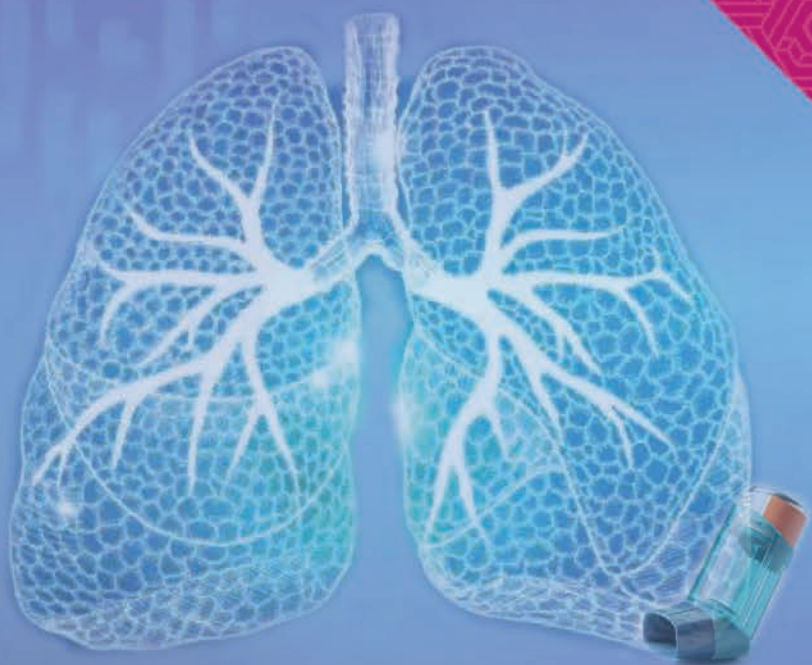


TBJ The Breathe Journal

Revista de divulgación científica de Chiesi México

Dra. Ileri Isadora Thirión Romero
Dr. Gustavo Iván Centeno Sáenz

Número: 4 / 2024



Retos terapéuticos en el paciente con limitación persistente al flujo aéreo

1 Prevalencia

2 Etiología

3 Pruebas diagnósticas

4 Tratamiento



Dra. Ireri Isadora Thirión Romero / Dr. Gustavo Iván Centeno Sáenz

Título: The Breathe Journal

Número de reserva de derechos al uso exclusivo: 04-2022-040614175400-102

Revista de divulgación científica de Chiesi México

Retos terapéuticos en el paciente con limitación al flujo aéreo

Autores: Dra. Ireri Isadora Thirión Romero. Neumóloga de adultos. Alta Especialidad en Fisiología y Terapia Respiratoria. Departamento de Fisiología Respiratoria, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México.

Dr. Gustavo Iván Centeno Sáenz. Neumólogo con alta especialidad en Fisiología Respiratoria y Laboratorio de Función Pulmonar. Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México.

Editor en jefe: Dra. Jacqueline Lorena Aguilar Zanela

Revisión médica: Dr. Robinson E. Robles Hernández

Coordinación editorial: Lic. María Teresa Dávila Ortiz de Montellano

Diseño editorial: LDG. Stephanie Valeria Badillo Medina

2024© Lettr@ G Editorial SA de CV. Retorno 9 núm. 47, colonia Avante, alcaldía Coyoacán. Ciudad de México, CP 04460.

Los contenidos y opiniones expresadas por los autores son personales y no necesariamente reflejan la postura de Lettr@ G ni la de los editores de la publicación. Queda prohibida la reproducción total o parcial del contenido de la presente edición, incluyendo cualquier medio electrónico o magnético.

Índice

Resumen	4
Introducción	5
Prevalencia	6
Etiología	8
Pruebas diagnósticas	11
Tratamiento	13
Terapias dual y triple	
Terapias biológicas	
Termoplastia	
Conclusiones	18
Fuentes consultadas	19

Resumen

La limitación persistente al flujo aéreo (PAL) es una condición definida en su mayoría como la relación entre el volumen espiratorio forzado en un segundo y la capacidad vital forzada (FEV_1/FVC) después del uso de broncodilatador inferior al 70% que se mantiene constante en el tiempo. Aunque por tradición se asocia con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el tabaquismo, la PAL también se observa en otras condiciones respiratorias como asma grave, secuelas de tuberculosis y enfermedades ocupacionales. La definición precisa de la PAL incluye el uso del límite inferior de la normalidad (LIN) en lugar de los porcentajes predichos para considerar las variaciones funcionales relacionadas con la edad.

La etiología de la PAL puede dividirse en dos grupos:

1. Desarrollo insuficiente de la función pulmonar desde la infancia.
2. Declinación rápida de la función en la adultez.

Factores como el tabaquismo, infecciones recurrentes en la infancia y asma temprana aumentan el riesgo. En pacientes con asma, factores adicionales como ser de sexo masculino, edad temprana al diagnóstico, eosinofilia y falta de terapia con esteroides inhalados también están relacionados con la PAL.

El diagnóstico se basa en la espirometría, medición que debe ser repetida en un escenario de estabilidad clínica, en tanto que el tratamiento depende de la etiología y puede incluir esteroides inhalados, terapia combinada de esteroides + broncodilatadores de acción prolongada y, en algunos casos, terapias biológicas y termoplastia. Estas opciones buscan mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones, aunque la eficacia varía entre individuos.

