la resistencia total al flujo aéreo, existiendo numerosos estudios que correlacionan esta afectación con un peor control sintomático y mayor número de exacerbaciones (4).

Los análisis de muestras pulmonares procedentes de necropsias y biopsias transbronquiales han demostrado también en las VAP un infiltrado inflamatorio, de linfocitos y eosinófilos activados, similar y hasta más intenso al descrito en las vías aéreas centrales, y que, en ocasiones se ha correlacionado con la gravedad del asma (3, 5, 6). Como consecuencia de esta inflamación se produce un mayor volumen de secreciones mucosas que pasan a la luz de las VAP y modifican la composición del líquido surfactante que baña su interior que multiplica su tensión superficial y pierde su capacidad surfactante, que se traduce en inestabilidad y tendencia al colapso por su elevada compliancia y escasa curvatura de las VAP, con el consiguiente atrapamiento aéreo y aumento del volumen residual. Este efecto perjudicial de la acumulación de secreciones en las VAP se potencia por la dificultad fisiológica de éstas para expulsarlas debido a la ausencia de cilios en su interior y el flujo laminar de la zona no permite que la maniobra de la tos origine incrementos relevantes de velocidad del flujo de aire que arrastren secreciones (7).

La afectación distal de las vías aéreas podría estar implicada en ciertos fenotipos de asma que revisten mayor gravedad, como los despertares nocturnos, el asma de difícil control o el asma resistente a los corticoides inhalados (3). Podría asimismo contribuir a explicar el motivo por el que con relativa frecuencia se observa una disociación entre las intervenciones terapéuticas y el control de la enfermedad.

Está en curso un amplio estudio internacional en pacientes con asma bronquial denominado ATLANTIS *(AssessmenT of smalL Airways involvemeNT In aSthma)* (8), que ha sido diseñado con objeto de evaluar las anomalías de las VAP usando todas las tecnologías actualmente disponibles y tratar de identificar su presentación clínica.

Exploración de la VAP en el asma

La afectación de la VAP es difícil de valorar ya que no existe en la actualidad ningún parámetro funcional, biomarcador específico o prueba que permita evaluarla con precisión. En los últimos años, se han aplicado varias pruebas diagnósticas no invasivas que incluyen desde diferentes técnicas para evaluar la función pulmonar hasta el empleo de exploraciones radiológicas y de marcadores inflamatorios, que proporcionan información sobre los diferentes aspectos del deterioro de las VAP (tabla 1).

1. Exploración funcional respiratoria

1.a) Espirometría

La espirometría es la prueba por excelencia en el estudio de los pacientes con patología respiratoria. A pesar de detectar fundamentalmente obstrucción de las vías aéreas de mayor calibre puede facilitar información relacionada con la enfermedad de las VAP y el atrapamiento aéreo e hiperinsuflación subsiguientes.

El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) es el parámetro más utilizado para valorar la obstrucción aérea pero refleja fundamentalmente la obstrucción de las vías aéreas de mayor calibre aportándonos escasa información sobre la VAP.

Los flujos mesoespiratorios (MMEF 75/25 o $FEF_{25-75\%}$), que corresponden al flujo espiratorio medio entre el 75 y el 25% de la capacidad vital forzada (FVC), han sido clásicamente los más usados para evaluar la afectación de la VAP. También puede ser de utilidad el flujo espiratorio medio al 50% de la FVC ($FEF_{50\%}$). Su principal inconveniente es que presentan gran variabilidad y que solamente pueden ser valorables cuando los valores de FVC se encuentran dentro de los límites de la normalidad. Además, no está totalmente establecido el intervalo de normalidad de estos parámetros, existiendo gran variabilidad en los límites inferiores (9-11).

La disminución de la FVC también puede orientarnos hacia una posible afectación de la VAP.

También resulta de utilidad la realización de una espirometría lenta además de la espirometría forzada. Podemos sospechar afectación de la VAP si la capacitad vital lenta (SVC) es mayor que la FVC, ya que esto puede ser debido a la obstrucción de la VAP o a la pérdida de retracción del parénquima pulmonar.

