

TBJ

The Breathe Journal

Revista de divulgación científica de Chiesi México

Dra. Rosaura Esperanza Benítez Pérez
Dr. Rodrigo Francisco del Río Hidalgo

Edición: junio 2026



Anatomía y fisiología de la vía aérea pequeña

- Asma: efecto en síntomas y control
- EPOC: atrapamiento y exacerbaciones
- Herramientas diagnósticas de evaluación
- Implicaciones terapéuticas: la función de la formulación extrafina



Dra. Rosaura Esperanza Benítez Pérez / Dr. Rodrigo Francisco del Río Hidalgo

Título: The Breathe Journal

Revista de divulgación científica de Chiesi México

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

Anatomía y fisiología de la vía aérea pequeña

Autores:

Dra. Rosaura Esperanza Benítez Pérez. Médico adscrito al Departamento de Fisiología Respiratoria del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). Jefa del Servicio de Medicina Respiratoria Hospital Ángeles México.

Dr. Rodrigo Francisco del Río Hidalgo. Jefatura de Investigación, Hospital Valentín Gómez Farías del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y Laboratorio de Función Pulmonar AIRE, Hospital Puerta de Hierro Andares.

Editor en jefe: Dr. Antonio Fernández Reyes

Coordinación editorial: Lic. María Teresa Dávila Ortiz de Montellano

Diseño editorial: LDG. Stephanie Valeria Badillo Medina

2026© Lettra 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 Lettra 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.

Anatomía y fisiología de la vía aérea pequeña

Dra. Rosaura Esperanza Benítez Pérez.

Médico adscrito al Departamento de Fisiología Respiratoria del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). Jefa del Servicio de Medicina Respiratoria Hospital Ángeles México.

Dr. Rodrigo Francisco del Río Hidalgo.

Jefatura de Investigación, Hospital Valentín Gómez Farías del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y Laboratorio de Función Pulmonar AIRE, Hospital Puerta de Hierro Andares.

Dado que los humanos somos organismos aerobios, el funcionamiento de cada una de nuestras células depende primordialmente del suministro de oxígeno; en este sentido, el principal objetivo del sistema respiratorio es el intercambio de gases. Para que esto pueda llevarse a cabo, el mecanismo de la ventilación permite el tránsito de la mezcla de gases desde el ambiente hasta los sacos alveolares y viceversa a través de las vías aéreas.¹

La clasificación más conocida de estas vías es la que las divide en superior e inferior; se considera que la tráquea (generación 0) es el inicio de la vía aérea inferior, y a partir de aquí la mezcla de gases debe transitar por 23 generaciones de vías aéreas que se ramifican de forma dicotómica y asimétrica hasta los alveolos.¹ En las primeras 16 generaciones no hay intercambio gaseoso (zona de conducción), de la generación 17 a la 19 aparecen alveolos en las paredes de los bronquiolos respiratorios (zona de transición) y, por último, a partir de la generación 20 se forman conductos y sacos alveolares para conformar la zona respiratoria.¹

Esta clasificación se orienta a la funcionalidad de la vía aérea inferior y se relaciona con el intercambio gaseoso; sin embargo, con base en las características histopatológicas y mecánico-funcionales de la vía aérea inferior

puede ser dividida en vía aérea central (grande) y periférica (pequeña).² Esta definición es práctica, aunque simplifica un continuo anatómico en el que el calibre, el cartilago, la cantidad de músculo liso, el soporte parenquimatoso y la distribución de moco cambian gradualmente a lo largo del árbol bronquial.^{3,4}

La definición operativa más utilizada considera vía aérea pequeña (VAP) al sistema de conductos aéreos menores de 2 mm de diámetro interno, sobre todo bronquiolos membranosos y terminales, lo que corresponde aproximadamente a las generaciones bronquiales 8 a 23 del modelo de Weibel.⁵

Desde una perspectiva histopatológica, la pared de las vías aéreas tiene tres componentes que varían en organización y proporción a lo largo de las distintas generaciones: mucosa, músculo liso y tejido conectivo.⁶ La formación de estas estructuras inicia en el periodo embrionario (alrededor de las cuatro semanas de gestación [SDG]) y, en el caso de los alveolos, puede extenderse hasta el periodo posnatal.²

La mucosa y el epitelio de los bronquios más grandes son de tipo pseudoestratificado y, en el punto de la transición a la zona respiratoria, se vuelven extremadamente delgados. Las células que constituyen el epite-

lio no son uniformes, sino un mosaico de al menos dos tipos: secretoras y de soporte. En la zona de conducción, el epitelio mucoso se constituye principalmente por el escalador mucociliar, con células de Goblet que producen moco; mientras que en los bronquiolos más pequeños las células secretoras principales son las de Club. En cuanto a la distribución del músculo liso y el tejido conectivo, la tráquea y los bronquios principales se caracterizan por un sostén de tejido conectivo altamente organizado en forma de cartílago, el cual desaparece gradualmente en la entrada de los bronquiolos (de hecho, la ausencia de cartílago es la característica anatómica principal que diferencia los bronquiolos de los bronquios). El músculo liso, por su parte, se extiende en la pared de los bronquios mayores hasta los bronquiolos respiratorios y más allá hacia la pared de los ductos alveolares donde forma anillos de entrada. Es importante destacar la disposición de las fibras de músculo liso alrededor del árbol bronquial, pues tienen una trayectoria oblicua en un patrón de cruz que circunda la capa epitelial y mucosa, por lo que su contracción produce el estrechamiento de la luz bronquial.⁶

En la mucosa de la VAP existen plicaturas que forman valles y crestas, cuya función es mantener el área de superficie luminal constante durante el ciclo respiratorio, y se ensanchan o estrechan conforme cambia el diámetro de la vía respiratoria. Aunque las células epiteliales de esta zona contienen gran cantidad de receptores para corticosteroides, adrenérgicos beta 2 y receptores muscarínicos M3, poco o ningún cartílago sostiene su estructura, así que es fácilmente colapsable durante la espiración forzada o la contracción del músculo liso.²