Introducción

El término “limitación persistente al flujo aéreo” (*persistant airflow limitation*, PAL) ha sido descrito desde hace más de dos décadas. Sin duda, este concepto está vinculado con el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sobre todo en individuos con tabaquismo como factor de riesgo,¹⁻³ aunque la relevancia de este término se ha extendido a diversas condiciones respiratorias, incluyendo asma grave, secuelas de tuberculosis, enfermedades ocupacionales y otras enfermedades respiratorias.⁴⁻⁷

La PAL ha sido definida de diversas maneras. Por lo general, su acepción se establece cuando la relación FEV_1/FVC (*forced expiratory volumen in 1 s/forced vital capacity ratio*) después de la administración de broncodilatadores es inferior a un corte fijo, habitualmente del 70%, y que además se mantiene consistente a lo largo del tiempo.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, resulta crucial subrayar que, para evaluar de manera precisa cualquier patrón funcional, resulta más preciso considerar la limitación del flujo aéreo como aquella relación FEV_1/FVC posterior al uso de broncodilatador que cae por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) utilizando ecuaciones de referencia validadas para la población en estudio, según lo establecido por los últimos estándares internacionales en interpretación de estudios de función pulmonar. Esto adquiere relevancia debido a que los porcentajes del valor predicho no toman en cuenta los cambios funcionales relacionados con la edad.¹¹

La importancia de este patrón se ha evidenciado por su asociación con un incremento en la morbilidad y la mortalidad, manifestado en un aumento del número de exacerbaciones, una mayor cantidad de medicamentos utilizados y una peor calidad de vida.^{8-10,12} Además, se ha relacionado con otros patrones funcionales, como los denominados *low flyers*, que se caracterizan por un valor bajo de FEV_1 desde la infancia. Estos patrones están vinculados con eventos como el nacimiento pretérmino, el asma de inicio en la infancia y las infecciones recurrentes durante la infancia, factores que aumentan el riesgo de desarrollar PAL a lo largo del tiempo.¹³

Por lo tanto, el objetivo del presente artículo es realizar una revisión de la literatura sobre el patrón de la PAL y explorar las implicaciones clínicas que puede tener en la práctica médica diaria.

Prevalencia

Las dos enfermedades en las que se ha estudiado más a fondo este patrón funcional son la EPOC y el asma; es decir, la mayor cantidad de información disponible sobre este patrón proviene de sujetos pertenecientes a estas poblaciones. En contraste, existen pocos estudios sobre otros padecimientos respiratorios, sobre todo en lo que respecta a bronquiectasias y posttuberculosis.

La definición de EPOC incluye la presencia de la PAL. Esta descripción, que lleva más de 20 años en uso, ha popularizado el criterio de limitación al flujo aéreo como un punto de corte fijo, con una relación $FEV_1/FVC < 70\%$. Sin embargo, este criterio está especialmente orientado a sujetos de edad media.¹ Otra enfermedad con gran prevalencia en la que se ha descrito este patrón es el asma, sobre todo en casos graves.⁴

No obstante, es importante señalar que, aunque el patrón funcional de la PAL es el mismo, los mecanismos involucrados en presencia de esta condición varían según el tipo de enfermedad, tal como se describirá más adelante. Además de las distintas formas de definirla, también se han identificado diferentes trayectorias para este patrón, incluyendo las denominadas PAL consistente e inconsistente, diferencias que afectan las cifras reportadas de incidencia y de prevalencia.¹⁰

1. La PAL consistente se refiere a los sujetos que presentan limitación al flujo aéreo y mantienen este patrón durante el seguimiento.

2. La PAL inconsistente comprende a los sujetos que muestran, inicialmente, un patrón de limitación al flujo aéreo, pero esta limitación se resuelve durante el seguimiento. En un análisis *post hoc*, se observó que 31% de los sujetos presentaban un patrón de PAL inconsistente a lo largo del tiempo.¹⁴

El Estudio Epidemiológico de la Enfermedad Obstructiva de las Vías Respiratorias de Tucson (*Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease*, TESAOD), basado en una muestra poblacional, describió en 2008 la trayectoria funcional de 2,552 sujetos mayores de 25 años que tenían al menos dos mediciones de función pulmonar durante su seguimiento. Se realizaron espirometrías pre- y postbroncodilatador, y se definió la PAL como una relación $FEV_1/FVC < 70\%$. Por añadidura, se valoraron las asociaciones con factores de riesgo ajustando la definición por el LIN. Cuando se utilizó la definición de PAL como aquella relación $FEV_1/FVC < 70\%$, se encontró que el 12% presentaba un patrón de PAL, y que el 18% de los sujetos estudiados mostraron una PAL inconsistente, caracterizada por variaciones temporales entre la PAL y su normalización.⁹

En 2020, en el Estudio Nacional de Salud y Nutrición (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES), también basado en una muestra poblacional, se analizaron sujetos mayores de 20 años que contaban con

un estudio de espirometría con criterios de aceptabilidad y repetibilidad de acuerdo con los estándares internacionales. El patrón PAL fue definido como la relación FEV_1/FVC postbroncodilatador $<LIN$. Los valores de referencia utilizados fueron los establecidos en el NHANES. En este análisis se identificó un patrón de PAL en el 8% de los 11,579 sujetos estudiados, de los cuales aproximadamente el 2% tenía diagnóstico de asma.¹⁵ Las diferencias encontradas entre estos dos estudios poblacionales pueden deberse a las variaciones en las definiciones empleadas, que incluyen tanto el punto de corte fijo como el LIN, así como a las diferencias en la variación temporal de estos parámetros. Aunque ambos estudios se basan en muestras poblacionales, los dos provienen de un único país, lo que puede influir en los resultados.

De los 2,136 pacientes con espirometría basal normal que participaron en el estudio PLATINO, un análisis poblacional realizado en cinco ciudades latinoamericanas y con seguimiento de la función pulmonar en tres de ellas, el 7.9% desarrolló un patrón PAL definido como una relación FEV_1/FVC postbroncodilatador por debajo del 70%.¹⁶

Aproximadamente, entre el 30 y el 50% de los sujetos con limitación al flujo aéreo han sido diagnosticados con asma, porcentaje que tiende a incrementarse con la edad.^{8,10,15} En aquellos con diagnóstico de asma grave, entre el 55 y el 60% presentan un patrón de PAL.¹⁷ No obstante, este patrón también se presenta en estadios de menor gravedad, afectando a entre el 16 y el 29% de los sujetos con diagnóstico de asma leve a moderada.^{10,12} Además, la incidencia de PAL en pacientes con asma moderada a grave fue del 36.4% después de un seguimiento a ocho años;¹⁰ y entre los sujetos con PAL sin diagnóstico de asma, el 5% presentaba enfisema, el 3% bronquitis crónica y el 1% cáncer pulmonar.¹⁵