1.b) Pletismografía

La pletismografía determina los volúmenes pulmonares estáticos y puede aportarnos datos sobre la afectación de la VAP con mayor sensibilidad que la espirometría.

El parámetro fundamental para evaluar la VAP es el volumen residual (VR). Un aumento del mismo puede hacernos sospechar un cierre prematuro de la VAP o una disminución de la elasticidad pulmonar.

El aumento del cociente entre VR y la capacidad pulmonar total (TLC) también puede orientarnos hace una afectación de la VAP.

Asimismo, un aumento de la capacidad residual funcional (CRF) puede ayudarnos a objetivar la hiperinsuflación producida por el atrapamiento aéreo.

1.c) Oscilometría de impulsos

La determinación de las resistencias y reactancias mediante oscilometría de impulsos (IOS) ha aportado mucha información a la valoración de la VAP. Consiste en un aparato

parecido a un altavoz que se acopla a un neumotacógrafo y mediante vibración es capaz de generar impulsos. El registro de la presión y el flujo generado en la boca ante cada frecuencia de vibración permite determinar la impedancia o propiedad que tiene el sistema respiratorio para oponerse al paso de los impulsos de presión generados. Ésta tiene dos componentes: la resistencia y la reactancia (12). Es una prueba muy sencilla de realizar y que no precisa prácticamente colaboración del paciente, por lo que es especialmente útil en niños (13).

La resistencia a baja frecuencia (R5) engloba la resistencia central y la periférica y la resistencia a alta frecuencia (R20) solamente la resistencia central. La obstrucción produce un aumento de estas resistencias y si objetivamos una elevación de la R5 pero no de la R20 podemos sospechar una afectación de la VAP y la diferencia entre R5 y R20 (R5-R20) indica la resistencia de las vías aéreas periféricas (14, 15).

La reactancia representa las propiedades elásticas del pulmón. La reactancia a una frecuencia de vibración de 5 Hz (X5) es la más habitualmente medida y depende de las dimensiones de las vías aéreas ventiladas y del grado de obstrucción de las vías aéreas periféricas. En un paciente con afectación de la VAP, la curva de reactancia se desplazaría hacia abajo, mostrando una mayor X5 y valores más altos de área de reactancia (AX) y frecuencia resonante (Fres) (16).

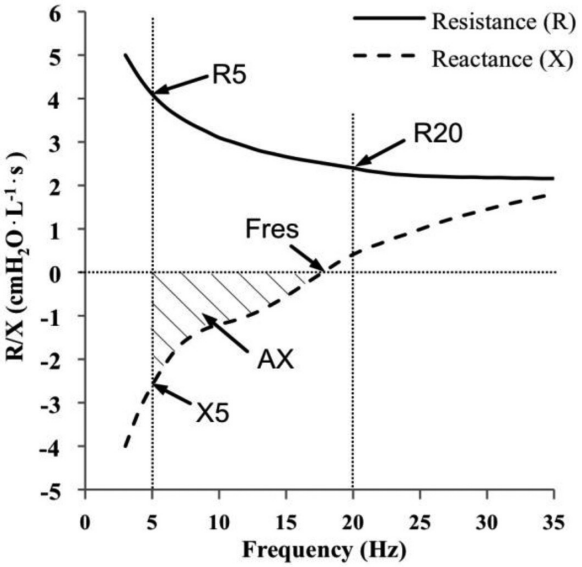

Fig 1. Representación esquemática de IOS tomada de Shi Y et al (15).

1.d) Lavado de nitrógeno con respiración única

La prueba del lavado con nitrógeno con respiración única (SBN_2W) evalúa la heterogeneidad de la ventilación pulmonar y el cierre anticipado de las vías aéreas periféricas inducidos por la disfunción de la VAP. La prueba consiste en realizar una inspiración única de una muestra con oxígeno al 100% hasta TLC y a continuación una espiración lenta hasta

VR, obteniéndose una gráfica del registro de la concentración de nitrógeno exhalado en relación al volumen espirado. Se pueden diferenciar 5 fases en esta gráfica:

- Fase I: espacio muerto anatómico.
- Fase II: transición desde el espacio muerto anatómico al gas alveolar.
- Fase III: caracterizada por una meseta ligeramente inclinada hacia arriba, ya que las vías bien ventiladas se vacían antes que las mal ventiladas.
- Fase IV: determinada por una brusca deflexión al final de la fase III. Representa el cierre de la vía aérea que ya no contribuye al aire exhalado. Se puede calcular el volumen de cierre (VC) y la capacidad de cierre (CC).
- Fase V: supone el final de la exhalación a VR.