En términos de fisiología respiratoria, la resistencia total de la vía aérea no aumenta de forma lineal hacia la periferia. Aunque cada bronquiolo tiene un radio pequeño y, según la ley de Poiseuille, de manera intuitiva su resistencia individual debería ser alta, la disposición en paralelo de miles de unidades reduce la resistencia en su conjunto y aumenta exponencialmente el área de superficie (la VAP representa 98.8% del volumen pulmonar total y ofrece solo 10 al 25% de la resistencia pulmonar total).² Esta disposición explica por qué una afectación

distal puede ser extensa antes de que haya manifestación espirométrica evidente (FEV_1).^{3,7,8}

La interdependencia entre la vía aérea y el parénquima pulmonar representa una interacción mecánica bidireccional entre las vías aéreas pequeñas y el tejido alveolar circundante. Los septos alveolares se insertan radialmente en las paredes bronquiales, por lo que ejercen fuerzas de tracción que contribuyen a mantener la permeabilidad de las vías aéreas durante el ciclo respiratorio.⁹ El retroceso elástico pulmonar, determinado principalmente por las fibras de elastina del parénquima alveolar y por la tensión superficial en la interfaz aire-líquido alveolar, es la fuerza motriz de la espiración pasiva y un determinante crítico de la permeabilidad de las vías aéreas pequeñas.¹⁰ La presión de retroceso elástico a un volumen pulmonar dado (típicamente medida a capacidad pulmonar total [CPT]) refleja la integridad estructural del parénquima y la eficiencia funcional del surfactante.¹⁰ Este principio fisiológico es fundamental en la mecánica de la vía aérea pequeña. Debido a la ausencia de cartílago, las vías aéreas pequeñas dependen en gran medida de la tracción radial ejercida por el parénquima pulmonar para conservar su calibre. Cuando el volumen pulmonar disminuye, se pierde retroceso elástico pulmonar o hay inflamación bronquiolar, edema, acumulación de moco o remodelado de la pared, la vía aérea distal se vuelve particularmente susceptible al cierre dinámico y atrapamiento aéreo (ver **Figura 1**). Este fenómeno adquiere especial relevancia en enfermedades como obesidad, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con enfisema, así como en situaciones donde se modifica el volumen pulmonar espiratorio final.^{4,11-13}

Otro factor importante en la VAP es la disposición del flujo de aire. En las vías aéreas centrales predominan los flujos de alta velocidad y turbulentos; en cambio, en la VAP el flujo es predominantemente laminar, permitiendo una ventilación homogénea de las unidades alveolares, manteniendo baja la resistencia a este flujo y un trabajo respiratorio mínimo.²

La heterogeneidad ventilatoria surge cuando diferentes regiones del pulmón presentan constantes de tiempo

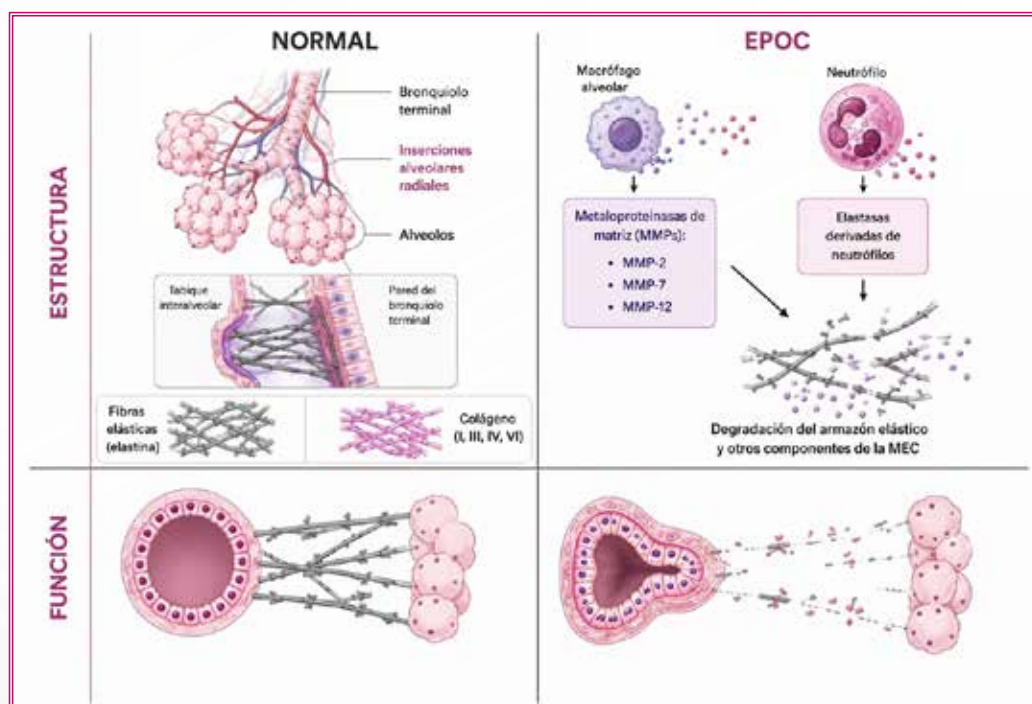


Figura 1. Alteración en la homeostasis de la matriz extracelular (MEC) y pérdida de las inserciones radiales en bronquiolos terminales como mecanismo fisiopatológico incipiente de colapso de la VAP en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) temprana. MMPs: metaloproteinasas de matriz. Fuente: imagen generada con IA con información de Fujino et al., 2026,⁵³ y Sheng et al., 2026.⁵⁴