Etiología

Desde 2015, se ha incrementado considerablemente el interés en el estudio de las trayectorias de la función pulmonar a lo largo de la vida. Se ha observado que diversas exposiciones y factores de riesgo desde edades tempranas están directamente relacionados con patrones anormales en la función pulmonar. Esto ha impulsado investigaciones sobre los mecanismos que pueden provocar la pérdida de la función pulmonar, los cuales se dividen en dos grupos principales: aquellos asociados con un desarrollo insuficiente de la función pulmonar desde la infancia, y los que provocan una rápida declinación de la función pulmonar en la vida adulta¹⁸ (ver **Figura 1**). Además, es posible que exista una combinación de ambos mecanismos.^{8,19}

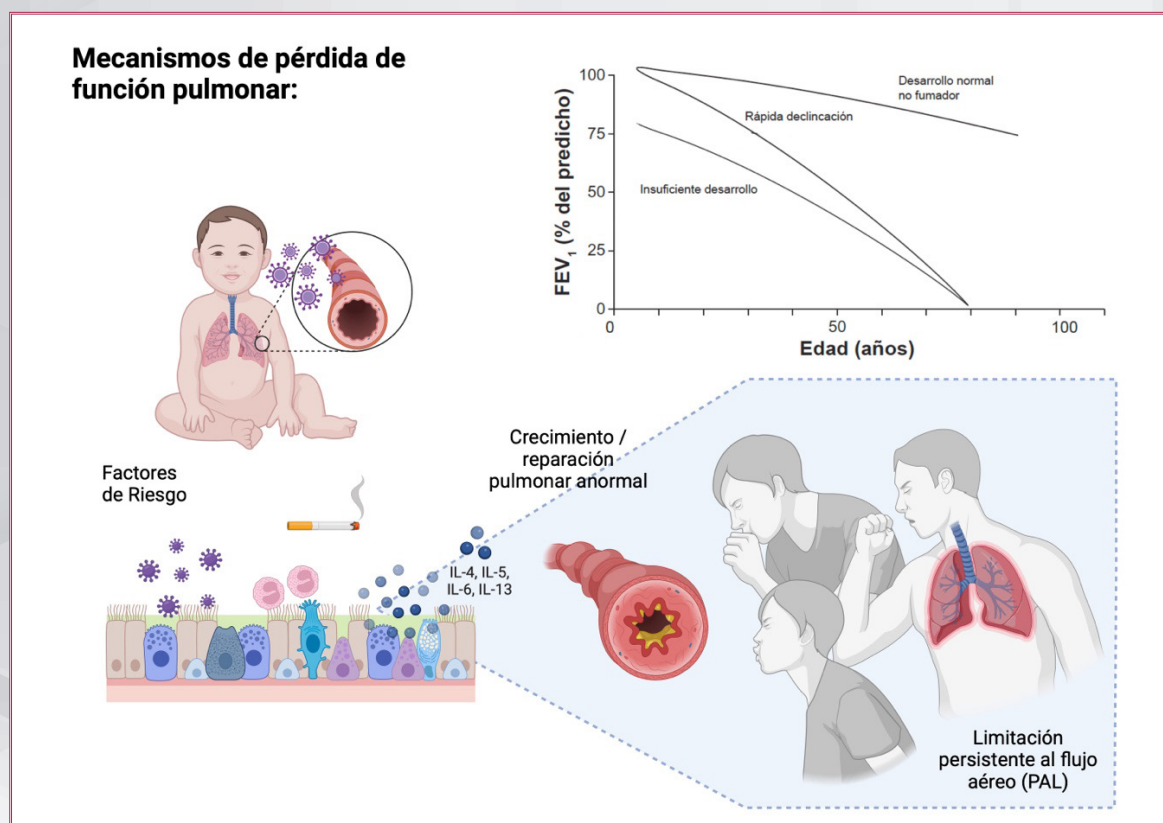


Figura 1. Mecanismos de pérdida de función pulmonar.

Fuente: imagen creada con BioRender.com.

En el análisis de tres estudios de cohorte (Framingham Offspring Cohort, Copenhagen City Heart Study y Lovelace Smokers Cohort), se identificaron dos trayectorias principales en el desarrollo a la limitación al flujo aéreo durante el seguimiento. La primera corresponde a aquellos sujetos que inicialmente tenían una función pulmonar normal, evaluada por espirometría con FEV₁ normal, pero que desarrollaron una declinación rápida del FEV₁ con el tiempo, esta primera trayectoria correspondió al 50% de la población que desarrolló limitación al flujo aéreo. En contraste, la otra mitad de los participantes presentaron un FEV₁ reducido desde sus estudios basales, junto con una declinación normal en el transcurso del seguimiento.¹⁸ Sin embargo, se ha observado una variabilidad de los patrones funcionales a lo largo del tiempo, así como en la velocidad de la declinación del FEV₁,^{16,20} siendo la edad y el antecedente de tabaquismo algunos de los predictores más importantes para estos cambios.

Otros estudios han descrito que el diagnóstico inicial de PAL está relacionado con individuos que suelen presentar un mayor conteo de eosinófilos en el esputo y una mayor variabilidad en el FEV₁. Por el contrario, en sujetos con PAL confirmada a lo largo del tiempo (consistente), se ha observado mayor conteo de neutrófilos en esputo y un FEV₁ más bajo y menos variable. Esto se correlaciona con el diagnóstico de asma no T2, en especial la neutrofílica, asociada con una mayor presencia de PAL. Además, factores adicionales al tabaquismo, como la contaminación ambiental y la obesidad, también se asocian con este tipo de patrón.¹⁰

Comprender los mecanismos moleculares que participan en estos procesos y en cada una de las enfermedades es esencial. Algunos de los mecanismos descritos son la lesión tisular, la desregulación en la respuesta de reparación y la inflamación persistente en las vías aéreas, las cuales promueven cambios fibróticos que resultan en una limitación irreversible al flujo aéreo y generan cambios estructurales en las vías aéreas, cuyo resultado final es su remodelación.¹⁹⁻²³

Diferentes estudios han demostrado la relación entre el fenotipo inflamatorio y el tipo de remodelación en enfermedades respiratorias. En el asma se observan mecanismos como la hiperplasia de las células epiteliales, el engrosamiento de la membrana basal por depósito de colágeno y el incremento de angiogénesis. En contraste, los hallazgos asociados con la EPOC son la destrucción de las paredes alveolares y la presencia de fibrosis peribronquial, que están vinculados con la PAL. En sujetos con fibrosis quística, los cambios estructurales que contribuyen a la destrucción y dilatación de las vías aéreas incluyen la hipertrofia de las células del músculo liso y de las glándulas submucosas.²¹