La afectación de la VAP se puede objetivar por un incremento del VC con disminución de la fase III y alargamiento de la fase IV (17).

Esta técnica no suele estar disponible en la mayoría de los laboratorios de pruebas funcionales, siendo un procedimiento complejo y costoso.

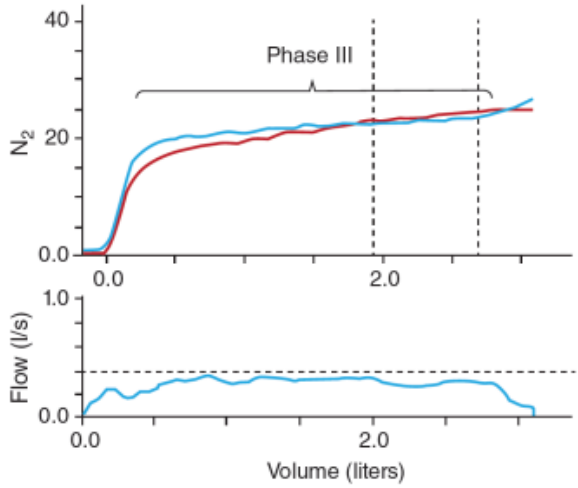

Fig 2. Gráfica obtenida mediante SBN2W. Tomada de Bellini F. et al (18).

1.e) Lavado de nitrógeno con respiración múltiple

La prueba del lavado con nitrógeno con respiración múltiple (MBN2W) se realiza mediante la inhalación de oxígeno al 100% durante la respiración regular a volumen corriente (19). Es una técnica muy reproducible que se basa en la difusión de nitrógeno a través del árbol traqueo-bronquial y que refleja los cambios de la ventilación pulmonar en las vías aéreas proximales, distales y acinares.

Mediante esta técnica es posible obtener parámetros que reflejan la heterogeneidad de la ventilación en las vías aéreas de conducción (índice de Scond) y en las pequeñas vías aéreas o acinos (índice de Sacin). Por lo tanto valores elevados de este último índice implican una afectación de la VAP (20).

Estos parámetros son muy sensibles para detectar el efecto de determinados tratamientos en las áreas que representan, así, un índice de Sacin elevado podría indicar que estos pacientes serán mejor respondedores a tratamientos inhalados con partículas extrafinas que alcanzan sin dificultades las VAP (21).

Al igual que SBN_2W esta técnica no suele estar disponible en la mayoría de los laboratorios de pruebas funcionales, siendo un procedimiento complejo y costoso.

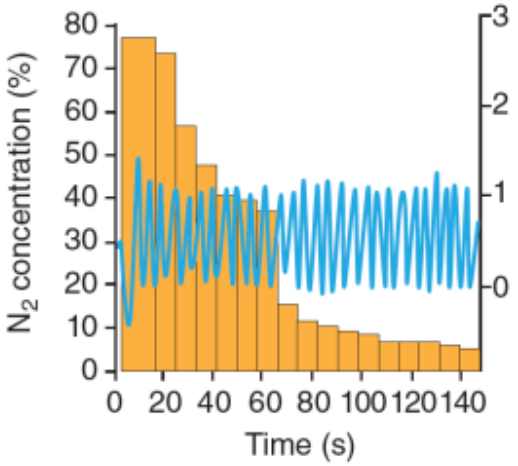

Fig 3. Gráfica obtenida mediante MBN2W. Tomada de Bellini F. et al (18).

2. Medición de la inflamación

2.a) Condensado de aire exhalado

La técnica de condensado de aire exhalado (CAE) es muy sencilla: requiere la respiración durante unos minutos, a volumen corriente, obteniéndose un líquido a partir de las gotas de vapor de agua espiradas y congeladas en el que pueden determinarse distintas sustancias.