distintas, debidas a alteraciones estructurales e inflamación crónica. En fisiología respiratoria, la constante de tiempo describe la velocidad con la que una unidad pulmonar se llena y vacía durante la respiración, y depende de la interacción entre la resistencia de la vía aérea y la distensibilidad pulmonar. De esta manera, una unidad con mayor resistencia periférica o mayor distensibilidad (como en el caso de asma o EPOC) desarrolla constantes de tiempo prolongadas y, por lo tanto, se llena y vacía de manera más lenta, lo que puede ocasionar participación incompleta en el intercambio gaseoso durante la respiración a volumen corriente. Esta asincronía regional favorece la distribución desigual de la ventilación y disminución de la eficiencia ventilatoria, sobre todo en enfermedades de vía aérea pequeña. Esta heterogeneidad temporal constituye, además, el sustrato fisiopatológico de múltiples fenómenos clínicos, como limitación del flujo espiratorio, atrapamiento aéreo, hiperinflación dinámica y alteraciones regionales en la distribución de la ventilación.¹⁴ Las pruebas de

lavado de gases inertes, en especial el índice de aclaramiento pulmonar (LCI), Scand y Sacin, fueron diseñadas para cuantificar esa heterogeneidad global o compartimental.¹⁴⁻¹⁶ En este sentido, la VAP es relevante no solo por el aire que conduce, sino por el que deja de movilizar de manera uniforme.

El cierre de vía aérea es un fenómeno fisiológico dependiente tanto del volumen pulmonar como del tiempo espiratorio, y ocurre normalmente en las bases pulmonares durante la espiración a volúmenes bajos, sobre todo en individuos mayores y en posición supina.¹⁷ Este fenómeno aparece cuando la presión transmural de las vías aéreas pequeñas —la diferencia entre las presiones intraluminal y pleural— se vuelve negativa y favorece el colapso de vías aéreas no cartilaginosas.¹⁸ En condiciones de obstrucción, el cierre ocurre a volúmenes pulmonares más altos y favorece el atrapamiento aéreo distal al punto de colapso; además, durante la espiración forzada, la compresión dinámica y el vaciamiento

desigual de distintas unidades pulmonares pueden acentuar este proceso y producir cierre prematuro de regiones distales.

El atrapamiento aéreo tiene múltiples consecuencias fisiopatológicas: reduce el volumen efectivamente ventilado y genera zonas con alteración del cociente ventilación/perfusión; aumenta el volumen residual (RV) y la capacidad residual funcional (FRC) en reposo, lo que se conoce como hiperinflación estática. Durante el ejercicio, el incremento en el volumen minuto se alcanza gracias a una participación mayor de la frecuencia respiratoria (FR) que del volumen corriente (TV), lo que acorta aún más el tiempo espiratorio y favorece la hiperinflación dinámica progresiva, con aumento del

volumen pulmonar al final de la espiración (EELV) y disminución de la capacidad inspiratoria (IC).^{19,20} Además, el cierre prematuro de unidades distales puede reducir la capacidad vital forzada (FVC) y generar un patrón espirométrico de seudorrestricción, en el que la FVC disminuye sin reducción real de la capacidad pulmonar total (TLC) debido a incremento del RV y atrapamiento aéreo.^{21,22}

La VAP conecta la vía aérea de conducción con la región acinar; por ello, no solo transporta gas, sino que regula cómo se distribuye la ventilación en unidades pulmonares con constantes de tiempo diferentes e influye en la eficiencia del vaciamiento pulmonar (ver **Figura 2**).

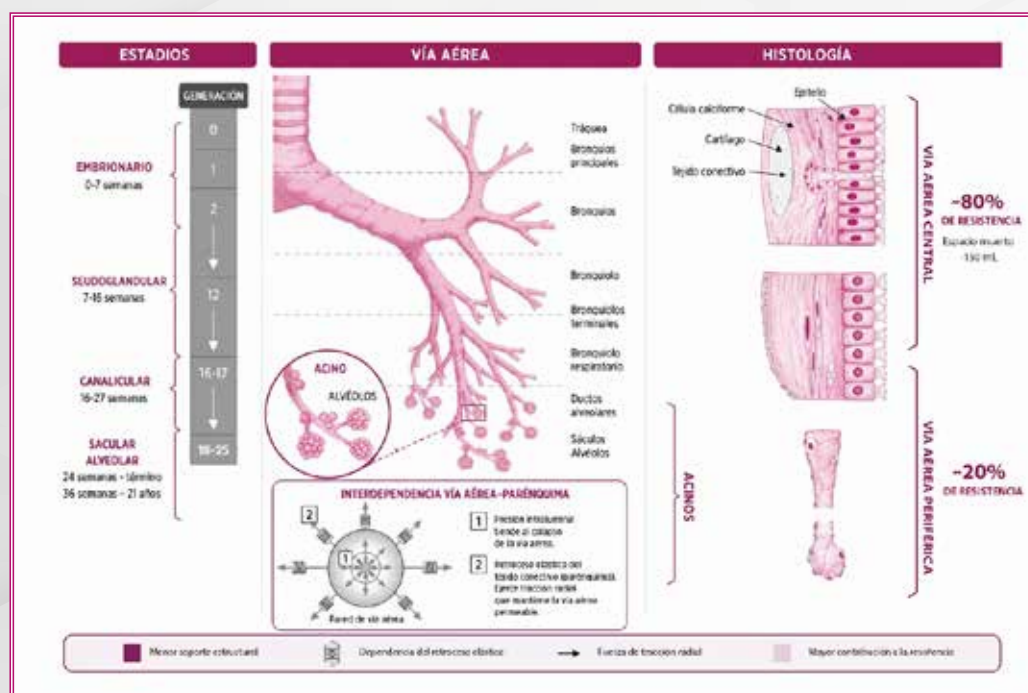


Figura 2. Representación esquemática de la transición entre vía aérea central y vía aérea pequeña; incluye bronquiolos terminales, bronquiolos respiratorios y acino pulmonar, con correlación anatómica e histológica de la disminución progresiva del soporte cartilaginoso y la distribución de la resistencia de la vía aérea. Fuente: adaptada por los autores con IA a partir de la figura de Gochicoa-Rangel et al., 2023.²

Vía aérea pequeña en asma:

efecto en síntomas y control

El asma se define clínicamente por síntomas y limitación variables al flujo espiratorio;²³ sin embargo, su expresión anatómica y fisiopatológica no se limita a la vía aérea central. La evidencia histopatológica, fisiológica, tomográfica y de imagen funcional demuestra que la inflamación y el remodelado pueden extenderse de manera significativa hacia los bronquiolos distales, lo que configura un fenotipo de compromiso de la vía aérea pequeña (VAP) con implicaciones clínicas propias.^{24,25} Esta participación distal contribuye a explicar por qué algunos pacientes presentan síntomas persistentes, exacerbaciones frecuentes, limitación al ejercicio o deterioro del control clínico aun cuando el FEV₁ permanece en rangos aparentemente conservados.