Cualquier proceso que genere anomalías o pérdida en la integridad del epitelio, engrosamiento de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hiperplasia de las glándulas mucosas, hipertrofia del músculo liso e incremento de la vascularidad en las vías aéreas favorecerá la remodelación de las vías aéreas y, por ende, el desarrollo de un patrón PAL.²² Uno de los mediadores estudiados es el TNF- α , una molécula expresada en diversas células inmunológicas que promueve la producción de citocinas proinflamatorias, hiperplasia del músculo liso, así como remodelación de las vías aéreas a través de interleucinas (IL)-13, IL-8 e IL-9 y TGF- β .²³ Este último mediador se ha asociado tanto con la regulación de la respuesta inmunológica y la inhibición de la proliferación de diferentes tipos de células, como con la proliferación y activación de macrófagos; en los sujetos con asma, la expresión de este mediador se ha vinculado con cambios epiteliales, incremento de fibrosis subepitelial y congestión microvascular.²²

Los factores asociados a la presencia de la PAL en sujetos con diagnóstico de asma incluyen el ser de sexo masculino, la edad, el tabaquismo, la eosinofilia y la elevación de IgE. Es notable que los pacientes diagnosticados con asma antes de los 25 años de edad tienen hasta ocho veces más riesgo de desarrollar PAL.⁹ Otros factores

relacionados con el desarrollo de PAL en pacientes con asma incluyen la falta de terapia con esteroides inhalados, piedra angular del tratamiento, así como una FEV₁ basal más baja y un mayor tiempo de evolución de la enfermedad.^{10,12,14,17}

El tipo de inflamación observado en los sujetos con asma que presentan PAL puede ser eosinofílico, neutrofílico o una combinación de ambos.^{3,24} Esto ha sido demostrado por el aumento en el número de CD4, eosinófilos, bradicinina y otros mediadores asociados con la remodelación de las vías aéreas que inducen y diferencian fibroblastos, promueven factores proangiogénicos y contribuyen a la hipertrofia de las glándulas mucosas, entre otros mecanismos.¹⁰ En los sujetos con asma que presentan inflamación predominantemente neutrofílica, se ha vinculado a la IL-6 en el desarrollo de la PAL, así como a mecanismos similares a los observados en sujetos con diagnóstico de EPOC.³ Además, se han descrito como un fenotipo adicional en los sujetos con diagnóstico de asma y presencia de PAL.¹²

En los últimos años, se ha estudiado otro mecanismo en sujetos con diagnóstico de asma y de PAL: la presencia de los tapones mucosos (*mucus plugs*). Estos tapones han sido asociados con un grado más alto de obstrucción, un incremento en el conteo sérico de eosinófilos y una mayor mortalidad. La caracterización de los tapones mucosos ha mostrado una gran heterogeneidad en su tamaño y forma, localizándose principalmente en vías aéreas de 2 a 4 mm de diámetro, con persistencia a lo largo de años de seguimiento. La presencia de tapones mucosos se ha correlacionado con el desarrollo de enfisema, aumento en las resistencias de las vías aéreas y la presencia de atrapamiento aéreo.^{25,26}

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la PAL se realiza mediante espirometría y, como ya se mencionó, se han utilizado diversas definiciones para establecerla. Probablemente, la mejor descripción de la PAL es aquella que establece el valor de FEV_1/FVC posterior al uso de broncodilatador por debajo del LIN o z-score <1.645 , repitiendo esta medición en un periodo de tres meses dentro de un escenario de estabilidad clínica.

En los sujetos sin diagnóstico de asma que desarrollaron PAL se observó una pérdida promedio de 874 ml en FEV_1 entre los 25 y los 75 años, lo que equivale a una disminución de 43 ml/año. El tabaquismo se constituyó como uno de los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de PAL en este grupo.⁹

Realizar un diagnóstico diferencial entre asma y EPOC en sujetos que cuentan con un patrón de PAL representa, en muchos casos, un desafío, principalmente debido a que ambas enfermedades comparten factores de riesgos. Para ayudar en el diagnóstico diferencial, puede ser útiles otras pruebas diagnósticas, como la oscilometría y la prueba de difusión de monóxido de carbono, estudios de imagen, como la tomografía de tórax, y biomarcadores, como la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO).^{10,26}

Un análisis *post hoc* del estudio ATLANTIS (*Assessment of Small Airways Involvement in Asthma*), realizado en 2022 encontró que la PAL está presente no sólo en asma severa, también en una proporción considerable de pacientes con asma moderada, y se asocia con inflamación eosinofílica y un alto riesgo de exacerbaciones.¹² Y otro estudio *post hoc* de 2024 encontró una mayor prevalencia de PAL en hombres, definida esta por una relación FEV_1/FVC por debajo del LIN. Además, al evaluar otras pruebas de función pulmonar como la oscilometría, se observaron elevaciones en la resistencia a 5 Hz y 20 Hz, así como valores más negativos de reactancia a 5 Hz en sujetos con una relación FEV_1/FVC aún preservada. Estos resultados sugieren, al igual que otros estudios previos, que el análisis de oscilometría podría detectar de forma más oportuna la disfunción de la vía aérea.²⁷

En los sujetos con asma y PAL se han observado ciertas características distintivas en comparación con pacientes diagnosticados con EPOC. Los sujetos con asma y PAL tienden a presentar un incremento en el volumen residual y en la capacidad funcional residual, un aumento en la capacidad de difusión pulmonar y una mayor respuesta al broncodilatador. Además, el 33% ha mostrado una elevación en los niveles de FeNO. En contraste, entre los sujetos con PAL pero sin diagnóstico de asma, el 16% muestra elevaciones similares, un porcentaje comparable al observado en sujetos controles.^{10,26}

Por otra parte, estudios *post mortem* en sujetos con asma y PAL sin antecedente de tabaquismo han mostrado destrucción de las paredes alveolares y enfisema centrolobulillar, junto con una respuesta inflamatoria caracterizada por la presencia de fibronectina, metaloproteinasas, eosinófilos y neutrófilos.^{26,28} Estos hallazgos también

han sido confirmados mediante estudios de tomografía, los cuales muestran una disminución en la densidad pulmonar y un aumento en el área de porcentaje de baja atenuación (LAA%), independientemente del índice tabáquico, la edad y la gravedad del asma.²⁸