En el líquido que reviste los alvéolos, pueden detectarse concentraciones elevadas de especies reactivas oxidantes, producidas por la activación de los macrófagos, así como de diversas citocinas proinflamatorias (RANTES, eotaxina-1 y 2, proteína quimiotáctica de los macrófagos-3 y 4, interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa), mediadores inflamatorios (leucotrieno B4, tromboxano B2) y proteasas (metaloproteasa de la matriz 9) (21, 22).

Una de las mayores ventajas teóricas del CAE es la posibilidad de efectuar el análisis de un gran abanico de mediadores de la inflamación, estrés oxidativo e incluso marcadores tumorales en cualquier sujeto y sin necesidad de una gran colaboración por su parte. Existen, sin embargo, dudas razonables sobre el origen de las sustancias presentes en el CAE, ya que, aunque en su mayor parte provienen del arrastre de microgotas de la interfase de la vía respiratoria inferior (fluidos que recubren la vía respiratoria y alveolos), no se descarta su "contaminación" por sustancias procedentes de la orofaringe, la boca e incluso el tubo digestivo superior. Además otro de los inconvenientes es que esta técnica no se encuentra validada y que no está disponible en todos los centros la determinación de este amplio abanico de sustancias.

2.b) Fracción exhalada de óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) se produce a lo largo de todo el árbol traqueobronquial (23) y su aumento se asocia con la inflamación de las vías aéreas (24). La determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) es una prueba sencilla, no invasiva y reproducible y que en la actualidad se encuentra ampliamente disponible en los laboratorios de función pulmonar. Su principal inconveniente es que se altera (tanto al alza como a la baja) por muchas circunstancias y que deben ser tenidas en cuenta y minimizadas.

La determinación del FeNO mediante procedimientos estándar mide el NO presente en el aire exhalado procedente de todo el árbol traqueobronquial, pero mediante el uso de diferentes flujos exhalados se puede tratar de separar el NO producido en las vías más centrales de las periféricas utilizando un modelo bicompartimental. El NO procedente de los alveolos (CalvNO) predomina a flujos altos (>50 mL/seg) y el procedente de las vías respiratorias más centrales (DawNO) en los flujos más bajos (25).

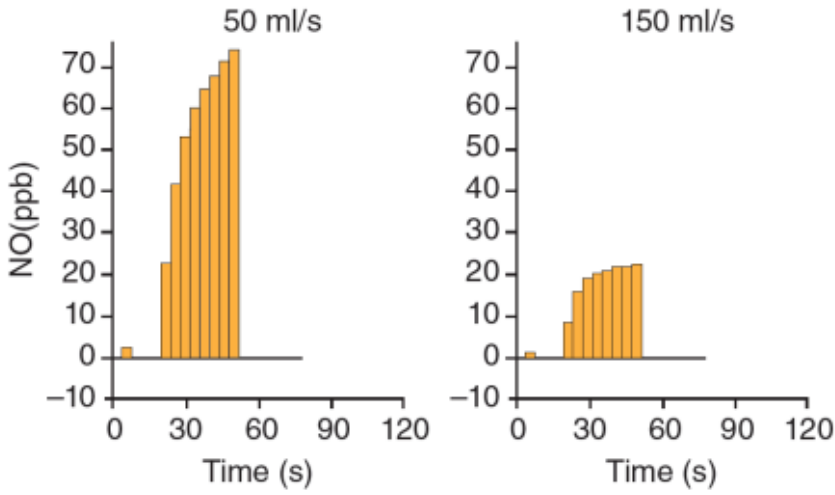

Fig 4. Valores de FeNO a bajo (50 ml/s) y alto (150 ml/s) flujo. Tomada de Bellini F. et al (18).

3. Esputo inducido

El esputo inducido secuencial se ha utilizado para evaluar el patrón inflamatorio de las vías aéreas, pero la ubicación periférica de las VAP hace que sea difícil evaluar su componente inflamatorio. Los resultados obtenidos muestran el componente inflamatorio y celularidad que son útiles para determinar la afectación de las vías aéreas proximales, pero en las VAP no coinciden con las muestras obtenidas por biopsia o lavado broncoalveolar (26, 27).