La inflamación de la vía aérea pequeña muestra características inmunológicas y estructurales diferentes a las observadas en la vía aérea central; mientras que en la vía aérea proximal predominan la infiltración eosinofílica y el engrosamiento de la membrana basal, en los bronquiolos distales se ha documentado un infiltrado inflamatorio más heterogéneo, compuesto por eosinófilos, neutrófilos, linfocitos T CD4+ y CD8+, mastocitos y macrófagos.^{26,27} A ello se suma la participación de múltiples mediadores inflamatorios, que incluyen citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), citocinas Th17, leucotrienos, quimiocinas y mediadores lipídicos, que favorecen la inflamación persistente, la hipersecreción de moco y el remodelado bronquial.²⁸ Entre los mediadores involucrados, IL-13 desempeña una función particularmente importante por su capacidad para inducir hiperplasia de células caliciformes, fibrosis subepitelial e hipertrofia del músculo liso bronquial.²⁹

El remodelado de la VAP representa uno de los principales determinantes estructurales de la pérdida de control clínico. Este proceso comprende fibrosis subepitelial con depósito de colágenos tipo I y III, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, angiogénesis, depósito de matriz extracelular y alteraciones epiteliales persistentes.^{30,31} Desde el punto de vista funcional, estas modificaciones reducen el calibre luminal, aumentan la rigidez bronquial y favorecen el cierre dependiente de volumen. Estudios con tomografía computarizada cuantitativa han demostrado correlación entre el engrosamiento de la pared de vías aéreas pequeñas y la gravedad del asma, así como asociación inversa con el FEV₁.³² Además, el remodelado modifica la respuesta mecánica de la vía aérea, lo que aumenta la sensibilidad y el acortamiento del músculo liso frente a estímulos broncoconstrictores.³³

La hiperreactividad bronquial (HRB), considerada una característica cardinal del asma, también involucra de manera importante a la VAP. Aunque clásicamente se interpretó como un fenómeno predominantemente proximal, hoy se reconoce que la obstrucción distal contribuye de forma significativa a la respuesta exagerada frente a estímulos físicos, químicos o farmacológicos, sobre todo en asma grave y pacientes con limitación persistente del flujo aéreo.^{34,35} Las técnicas fisiológicas sensibles a la mecánica periférica, como la oscilometría de impulso (IOS), la oscilación forzada (FOT) y el lavado de gases inertes (MBW), han demostrado que la provocación bronquial puede inducir aumentos desproporcionados de R5, R5-R20, AX y alteraciones de Scond y Sacin, lo que refleja aumento de la resistencia periférica y heterogeneidad ventilatoria distal.^{36,37}

En este contexto, uno de los hallazgos clínicos más relevantes es la discordancia entre síntomas y espirometría convencional. Una proporción importante de pacientes con tos, disnea, opresión torácica o sibilancias recurrentes mantiene el $FEV_1 > 80\%$ del predicho y la relación FEV_1/FVC dentro de límites normales.³⁸ Esta aparente “normalidad funcional” refleja las limitaciones fisiológicas de la espirometría para detectar enfermedad distal temprana. Estudios que incorporan IOS, MBW y pletismografía demuestran que muchos de estos pacientes tienen aumento de R5-R20, elevación de Scond y Sacin, incremento de RV/TLC y alteraciones de reactancia compatibles con atrapamiento aéreo y disfunción bronquiolar importante.^{12,14-16,24,39} En pediatría, esta situación es especialmente importante debido a la limitada reproducibilidad espirométrica en niños pequeños y a la presencia frecuente de síntomas clínicamente importantes con el FEV_1 normal.

La relevancia clínica de la VAP ha dejado de considerarse una simple curiosidad fisiológica. El estudio ATLANTIS mostró que la disfunción distal es altamente prevalente incluso en asma leve y que los parámetros fisiológicos de VAP se asocian longitudinalmente con control clínico, exacerbaciones y riesgo futuro.²⁴ Acorde con lo anterior, estudios prospectivos han demostrado que pacientes con R5-R20 elevado o índices anormales de MBW tienen mayor probabilidad de asma no controlada según ACT o ACQ, independientemente del FEV_1 , la duración de la enfermedad o la dosis de corticosteroide inhalado.^{40,41} Estos hallazgos respaldan el concepto de la VAP como un “rasgo tratable”, potencialmente útil para la estratificación del riesgo y el seguimiento fisiológico.