Al evaluar el engrosamiento de la pared bronquial mediante tomografía, se ha observado un aumento de esta en las generaciones 3 a 9 en sujetos con asma grave, mientras que en pacientes con EPOC se observa sobre todo en las generaciones 5 a 9. Ambos grupos mostraron enfisema centrolobulillar, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.²⁹

Tratamiento

Como se ha descrito anteriormente, los mecanismos responsables del desarrollo del patrón de la PAL son diversos, lo que convierte su manejo en un desafío. La mayor parte de la información sobre la respuesta a diferentes tratamientos proviene de estudios realizados en enfermedades con mayor prevalencia asociadas con este patrón, como el asma y la EPOC. Sin embargo, la mayoría de los estudios que han evaluado las intervenciones farmacológicas se han centrado en sujetos con asma sin presencia de PAL, mientras que muchos estudios sobre el patrón PAL son derivados de análisis posteriores. En el caso de la EPOC, la investigación ha sido predominantemente realizada en sujetos con historia de tabaquismo, con una escasa cantidad de estudios enfocados en individuos que han estado expuestos a otros factores de riesgo, como la exposición a biomasa.

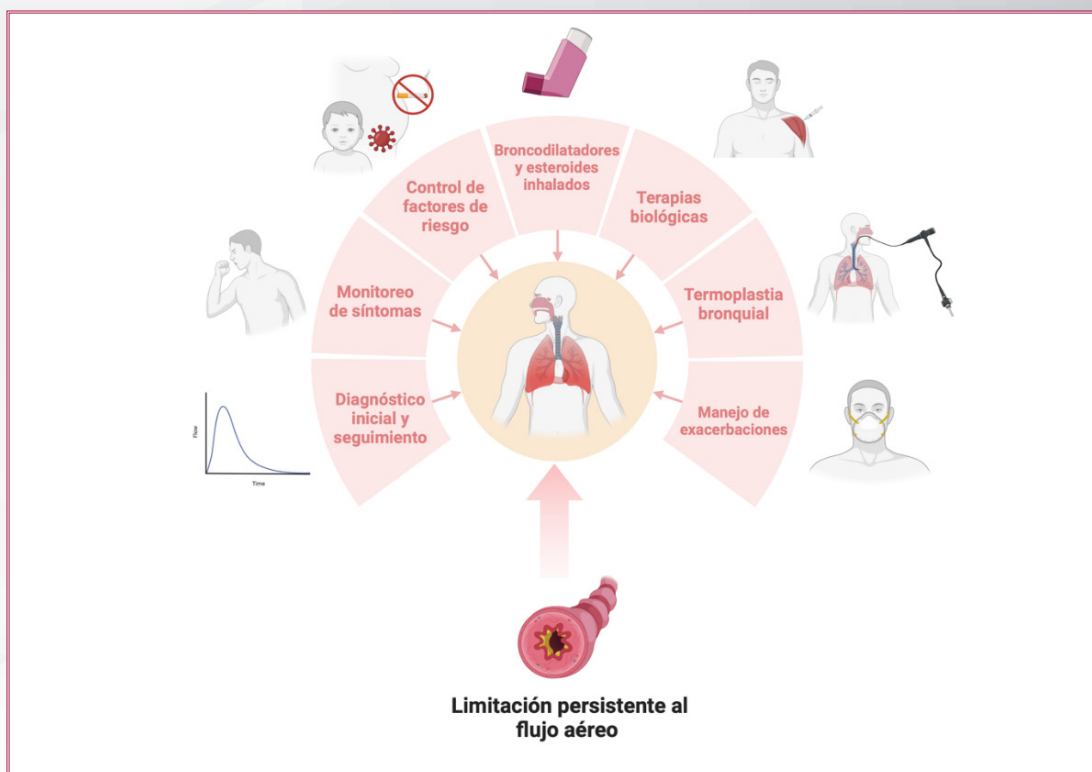
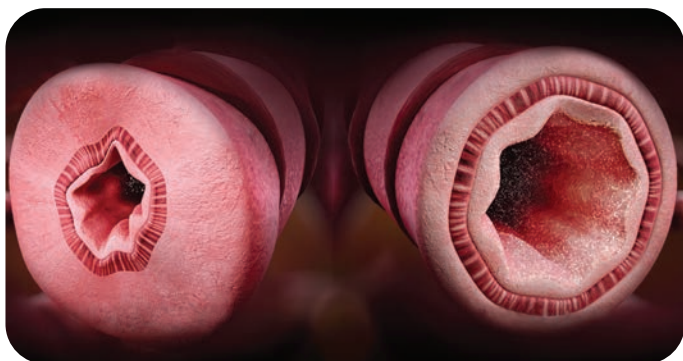


Figura 2. Proceso de manejo en PAL.

Fuente: imagen creada con BioRender.com.

Régimen triple fijo extrafino en un solo dispositivo^{1*}

- Partícula extrafina <2 micras capaz de tratar todo el árbol bronquial incluida la vía aérea pequeña⁵



*Trimbow está indicado como un tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con EPOC severa que no están tratados adecuadamente con la combinación de un corticoesteroide inhalado y un beta2-agonista de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada.⁷

Referencias:

1. Singh et al. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2018; 19 (11): 1279-1287.
2. Singh et al. Lancet 2016;388:963-973.
3. Vestbo et al. Lancet 2017; 389 (10082): 1919-1929.
4. Papi et al. Lancet 2018; 391: 1076-84.
5. Singh D_ Triple therapy in COPD_2017.
6. Singh et al. - Eur Respir J 2019; 53: 1900235.
7. IPP Trimbow 100/6/12.5µg aerosol para inhalación.