4. Técnicas de imagen

4.a) Tomografía axial computerizada de alta resolución

La Tomografía Axial Computerizada de Alta Resolución (TACAR) de los pulmones puede identificar áreas con diferente atenuación en el pulmón, producto de la heterogeneidad de la ventilación inducida por la enfermedad de las VAP. Además puede valorar y cuantificar el remodelado de la pared bronquial y el grado de atrapamiento aéreo (28).

Mediante esta técnica también se pueden realizar reconstrucciones para seccionar las paredes bronquiales y bronquiolares y medir su grosor, lo cual puede reflejar el remodelado de la pared bronquial (28). Este grosor medido mediante TACAR se correlaciona correctamente con el obtenido utilizando cortes histológicos (29).

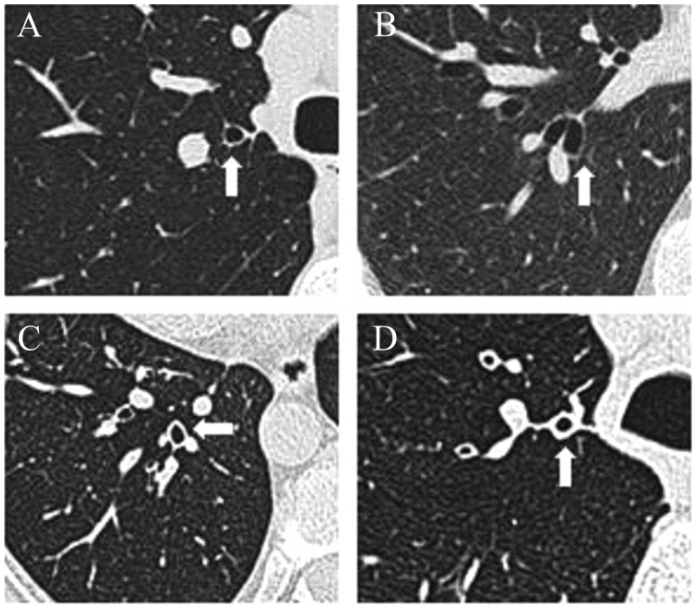

Fig 5. Diferentes imágenes de TACAR de pacientes con asma grave en los que se puede apreciar la presencia de atrapamiento aéreo y/o engrosamiento de la pared bronquial. A) sin engrosamiento de pared ni atrapamiento aéreo. B) atrapamiento aéreo sin engrosamiento de pared. C) atrapamiento aéreo y engrosamiento de pared. D) engrosamiento de pared sin atrapamiento aéreo. Tomado de Gupta S. et al (28)

El atrapamiento aéreo se demuestra mediante una mayor hiperlucencia del parénquima pulmonar y una disminución del grosor de los vasos debido a la vasoconstricción. El grado de atrapamiento aéreo se puede cuantificar mediante el uso de algoritmos.

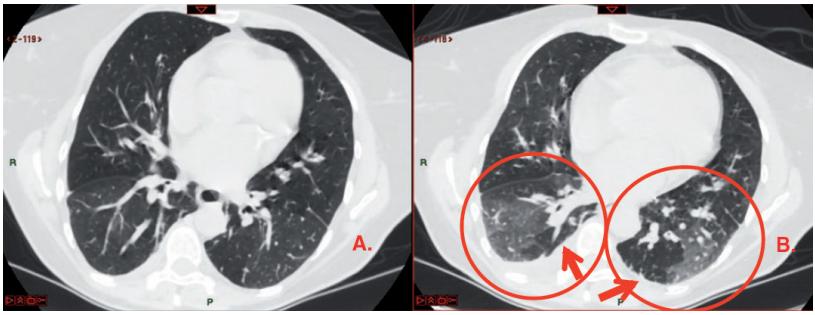

Fig 6. Detección de atrapamiento aéreo mediante TACAR. A) secuencia inspiratoria. B) secuencia mostrando áreas de baja atenuación pulmonar tras suspender el tratamiento durante más de 12 horas. Tomada de Bellini F. et al (18).