La participación distal también parece tener una función importante en fenotipos clínicos específicos, en concreto el asma nocturna y la inducida por ejercicio. Durante el sueño, la reducción fisiológica del volumen pulmonar, el aumento del tono vagal y los cambios regionales de ventilación favorecen el cierre bronquial y la heterogeneidad ventilatoria, sobre todo en vías aéreas

previamente inflamadas o remodeladas.^{42,43} Estudios con monitorización funcional nocturna muestran mayor variabilidad del flujo espiratorio y mayor caída nocturna del flujo espiratorio máximo (PEF) en pacientes con marcadores de disfunción distal.⁴⁴ De forma similar, durante el ejercicio, la hiperventilación y la pérdida de calor y agua de la superficie bronquial generan cambios osmóticos capaces de inducir liberación de mediadores inflamatorios y broncoconstricción distal, fenómeno particularmente relevante en la VAP por su elevada superficie y limitada capacidad de acondicionamiento del aire inspirado.^{45,46}

Las exacerbaciones representan quizá la manifestación clínica más trascendental de la disfunción distal persistente. Más allá del deterioro sintomático agudo, las exacerbaciones se asocian con pérdida acelerada de la función pulmonar, mayor utilización de recursos sanitarios y aumento de la mortalidad.⁴⁷ Varios estudios longitudinales han identificado a la disfunción de la VAP como factor predictor independiente de exacerbaciones futuras. Pacientes con R5-R20 elevado tienen mayor riesgo de exacerbaciones moderadas y graves aun después de ajustarlo por FEV_1 , eosinofilia periférica y tratamiento de mantenimiento.⁴⁸ De manera consistente, análisis derivados de ATLANTIS demostraron que alteraciones en Scond y Sacin se asocian con mayor tasa de exacerbaciones y deterioro funcional progresivo durante el seguimiento.⁴⁹

En conjunto, estos hallazgos obligan a replantear la visión tradicional del asma centrada exclusivamente en la vía aérea proximal. La normalidad del FEV_1 no excluye enfermedad bronquiolar clínicamente relevante, y la persistencia de síntomas, atrapamiento aéreo o exacerbaciones recurrentes puede reflejar compromiso distal insuficientemente caracterizado. Desde esta perspectiva, la evaluación fisiológica de la VAP no solo amplía la comprensión mecánica del asma, sino que ofrece una oportunidad para mejorar la estratificación clínica y orientar estrategias terapéuticas más precisas.

Vía aérea pequeña en EPOC:

tratamiento aéreo y exacerbaciones

Factores predisponentes para el desarrollo de EPOC

Definir la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) supone, en sí, la fisiopatología que la caracteriza: un proceso inflamatorio crónico que altera estructural y funcionalmente las vías respiratorias y/o alveolos que ocasionan obstrucción persistente y por lo regular progresiva al flujo aéreo, además de síntomas respiratorios y/o exacerbaciones.⁵⁰

El modelo GETomics (Gene-Environment-Time Omics) recientemente adoptado por GOLD, reconoce que la expresión clínica de la EPOC depende de la interacción dinámica entre predisposición genética, exposiciones ambientales y el momento de la vida en que estas ocurren.⁵¹

La deficiencia de alfa-1 antitripsina secundaria a mutaciones en el gen SERPINA1 constituye el factor monogénico mejor caracterizado y se asocia particularmente con enfisema de inicio temprano; sin embargo, estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado más de 80 loci genéticos involucrados en el desarrollo pulmonar, la regulación inmunológica, el estrés oxidativo y la dependencia a la nicotina; que, en modelos de puntuación de riesgo poligénico (PRS), han demostrado aumentar la EPOC tres a cinco veces en los sujetos que se ubican en el decil más alto de las mutaciones acumuladas. En paralelo, múltiples exposiciones prenatales y de la infancia influyen en las trayectorias de crecimiento pulmonar y la susceptibilidad futura a EPOC.^{52,53} Las agresiones que inciden de manera directa en los periodos críticos de desarrollo del sistema res-

piratorio (intrauterino y primeros dos años de vida, hasta la adultez temprana) pueden ocasionar alteraciones permanentes en la estructura y función pulmonares.⁵²

Aunque el tabaquismo es el factor más reconocido y documentado, un tercio de los pacientes nunca han fumado.⁵¹ Factores como la desnutrición materna, el asma durante el embarazo, el tabaquismo materno y las infecciones respiratorias tempranas se han asociado con remodelado de la vía aérea y deterioro persistente de la función pulmonar.^{52,53} El tabaquismo gestacional induce modificaciones epigenéticas duraderas que aumentan la vulnerabilidad frente a exposiciones ambientales posteriores.^{52,53} Asimismo, el bajo peso al nacer, la restricción del crecimiento intrauterino y la prematuridad extrema se relacionan con desarrollo pulmonar anormal y mayor riesgo de EPOC en la adultez.^{52,53} Durante la infancia, la contaminación atmosférica, el tabaquismo pasivo, las infecciones virales (virus sincitial respiratorio, VSR) y las alteraciones del microbioma respiratorio continúan modulando el crecimiento pulmonar y favoreciendo la enfermedad respiratoria crónica.^{52,53} El asma infantil mal controlada acelera el deterioro del FEV1 mediante inflamación persistente, remodelado de la vía aérea e hiperreactividad bronquial, lo que favorece obstrucción fija al flujo aéreo.⁵³ Por otro lado, hoy se reconoce que la tuberculosis pulmonar es un factor de riesgo independiente para EPOC relacionada con tuberculosis (EPOC-TB), con un riesgo casi cuatro veces mayor de desarrollar EPOC en comparación con individuos sin antecedente de tuberculosis (25.7 vs. 8.3%).⁵⁴ Por último, la contribución de las partículas de combustión (biomasa y otros) continúa siendo importante en hasta el 40% de los hogares en México.⁵⁰

Fisiopatología de la EPOC, con énfasis en la vía aérea pequeña

El humo de tabaco y los contaminantes ambientales generan estrés oxidativo que activa vías inflamatorias como NF- κ B, JAK-STAT y receptores tipo NOD, inflamación neutrofílica y destrucción enfisematosa.⁵⁵ El humo de biomasa y los vapores de aceites de cocina (COF) contienen partículas ultrafinas PM2.5 y compuestos orgánicos volátiles capaces de activar IL-8, CYP1A1 y HIF-1 κ , lo que promueve la peroxidación lipídica, el daño oxidativo del ADN y la inflamación bronquial.⁵⁶ Mientras que los procesos infecciosos (como TbP) ocasionan daño parenquimatoso irreversible dependiendo de la gravedad y la respuesta del huésped.⁵⁷