Trimbow®

Reg. No. 035M2018 SSA IV
CCB SSA: 6223



Eficacia en la prevención de exacerbaciones moderadas a severas y mejoría en la calidad de vida.^{2,3,4}



Puede usarse con espaciador⁷

2x2

INHALACIONES
AL DÍA

Administración de dos veces al día (2x2) en un dispositivo pMDI para aliviar los síntomas diurnos y nocturnos.¹



Formulación extrafina en sus 3 componentes.⁵



Para mayor información escanee este código QR o ingrese a www.chiesimexico.com



Aviso No. 203300202C6406

Evidencia científica de Trimbow® en paciente con EPOC⁶

TRILOGY²
753 pacientes

VS
ICS/LABA

-23%
p=0,042

Velocidad de reducción en las exacerbaciones

TRINITY³
1.324 pacientes

VS
LAMA

-22%
p=0,023

TRIBUTE⁴
969 pacientes

VS
LABA/LAMA

-23%
p=0,020

*Con una exacerbación severa en el año (análisis de subgrupo).

Algunos de los tratamientos propuestos incluyen el manejo de la exposición a factores de riesgo, el uso de broncodilatadores de acción prolongado, ya sea en monoterapia o en combinación (terapia dual), esteroides inhalados y tratamientos biológicos. También se han considerado inhibidores de fosfodiesterasa inhalados así como enfoques intervencionistas como la termoplastia (ver **Figura 2**).

Terapias dual y triple

Entre los estudios realizados en población con diagnóstico de asma y PAL, se ha demostrado que la terapia dual; es decir, la combinación de un esteroide inhalado con un broncodilatador de acción prolongada (beta agonista), ofrece beneficios significativos. Esta terapia ha mostrado mejoría en la función pulmonar y en el control de síntomas en comparación con la monoterapia con esteroides inhalados o con broncodilatadores de acción prolongada.¹⁷

Además, se ha encontrado que los sujetos con PAL, tanto inconsistente como consistente, muestran beneficios similares al utilizar la terapia dual. También se ha observado que la implementación de esta terapia puede reducir la probabilidad de que los pacientes sin PAL desarrollen esta condición en el futuro.¹⁴ Los hallazgos están en concordancia con la evaluación de biopsias obtenidas de sujetos con diagnóstico de asma y PAL, que muestran una respuesta favorable a la estimulación de beta-2 agonistas y esteroides *in vitro*.³⁰

La terapia triple, es decir, agregar un anticolinérgico de acción prolongada a la terapia dual, ha mostrado mejorar la función pulmonar, reducir el número de exacerbaciones y prolongar el tiempo hasta la primera exacerbación en comparación con la terapia dual en sujetos con diagnóstico de asma y PAL.^{12,31,32} En el estudio *post hoc* de los ensayos TRIMARAN y TRIGGER, realizado en sujetos mayores de 18 años con diagnóstico de asma e historia de exacerbaciones en el último año, se observó que aproximadamente el 60% de los participantes (aleatorizados a recibir terapia dual o triple de partículas extrafinas [dipropionato de beclometasona / fumarato de formoterol / glicopironio]) presentaban PAL, definida esta como la relación FEV_1/FVC por debajo del LIN. Durante el seguimiento, los pacientes que recibieron la terapia triple mostraron una mayor probabilidad de normalización de la relación FEV_1/FVC y experimentaron menos episodios de exacerbaciones en comparación con aquellos sometidos a terapia dual.³³

Por otra parte, un metaanálisis de 2022 estudió la efectividad de la terapia dual frente a la triple en sujetos con diagnóstico de asma no controlada. Aunque no se centró exclusivamente en sujetos con patrón de PAL, se encontró que la terapia triple con dosis medias y altas de esteroide redujo las exacerbaciones en comparación con la terapia dual en dosis medias, sobre todo en pacientes con historia reciente de exacerbaciones. La terapia triple también disminuyó los eventos adversos, aunque no tuvo un impacto significativo en la calidad de vida del paciente.³⁴

En el caso de sujetos con diagnóstico de EPOC, el uso de la triple terapia ha mostrado reducción en mortalidad, mejoría en la función pulmonar y disminución de las exacerbaciones, sobre todo en aquellos sujetos con historia de exacerbaciones frecuentes y con una cuenta de eosinófilos séricos mayores a 300 cel/mm³.^{35,36}

En los estudios iniciales sobre la terapia triple se empleaban diferentes dispositivos para la administración de los tres fármacos. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado dispositivos que combinan los tres

medicamentos mediante la utilización de partículas extrafinas. Algunos estudios han mostrado que el uso de un único dispositivo puede mejorar el apego al tratamiento y mantener una técnica de inhalación adecuada.^{37,38}

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Existen sujetos que, a pesar de recibir tratamiento con triple terapia, continúan experimentando síntomas significativos y una alta frecuencia de exacerbaciones. En los últimos años, se ha investigado el papel que desempeñan los inhibidores de la fosfodiesterasa 3 y 4 (PDE3 y PDE4), como la ensifentrina. La PDE3 ejerce una actividad importante en la regulación del AMPc y GMPc del músculo liso de las vías aéreas al modificar el tono bronquial, mientras que la PDE4 está involucrada en la activación de células inflamatorias y en la activación de CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) mejorando el movimiento ciliar; por lo que la inhibición tanto de PDE3 como PDE4 podría resultar en efectos sinérgicos. La ensifentrina, administrada por vía inhalada, ha sido evaluada en sujetos con diagnósticos de EPOC. Los estudios han mostrado reducción en los síntomas, el uso de medicamentos de rescate y el número de exacerbaciones tras un seguimiento de 12 semanas. Otros estudios han mostrado reducción en el volumen residual y en las resistencias de la vía aérea, ya sea como monoterapia o combinada con otros broncodilatadores inhalados.^{39,40}

Terapias biológicas

El uso de terapias biológicas ha experimentado un auge en los últimos años, especialmente en sujetos con diagnóstico de asma grave, una proporción significativa de los cuales presenta PAL. Estos tratamientos se dirigen a componentes específicos del sistema inmunológico involucrados en la inflamación y la remodelación de las vías respiratorias. Terapias con, por ejemplo, dupilumab, el cual es un anticuerpo monoclonal que inhibe la señalización de las interleucinas IL-4 e IL-13, ambas implicadas en la respuesta inflamatoria de tipo 2, reducen la inflamación y mejoran la función pulmonar en pacientes con asma grave y EPOC.⁴¹