4.b) Resonancia magnética nuclear

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) representa una técnica sin radiación ionizante, pero con una resolución de contraste limitada en este campo. Ésta puede aumentarse mediante la utilización de contraste intravenoso con gadolinio unida a la inhalación de helio marcado. La falta de medios que mejoren complementariamente la señal de medición dificulta el uso de esta técnica en la práctica clínica en la actualidad (30).

5. Fibrobroncoscopia

La realización del lavado broncoalveolar (BAL) y/o biopsias mediante fibrobroncoscopia, proporciona muestras que permiten analizar la celularidad y los mediadores presentes. Las muestras se extraen en la zona de enclavamiento del broncoscopio por lo que pueden no ser accesibles las vías más distales.

Al tratarse de una prueba invasiva no se suele realizar de rutina en la valoración de pacientes asmáticos.

6. Cuestionarios

No existe en la actualidad ningún cuestionario validado que pueda confirmar la afectación de la VAP.

De forma indirecta varios estudios han demostrado peores resultados en los cuestionarios de control de asma en pacientes con afectación de la VAP (31).

Recientemente ha sido diseñado en el seno del estudio ATLANTIS (8) el cuestionario SADT *(Small Airways Dysfunction Tool)* (32) para el manejo de la VAP que podría ser utilizado fácilmente en la práctica clínica diaria en un futuro. Todavía no se ha validado ni se encuentra traducido al español y en la actualidad no se ha implementado su uso.

Tabla 1. Técnicas utilizadas para evaluar la función de las pequeñas vías aéreas. Adaptada de ref (18, 33, 34).

PRUEBA	PARÁMETROS	RESULTADOS	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Espirometría	$FEF_{25-75\%}$ $FEF_{50\%}$ FVC SVC/FVC	Atrapamiento aéreo Ventilación heterogénea	No invasiva Fácil de realizar Ampliamente disponible Bajo coste	Gran variabilidad Poca reproductibilidad
Pletismografía	VR TLC VR/TLC CRF	Atrapamiento aéreo Ventilación heterogénea	No invasiva Fácil de realizar Baja variabilidad Reproductibililidad aceptable	Son necesarios más estudios
Oscilometría de impulsos	R5-R20 X5 AX Fres	Obstrucción vía aérea periférica Resistencia Capacitancia	No invasiva Fácil de realizar Escasa colaboración Reproductibilidad aceptable	No fácilmente disponible
Lavado de nitrógeno con respiración única	VC Fase III	Atrapamiento aéreo Ventilación heterogénea	No invasiva Alta sensibilidad Alta reproductibilidad	No fácilmente disponible
Lavado de nitrógeno con respiración múltiple	Sacin Scond	Atrapamiento aéreo Ventilación heterogénea	No invasiva Alta sensibilidad Buena reproductibilidad	No fácilmente disponible
Condensado de aire exhalado	Diferentes mediadores	Inflamación Estrés oxidativo	Fácil de realizar Escasa colaboración	No validado
Fracción exhalada de óxido nítrico	FeNO CalvNO	Inflamación Remodelado	No invasiva Alta reproductibilidad	Baja sensibilidad Se altera por múltiples factores
Esputo inducido	Perfil celular y de citoquinas	Inflamación de las vías aéreas	No invasiva	Coste alto Poca evidencia Mala estandarización Reproductibilidad desconocida
Tomografía Axial Computerizada de Alta Resolución	Atenuación pulmonar	Atrapamiento aéreo Ventilación heterogénea	No invasiva Alta resolución Buena reproductibilidad	Coste alto Exposición a radiación
Resonancia Magnética Nuclear	Atenuación pulmonar	Atrapamiento aéreo Ventilación heterogénea	No invasiva No exposición a radiación	Poco disponible Coste alto Compleja
Fibrobroncoscopia	BAL BTB	Resistencia vía aérea Inflamación Remodelado	Muy informativa	Invasiva Reproductibilidad desconocida
Cuestionarios	SADT	Afectación VAP	No invasivo Rápido Barato	No validado No traducido Son necesarios más estudios

Impacto clínico de la afectación de la VAP en el asma

Es frecuente encontrar pacientes con asma correctamente tratada de acuerdo a su nivel de gravedad que presentan una espirometría con cifras totalmente normales y paradójicamente presentan mal control de sus síntomas, tales como tos persistente o disnea de esfuerzo. Esto podría ser debido a una afectación de las VAP y a la incapacidad de la espirometría de reflejar la existencia de alteraciones distales en la vía aérea.