La remodelación anormal de la matriz extracelular (MEC) desempeña una función central al principio de la enfermedad. La MEC pulmonar está compuesta por colágeno, fibras elásticas, proteoglicanos, fibronectina y otras proteínas que proporcionan soporte mecánico y mantienen la estructura pulmonar.⁵² Las inserciones alveolares radiales son parte de la MEC y nacen de los tabiques interalveolares que se conectan a las paredes de los bronquiolos terminales y proporcionan una tracción radial que mantiene abierta la VAP durante la espiración, por ello su integridad es fundamental para conservar el retroceso elástico pulmonar. Las fibras elásticas son el componente principal de estas estructuras y en EPOC se ha documentado fragmentación progresiva y recambio desorganizado en estas fibras.⁵³ (la **Figura 1** ilustra específicamente este proceso). A nivel molecular, este proceso se relaciona con una remodelación aberrante de la matriz extracelular. La elastina se degrada y fragmenta tempranamente, lo que genera un cambio estructural irreversible, ya que su regeneración es limitada después de la adolescencia; como compensación, las fibras de colágeno aumentan en cantidad, pero adquieren una disposición desorganizada con mayor cantidad de fibras inmaduras a expensas de las maduras. Estos intentos ineficaces de reparación y remodelado alteran profundamente las propiedades biomecánicas de la VAP.⁵³

Varias enzimas proteolíticas participan en este fenómeno, en especial las metaloproteinasas de matriz (MMP-2, MMP-7 y MMP-12) producidas por macrófagos alveolares, así como las elastasas derivadas de neutrófilos, las cuales degradan activamente el almacén elástico pulmonar.⁵³

Además, se han identificado productos circulantes derivados de la degradación de la matriz extracelular, como neoepítopos de colágeno tipo III, IV y VI (C3M, C4M, C4Ma3 y C6M), elevados incluso en pacientes con EPOC clínicamente estable.⁵²

Hoy se reconoce que la enfermedad inicia principalmente en la VAP, antes de que exista destrucción enfisematosa evidente, y la pérdida progresiva de las inserciones alveolares radiales es uno de los hallazgos patológicos que contribuyen de forma directa a la obstrucción persistente del flujo aéreo.⁵⁵

Estudios mediante microtomografía computarizada han demostrado que la disminución y pérdida de bronquiolos terminales puede identificarse incluso antes de que aparezca destrucción alveolar detectable. De hecho, los pacientes en etapas preclínicas de EPOC ya presentan una reducción de casi 35% en el número de bronquiolos terminales, una magnitud similar a la observada en etapas leves de la enfermedad.⁵³ Además, tanto los bronquiolos terminales como los transicionales muestran pérdida de inserciones alveolares aun en regiones con densidad alveolar aparentemente conservada, lo que sugiere que la lesión de la VAP precede al enfisema y puede desarrollarse de manera independiente.⁵³ En estadios avanzados de la enfermedad (GOLD 3-4) se ha documentado una pérdida superior a 50% de estas inserciones.⁵³

Estudios histopatológicos y de imagen han demostrado acumulación temprana de monocitos, macrófagos M1 y linfocitos CD4+ alrededor de los bronquiolos terminales desde etapas GOLD 1. La infiltración persistente de monocitos y macrófagos proinflamatorios genera un ciclo proinflamatorio mediado por PRMT7/RAP1A que perpetúa la lesión tisular y remodelación. Además, los monocitos circulantes muestran agotamiento funcional

con deterioro de la fagocitosis bacteriana y de la respuesta antimicrobiana, lo que favorece la colonización y las infecciones recurrentes.⁵³

Los cambios tempranos en el epitelio bronquial (pérdida de células ciliadas, hiperplasia de células basales y caliciformes, hipersecreción de moco, transición epitelio-mesenquimal y obstrucción luminal) y la acumulación de células inflamatorias generan fibrosis peribronquial, estrechamiento luminal, pérdida de soporte alveolar con aumento de la resistencia de la VAP, atrapamiento aéreo, cierre prematuro de las vías respiratorias, heterogeneidad de la ventilación e hiperinflación pulmonar.⁵³

En la EPOC clásica relacionada con tabaquismo predomina una respuesta inflamatoria tipo Th1/Th17 y neutrofílica. Los macrófagos alveolares activados y los neutrófilos producen TNF- α , IL-8, IL-17, GM-CSF y múltiples metaloproteinasas de matriz (MMP-2, MMP-9 y en especial MMP-12), así como elastasa neutrofílica. Los linfocitos CD8+ citotóxicos también participan directamente en la lesión epitelial y alveolar, mientras que las células Th17 e ILC3 producen IL-17, lo que promueve el reclutamiento neutrofílico, el remodelado bronquial y la resistencia a corticosteroides. El IFN- γ constituye un mediador central en este fenotipo, lo que favorece un microambiente proteolítico.⁵³

Un subgrupo de pacientes tiene un endotipo inflamatorio tipo Th2/eosinofílico, caracterizado por aumento de IL-4, IL-5 e IL-13. En este contexto, IL-5 favorece la supervivencia y activación eosinofílica, mientras IL-13 induce metaplasia mucosa e hipersecreción de moco, lo que contribuye a exacerbaciones, infecciones recurrentes y obstrucción persistente del flujo aéreo.⁵⁵

En el contexto de EPOC-TB, la disfunción de la vía aérea pequeña también constituye un mecanismo fisiopatológico central. En estos pacientes predominan el cierre prematuro de la vía aérea, el atrapamiento aéreo y la heterogeneidad ventilatoria, probablemente como consecuencia del daño inflamatorio y fibrótico residual posterior a la infección tuberculosa.⁵⁷

Por último, la EPOC también incluye un componente vascular temprano. Incluso en fumadores sin obstrucción manifiesta pueden observarse hipertrofia medial, engrosamiento arterial, pérdida de pequeños vasos y “poda vascular” en la tomografía. La vasoconstricción hipóxica y la remodelación vascular progresiva contribuyen posteriormente a hipertensión pulmonar y deterioro del intercambio gaseoso en etapas avanzadas.⁵²

En conjunto, la evidencia actual sugiere que la remodelación temprana de los bronquiolos terminales y de la matriz extracelular representa uno de los eventos iniciales más importantes en la fisiopatología de la EPOC, lo que precede incluso a la destrucción enfisematosa del parénquima pulmonar.