Diversos tratamientos anti-IL-5, como el mepolizumab, el reslizumab y el benralizumab, se dirigen a la IL-5, una citocina crucial en la supervivencia, proliferación y activación de eosinófilos. La reducción de eosinófilos en sangre y tejidos disminuye la inflamación eosinofílica, aliviando los síntomas y reduciendo las exacerbaciones en pacientes con asma eosinofílica. El mepolizumab, por su parte, ha demostrado una reducción significativa en las exacerbaciones y una mejoría en la función pulmonar en pacientes con asma grave eosinofílica. El reslizumab y el benralizumab también han demostrado beneficios similares, subrayando la importancia del bloqueo de IL-5 en el manejo de la PAL en el contexto del asma eosinofílica.⁴²

Estos hallazgos tienen importantes implicaciones terapéuticas. Es esencial evaluar cómo las terapias para el asma pueden afectar, tanto negativa como positivamente, las patologías de las vías respiratorias y, por lo tanto, el desarrollo de una limitación persistente al flujo aéreo. Aunque las terapias biológicas dirigidas a la inflamación de tipo 2 han mostrado ser prometedoras para mejorar los resultados del asma, se sabe menos sobre su efecto en la remodelación a largo plazo de las vías respiratorias. Algunos estudios han insinuado una reversión de la remodelación de las vías respiratorias, particularmente con omalizumab, que ha sido el más estudiado. De cualquier manera, se necesita más investigación para establecer si, y en qué medida, la terapia biológica para el asma puede afectar la remodelación a largo plazo de las vías respiratorias.⁴³

Termoplastia

Otra intervención que se ha valorado para los sujetos con diagnóstico de asma y PAL es la termoplastia. Este procedimiento, que utiliza radiofrecuencia para inducir la atrofia del músculo liso bronquial, ha mostrado resultados prometedores.^{44,45} Posterior al procedimiento, los pacientes con asma y PAL que ya estaban bajo triple terapia inhalada experimentan mejoría en los síntomas, reducción en el uso de medicamentos de rescate y de esteroides sistémicos, así como disminución en la frecuencia de exacerbaciones. Sin embargo, la mejoría en la función pulmonar medida por FEV₁ ha sido limitada.⁴⁴

Conclusiones

La limitación persistente al flujo aéreo es un patrón clínico importante en diversas enfermedades respiratorias y se caracteriza por una relación FEV₁/FVC baja y persistente tras el uso de broncodilatadores. Esta condición está asociada con mayor morbilidad, mortalidad y un empeoramiento general de la calidad de vida. Se han identificado dos trayectorias diferentes de PAL, consistente e inconsistente, por lo cual es fundamental el seguimiento a lo largo del tiempo en aquellos sujetos en que se identifique este patrón.

Algunas limitaciones en la evidencia actual incluyen la falta de una definición uniforme del término PAL. Nuestra sugerencia es que se defina a la PAL como una relación FEV₁/FVC posterior a broncodilatador por debajo del límite inferior de la normalidad, confirmada al menos en dos ocasiones durante un periodo de estabilidad de la enfermedad.

El asma es una de las enfermedades en las que más se ha estudiado el comportamiento de la PAL en los últimos años, la cual puede presentarse tanto en estadios leves como graves de la enfermedad. Factores como el tipo predominante de inflamación, la presencia de tapones mucosos y riesgos adicionales como el tabaquismo están asociados con el desarrollo de la PAL. El tratamiento depende de la etiología y puede incluir esteroides inhalados, terapia combinada de esteroides y broncodilatadores de acción prolongada y, en algunos casos, terapias biológicas y termoplastia. Estas opciones buscan mejorar la función pulmonar y reducir exacerbaciones, aunque la eficacia varía entre individuos.

Fuentes consultadas

1. Petty TL. The history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(1):3-14.
2. Liao YX, Chen YH. Twenty years of changes in the disease assessment method of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(17):2098-2103.
3. Tubby C, Harrison T, Todd I, Fairclough L. Immunological basis of reversible and fixed airways disease. *Clin Sci (Lond)*. 2011;121(7):285-296.
4. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):744-748.
5. Xing Z, Sun T, Janssens JP et al. Airflow obstruction and small airway dysfunction following pulmonary tuberculosis: a cross-sectional survey. *Thorax*. 2023;78(3):274-280.
6. Ivanova O, Hoffmann VS, Lange C et al. Post-tuberculosis lung impairment: systematic review and meta-analysis of spirometry data from 14,621 people. *Eur Respir Rev*. 2023;32(168):220221.
7. Alif SM, Dharmage SC, Benke G et al. Occupational exposure to pesticides are associated with fixed airflow obstruction in middle-age. *Thorax*. 2017;72(11):990-997.
8. Guerra S, Martinez FD. Epidemiology of the origins of airflow limitation in asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(8):707-711.
9. Guerra S, Sherrill DL, Kurzius-Spencer M et al. The course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma. *Respir Med*. 2008;102(10):1473-1482.
10. Bakakos A, Vogli S, Dimakou K, Hillas G. Asthma with fixed airflow obstruction: from fixed to personalized approach. *J Pers Med*. 2022;12(3):333.
11. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499.
12. Kole TM, Vanden Berghe E, Kraft M et al. Predictors and associations of the persistent airflow limitation phenotype in asthma: a post-hoc analysis of the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):55-64.
13. Polverino F, Washko GR, Covar RA et al. The low flyers: persistent airflow limitation in young adults. *Lancet Respir Med*. 2022;10(9):819-822.
14. Tashkin DP, Moore GE, Trudo F et al. Assessment of consistency of fixed airflow obstruction status during budesonide/formoterol treatment and its effects on treatment outcomes in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):705-712.
15. Mogensen I, Jacinto T, Alving K et al. Inflammatory patterns in fixed airflow obstruction are dependent on the presence of asthma. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243109.
16. Pérez-Padilla R, Montes de Oca M, Thirion-Romero I, et al. Trajectories of Spirometric Patterns, Obstructive and PRISM, in a Population-Based Cohort in Latin America. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1277-1285.
17. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(2):111-122.
18. Martinez FJ, Agustí A, Celli BR et al. Treatment trials in young patients with chronic obstructive pulmonary disease and pre-chronic obstructive pulmonary disease patients: time to move forward. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(3):275-287.
19. Wijnant SRA, De Roos E, Kavousi M, et al. Trajectory and mortality of preserved ratio impaired spirometry: the Rotterdam Study. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901217.
20. Hirota N, Martin JG. Mechanisms of airway remodeling. *Chest*. 2013;144(3):1026-1032.
21. Halwani R, Al-Muhsen S, Al-Jahdali H, Hamid Q. Role of transforming growth factor- β in airway remodeling in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(2):127-133.
22. Hirano T, Matsunaga K, Oishi K et al. Abundant TNF-LIGHT expression in the airways of patients with asthma with persistent airflow limitation: Association with nitrative and inflammatory profiles. *Respir Investig*. 2021;59(5):651-660.