Desde un punto de vista práctico se han sugerido algunos elementos básicos para identificar a los pacientes con sospecha de afectación de VAP y que requieren una evaluación más exhaustiva para tratar de detectar dicha afectación (31). Estas características se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Características del fenotipo de asma con afectación de VAP. Adaptada de ref (18, 34)

Síntomas	ACQ >1,5 o ACT <20
	Síntomas persistentes diurnos y nocturnos
Tratamiento	Uso regular de medicación de rescate frente a estímulos broncoconstrictores
	Necesidad de corticoides orales durante una infección respiratoria viral
Espirometría	FEV_1 >80%
	$FEV_{25-75\%}$ <60%

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir al máximo su mortalidad. El tratamiento actual del asma se basa fundamentalmente en el uso de broncodilatadores y glucocorticoides utilizados por vía inhalada. Este tratamiento permite el correcto control clínico y funcional en la mayoría de los pacientes, pero existe un importante porcentaje de pacientes en los que, a pesar del uso de estos fármacos y una vez comprobado el cumplimiento y excluidos otros factores que puedan contribuir a la gravedad del asma, permanecen sintomáticos y son la principal causa de consumo de recursos sanitarios y morbimortalidad del asma. En este grupo de pacientes graves se encuentra afectación de las vías respiratorias proximales y distales, por lo que el tratamiento debería ir dirigido a todos los territorios del árbol bronquial. Además como se ha comentado anteriormente la afectación distal de las vías aéreas podría estar implicada en ciertos fenotipos de asma que revisten mayor gravedad, como los despertares nocturnos, el asma de difícil control o el asma resistente a los corticoides inhalados (3).

La respuesta reducida en estos pacientes a algunos tratamientos inhalados podría ser debida a la dificultad de las partículas de los mismos para alcanzar las zonas más distales de la vía aérea, dejando una parte importante del árbol bronquial infratratado. La inflamación de las vías áreas más proximales se reduciría al recibir el tratamiento de forma correcta pero la inflamación de las VAP no se vería afectada al no poder acceder a ellas las partículas inhaladas de corticoides y broncodilatadores. Como se ha comentado anteriormente la

afectación de la VAP podría ser la responsable del 50-90% de la resistencia total al flujo aéreo en el asma y esta afectación puede estar presente en los pacientes independientemente de su gravedad, por lo que no puede obviarse el tratamiento de la misma.

Con el objetivo de optimizar la liberación de las partículas de corticoides y broncodilatadores y su depósito a lo largo de todo el árbol bronquial, incluidas las vías respiratorias más finas, se han desarrollado, en los últimos años, nuevas formulaciones y técnicas de inhalación con partículas extrafinas (35) que están demostrando excelentes resultados en el tratamiento de pacientes asmáticos con afectación de la VAP.

Bibliografía

1. GEMA 4.2. Guía Española para el Manejo del Asma. Disponible en www.gemasma.com.
2. Macklem PT. The physiology of small airways. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998;157(5 Pt 2):S181-3.
3. Tulic MK, Christodoulopoulos P, Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. Respiratory research. 2001;2(6):333-9.
4. Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, et al. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. Respiration; international review of thoracic diseases. 2010;80(2):120-6.
5. Gelfand EW, Kraft M. The importance and features of the distal airways in children and adults. The Journal of allergy and clinical immunology. 2009;124(6 Suppl):S84-7.
6. Hamid QA. Peripheral inflammation is more important than central inflammation. Respiratory medicine. 1997;91 Suppl A:11-2.
7. Kraft M. The distal airways: are they important in asthma? The European respiratory journal. 1999;14(6):1403-17.
8. Postma DS, Brightling C, Fabbri L, van der Molen T, Nicolini G, Papi A, et al. Unmet needs for the assessment of small airways dysfunction in asthma: introduction to the ATLANTIS study. The European respiratory journal. 2015;45(6):1534-8.
9. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. Chest. 2006;129(2):369-77.
10. Perez T, Chanez P, Dusser D, Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. Respiratory medicine. 2013;107(11):1667-74.
11. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. The European respiratory journal. 2005;26(5):948-68.
12. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. Respiratory physiology & neurobiology. 2005;148(1-2):179-94.
13. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. The European respiratory journal. 2003;22(6):1026-41.