Efecto de la disfunción de la vía aérea pequeña en la EPOC

Siendo la EPOC una entidad heterogénea en fenotipos clínicos y endotipos fisiopatológicos, incluso entre pacientes con grados similares de obstrucción, diagnosticarla y clasificarla únicamente por espirometría es un intento burdo de simplificar su complejidad. El FEV1 refleja principalmente la función de las vías aéreas centrales y se han demostrado cambios patológicos tempranos en sujetos con factores de riesgo y/o síntomas que no cumplen aún con el criterio diagnóstico espirométrico convencional (relación FEV1/FVC post-broncodilatador < 0.7/LIN).^{52,55} Un ejemplo de ello es el patrón PRISm, definido por una relación FEV1/FVC $\geq$ 0.7 con FEV1 < 80% del pronosticado,⁵⁸ en el cual los pacientes presentan tasas de exacerbación similares a las observadas en la EPOC establecida, pese a un descenso funcional más lento.⁵⁹ De manera consistente, cohortes como SPIROMICS y COPDGene han demostrado que la presencia de enfermedad de la vía aérea pequeña (SAD) y/o enfisema en etapas subclínicas se asocia más a menudo con exacerbaciones, progresión acelerada de la enfermedad y deterioro más rápido del FEV1.⁵² Asimismo, BHATT y sus colaboradores⁶⁰ identificaron que hasta 15% de los sujetos sintomáticos con alteraciones tomográficas, pero sin obstrucción al flujo

aéreo, podrían reclasificarse como EPOC debido a su mayor mortalidad, mayor tasa de exacerbaciones y declive funcional acelerado. Estos hallazgos respaldan el concepto de que la disfunción de la VAP y el enfisema pueden preceder a la alteración espirométrica convencional y representar etapas tempranas de enfermedad clínicamente importante.

La elevación del óxido nítrico alveolar (CaNO) se ha asociado específicamente con inflamación y daño estructural de la vía aérea periférica, lo que se correlaciona con la progresión de la enfermedad.⁶¹ Asimismo, la oscilometría de impulso (FOT) ha demostrado detectar alteraciones funcionales en fumadores sin EPOC espirométrica y se correlaciona con atrapamiento aéreo e hiperinflación.⁵² La capnografía asistida por algoritmos de aprendizaje automático también ha mostrado utilidad potencial para identificar EPOC temprana y estratificar la enfermedad en sujetos sintomáticos con espirometría normal.^{62,63}

En el ámbito de la imagenología funcional, en el mapeo de respuesta paramétrica (PRM), las regiones de atrapamiento aéreo funcional (fSAD) se asocian con declive acelerado del FEV1 y progresión posterior hacia enfisema. La resonancia magnética con gases hiperpolarizados también ha evidenciado alteraciones heterogéneas de la microestructura alveolar en fumadores sin EPOC.⁶⁴ Por último, las alteraciones vasculares tempranas, en específico la “poda vascular”, se han asociado con menor FEV1, peor capacidad funcional, mayor índice BODE y declive funcional acelerado.⁵² Además, la intensidad del infiltrado inflamatorio en la adventicia de las arterias pulmonares se correlaciona de manera inversa con la relación FEV1/FVC,⁵² lo que refuerza la estrecha interacción entre inflamación vascular, enfermedad de la vía aérea pequeña y progresión de la EPOC.

Herramientas diagnósticas para evaluar la vía aérea pequeña

Limitaciones de la espirometría convencional

La espirometría mide volúmenes desplazables y flujos en un tiempo determinado durante una maniobra de

expiración forzada. Es la prueba de función pulmonar más estandarizada, utilizada y de referencia para el diagnóstico y la estadificación de las enfermedades obstructivas.^{65,66} Sin embargo, tiene limitaciones importantes para detectar la disfunción de la VAP.

Las variables más importantes que mide son la capacidad vital forzada (FVC), que es el máximo volumen de aire exhalado por la boca con el máximo esfuerzo después de una inspiración completa, expresado en litros, y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la exhalación (FEV1), que es la cantidad de aire espirado durante el primer segundo de la maniobra de FVC.^{65,66} El FEV1, el parámetro espirométrico más utilizado, refleja principalmente la función de las vías aéreas centrales y medianas.⁶⁷ Debido a la inmensa área de sección transversal de la VAP, es necesario que haya una gran afectación de la vía aérea pequeña para ocasionar cambios detectables en el FEV1.³ Esta baja sensibilidad explica por qué muchos pacientes con síntomas importantes y disfunción documentada de la VAP presentan FEV1 normal o mínimamente reducido.

La relación FEV1/FVC, utilizada para definir obstrucción (significa que el sujeto no expira una proporción de volumen adecuada respecto a su FVC durante el primer segundo de la espiración forzada), también tiene limitaciones. Un estudio en fumadores con función pulmonar preservada demostró que un subgrupo clínicamente sintomático puede presentar alteraciones respiratorias relevantes aun sin obstrucción espirométrica convencional.⁶⁸

Ante la insensibilidad de los parámetros espirométricos tradicionales se ha hablado mucho de los mesoflujos, en especial el flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC (FEF25-75, también llamado flujo mesoespiratorio máximo o MMEF) que ha sido propuesto como un marcador más temprano de disfunción de la VAP que el FEV1.⁶⁹ El FEF25-75 refleja el flujo durante la porción media de la espiración forzada, cuando las vías aéreas pequeñas contribuyen de manera más significativa a la resistencia total.⁷⁰