23. Tashkin DP, Chipps BE, Trudo F, Zangrilli JG. Fixed airflow obstruction in asthma: a descriptive study of patient profiles and effect on treatment responses. *J Asthma*. 2014;51(6):603-609.
24. Wang L, Gao S, Zhu W, Su J. Risk factors for persistent airflow limitation: Analysis of 306 patients with asthma. *Pak J Med Sci*. 2014;30(6):1393-1397.
25. Huang BK, Elicker BM, Henry TS et al. Persistent mucus plugs in proximal airways are consequential for airflow limitation in asthma. *JCI Insight*. 2024;9(3):e174124.
26. Gelb AF, Yamamoto A, Verbeken EK, Nadel JA. Unraveling the pathophysiology of the asthma-COPD overlap syndrome. *Chest J*. 2015;148(2):313-320.
27. Kole TM, Muiser S, Kraft M et al. Sex differences in asthma control, lung function and exacerbations: the ATLANTIS study. *BMJ Open Respir Res*. 2024;11(1):e002316.
28. Shimizu K, Tanabe N, Oguma A et al. Parenchymal destruction in asthma: Fixed airflow obstruction and lung function trajectory. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(3):934-942.
29. Obojski A, Patyk M, Zaleska-Dorobisz U. Similarities in quantitative computed tomography imaging of the lung in severe asthma with persistent airflow limitation and chronic obstructive pulmonary disease. *J clin Med*. 2021;10(21):5058.
30. Rutting S, Xenaki D, Reddy KD et al. Airway smooth muscle cells from severe asthma patients with fixed airflow obstruction are responsive to steroid and bronchodilator treatment in vitro. *ERJ Open Res*. 2021;7(2):00117-2021.
31. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1198-1207.
32. Singh D, Virchow JC, Canonica GW et al. Extrafine triple therapy in patients with asthma and persistent airflow limitation. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2000476.
33. Papi A, Singh D, Virchow JC et al. Normalisation of airflow limitation in asthma: post-hoc analyses of TIMARAN and TRIGGER. *Clin Transl Allergy*. 2022;12(4):e12145.
34. Oba Y, Anwer S, Maduke T et al. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12(12):CD013799.
35. Marth K, Renner A, Pohl W. TRICOP - A Real-world effectiveness study with a single-inhaler extrafine triple therapy over 52 weeks in Austrian patients with COPD. *Respir Med*. 2021;182:106398.
36. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, Rossman K, St Rose E, Trivedi R, Ballal S, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Mar 1;203(5):553-564.
37. Steiropoulos P, Georgatou N, Krommidas G et al. Extrafine single inhaler triple therapy effectiveness in COPD patients previously treated with multiple-inhaler triple therapy: the TRIWIN study. *Ther Adv Respir Dis*. 2024;18:17534666241263439.
38. Wechsler ME, Oppenheimer JJ. Open-inhaler versus single-inhaler triple therapy (long-acting muscarinic antagonist, inhaled corticosteroid, and long-acting β_2 -agonist) in asthma patients: a narrative review. *J Asthma*. 2023;60(9):1633-1645.
39. Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM, Rheault T, Bengtsson T, Rickard K, Sciurba F. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Aug 15;208(4):406-416.
40. Faruqi MA, Khan MMKS, Mannino DM. Perspectives on Ensifentrine and Its Therapeutic Potential in the Treatment of COPD: Evidence to Date. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024 Jan 3;19:11-16.
41. Çolak Y, Afzal S, Marott JL et al. Type-2 inflammation and lung function decline in chronic airway disease in the general population. *Thorax*. 2024;79(4):349-358.
42. Hearn AP, Kent BD, Jackson DJ. Biologic treatment options for severe asthma. *Curr Opin Immunol*. 2020;66:151-160.
43. Kardas G, Kuna P, Panek M. Biological Therapies of Severe Asthma and Their Possible Effects on Airway Remodeling. *Front Immunol*. 2020;11:1134.
44. Langton D, Ing A, Fielding D, et al. Bronchodilator responsiveness as a predictor of success for bronchial thermoplasty. *Respirology*. 2019;24(1):63-67.
45. Doeing DC, Mahajan AK, White SR et al. Safety and feasibility of bronchial thermoplasty in asthma patients with very severe fixed airflow obstruction: a case series. *J Asthma*. 2013;50(2):215-218.

91% de los pacientes

con asma presentan disfunción de las vías aéreas pequeñas.^{1*}

*definido como una variable fisiológica anormal en el estudio.

Innovair[®]

Beclometasona/Formoterol
en aerosol²

Reg. No. 295M2011 SSA IV

Diseñado específicamente para actuar a lo largo de todo el árbol bronquial incluyendo la VAP.³

- ✓ No necesita agitarse: su formulación en solución emite una mezcla homogénea en cada dosis⁴
- ✓ Su nube más lenta de partículas extrafinas, permite mayor tiempo en la coordinación⁴
- ✓ Su formulación permite ser utilizado como tratamiento de mantenimiento y como rescatador en asma⁵



Descubra más



Aviso No. 213300202C1803

Innovair[®] NEXThaler[®]

Beclometasona/Formoterol
en polvo seco extrafino³

Reg. No. 220M2017 SSA IV

Diseñado específicamente para actuar a lo largo de todo el árbol bronquial incluyendo la VAP.³

- ✓ El único DPI (dispositivo de polvo seco) con un "contador de inhalaciones"⁶ que lleva el registro de las dosis liberadas correctamente⁷
- ✓ Triple mecanismo de retroalimentación:⁸ sabor, contador de inhalaciones efectivas⁶ y clic
- ✓ Fácil de usar⁹ en 3 sencillos pasos:⁸ abrir, inhalar y cerrar



Descubra más



Aviso No. 213300202C1804