14. Verbanck S. Physiological measurement of the small airways. Respiration; international review of thoracic diseases. 2012;84(3):177-88.

15. Shi Y, Aledia AS, Tatavoosian AV, Vijayalakshmi S, Galant SP, George SC. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. The Journal of allergy and clinical immunology. 2012;129(3):671-8.

16. Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Detection of changes in respiratory mechanics due to increasing degrees of airway obstruction in asthma by the forced oscillation technique. Respiratory medicine. 2006;100(12):2207-19.

17. Bourdin A, Paganin F, Prefaut C, Kieseler D, Godard P, Chanez P. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. Allergy. 2006;61(1):85-9.

18. Bellini F, Morandi L, Papi A. Small Airways Disease and Asthma Management: Is there a Connection? BRN Rev. 2018;4(1):16-33.

19. Downie SR, Salome CM, Verbanck S, Thompson B, Berend N, King GG. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation. Thorax. 2007;62(8):684-9.

20. Crawford AB, Makowska M, Paiva M, Engel LA. Convection- and diffusion-dependent ventilation maldistribution in normal subjects. Journal of applied physiology. 1985;59(3):838-46.

21. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. The functional benefit of anti-inflammatory aerosols in the lung periphery. The Journal of allergy and clinical immunology. 2006;118(2):340-6.

22. Rojas-Ramos E, Avalos AF, Perez-Fernandez L, Cuevas-Schacht F, Valencia-Maqueda E, Teran LM. Role of the chemokines RANTES, monocyte chemotactic proteins-3 and -4, and eotaxins-1 and -2 in childhood asthma. The European respiratory journal. 2003;22(2):310-6.

23. Jorres RA. Modelling the production of nitric oxide within the human airways. The European respiratory journal. 2000;16(3):555-60.

24. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. Chest. 2010;138(3):682-92.

25. Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. Journal of applied physiology. 1998;85(2):653-66.

26. Gershman NH, Liu H, Wong HH, Liu JT, Fahy JV. Fractional analysis of sequential induced sputum samples during sputum induction: evidence that different lung compartments are sampled at different time points. The Journal of allergy and clinical immunology. 1999;104(2 Pt 1):322-8.

27. Richter K, Holz O, Jorres RA, Mucke M, Magnussen H. Sequentially induced sputum in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. The European respiratory journal. 1999;14(3):697-701.

28. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Raj JV, Entwisle JJ, Wardlaw AJ, et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. Chest. 2009;136(6):1521-8.

29. Lederlin M, Ozier A, Montaudon M, Begueret H, Ousova O, Marthan R, et al. Airway remodeling in a mouse asthma model assessed by in-vivo respiratory-gated micro-computed tomography. European radiology. 2010;20(1):128-37.

30. Burgel PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society. 2011;20(119):23-33.

31. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. The Lancet Respiratory medicine. 2014;2(6):497-506.

32. Schiphof-Godart L, van der Wiel E, Ten Hacken NH, van den Berge M, Postma DS, van der Molen T. Development of a tool to recognize small airways dysfunction in asthma (SADT). Health and quality of life outcomes. 2014;12:155.

33. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM, Magnussen H, Rabe KF, Siafakas NM, et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. Allergy. 2010;65(2):141-51.

34. Trisan A. Sospecha clínica de la afectación de la vía aérea pequeña en el asma. Drugs in Context Edición especial en español. 2018;3:1-11.

35. Fraj Lázaro J. La combinación fija de dipropionato de beclometasona/ formoterol, en partículas extrafinas, para el tratamiento del asma. In: Alergoaragón, editor. DEBATES SOBRE ALERGOLOGIA 2017. p. 149-58.