Algunos estudios han propuesto que un FEF25-75 <65% del predicho puede considerarse anormal,⁷¹ y otros han

encontrado que el FEF25-75 puede estar reducido en pacientes con FEV₁ normal y asociarse con síntomas persistentes, exacerbaciones frecuentes y disfunción de la VAP medida por IOS o MBW.^{72,73}

Sin embargo, el FEF25-75 tiene limitaciones importantes: alta variabilidad intrasujeto, dependencia del volumen pulmonar y rangos de normalidad amplios que reducen su especificidad,⁷⁴ por lo que muchos defienden que no aporta suficiente valor adicional para tomar decisiones clínicas.⁷⁵

Se han propuesto otros índices espirométricos combinados como (FEV3-FEV1)/FVC y FEV3/FEV6, FVC/SVC, así como mediciones del área bajo la curva de flujo de volumen de los pacientes. Sin embargo, no se ha podido demostrar un valor agregado contundente en estas mediciones para su implementación rutinaria.^{2,76,77}

Pletismografía corporal: RV, TLC y atrapamiento aéreo

La pletismografía corporal es la prueba de referencia para la medición de volúmenes pulmonares estáticos, en especial la capacidad residual funcional (FRC), el volumen residual (RV) y la capacidad pulmonar total (TLC), debido a su capacidad para medir compartimentos ventilados y regiones pobremente comunicadas, lo que permite detectar atrapamiento aéreo incluso en presencia de ventilación heterogénea importante.⁷⁸

El cociente RV/TLC constituye uno de los marcadores fisiológicos más robustos de atrapamiento aéreo y disfunción de VAP, ya que expresa la proporción del volumen pulmonar que permanece retenida tras una espiración máxima.^{78,79} Su aumento refleja cierre prematuro de vías aéreas distales, limitación espiratoria y vaciamiento pulmonar heterogéneo, fenómenos característicos de enfermedades obstructivas.^{79,80} La actualización ERS/ATS 2021 enfatiza que uno de los cambios fisiológicos más tempranos de la enfermedad obstructiva es precisamente el aumento de RV y RV/TLC secundario a cierre temprano de pequeñas vías aéreas y atrapamiento de gas distal. Asimismo, destaca que la elevación

progresiva de FRC/TLC e IC reducida reflejan hiperinsuflación dinámica y limitación mecánica al ejercicio.⁸⁰ Aunque hay un aumento fisiológico de RV/TLC con la edad por pérdida progresiva del retroceso elástico pulmonar,⁸¹ las elevaciones desproporcionadas sugieren hiperinsuflación y atrapamiento patológico. La interpretación integrada de RV, TLC y RV/TLC es particularmente útil cuando la espirometría muestra reducción de FVC, pues permite distinguir la restricción verdadera de seudorrestricción secundaria a atrapamiento aéreo.⁸⁰ El documento ERS/ATS señala que un patrón de FEV1 y FVC reducidos con razón FEV1/FVC preservada pueden corresponder a enfermedad obstructiva temprana con atrapamiento aéreo antes de que el cociente FEV1/FVC descienda por debajo del límite inferior de la normalidad.⁸⁰

Desde el punto de vista clínico, el atrapamiento aéreo medido por pletismografía se correlaciona con disnea, intolerancia al ejercicio y desenlaces adversos en enfermedad obstructiva.⁸² En asma, múltiples estudios han demostrado asociación entre aumento de RV/TLC, hiperreactividad bronquial y síntomas persistentes atribuibles a compromiso de la VAP.⁸³ Además, el estándar ERS/ATS 2021 subraya que las mediciones de RV, RV/TLC y FRC/TLC pueden aportar información complementaria en patrones espirométricos limítrofes o atípicos, en especial para enfermedad temprana de la vía aérea pequeña.⁸⁰

Oscilometría de impulso

La oscilometría de impulso (IOS) permite evaluar la mecánica respiratoria durante la respiración a volumen corriente, mediante la aplicación de oscilaciones de presión de pequeña amplitud sobre la vía aérea.⁸⁴ A diferencia de la espirometría convencional, que depende de maniobras forzadas y refleja sobre todo la función de la vía aérea central, la IOS analiza la impedancia respiratoria total (Zrs), y además integra la resistencia (Rrs) y la reactancia (Xrs) del sistema respiratorio. Esta característica le confiere mayor sensibilidad para detectar alteraciones fisiológicas tempranas de la VAP, en particular para pacientes con FEV₁ preservado.³⁹

La Rrs refleja oposición al flujo aéreo, mientras que la Xrs integra propiedades elásticas e inerciales del pulmón y la pared torácica.⁸⁵ Las frecuencias bajas (5Hz) penetran hacia regiones periféricas, por lo que representan la totalidad del sistema y son más sensibles a heterogeneidad ventilatoria y obstrucción distal, mientras que frecuencias más altas (20Hz) evalúan predominantemente la vía aérea proximal.⁸⁶

Los índices propuestos para evaluar la VAP por oscilometría son los siguientes: Rrs5-Rrs20 representa el gradiente de resistencia en la vía aérea pequeña. Un Rrs5-Rrs20 > 0.07 kPa/L/s podría significar enfermedad de la vía aérea pequeña, pero este valor no es uniforme en todas las edades, por lo que se considera anormal si rebasa el límite superior de la normalidad (LSN).² El X5 representa la distensibilidad total del sistema respiratorio, por lo que valores más negativos podrían relacionarse con pérdida del retroceso elástico pulmonar en enfermedades obstructivas.² El delta inspiratorio y espiratorio de X5 también ha sido propuesto —con un punto de corte > 0.28 kPa/L/s— para definir la alteración en la VAP, y se relaciona con disminución en el porcentaje del predicho FEV1, hiperinflación, atrapamiento aéreo, aumento de los síntomas y reducción de la tolerancia al ejercicio.²

Sin embargo, los estándares ERS 2020 enfatizan que estos índices no representan exclusivamente resistencia bronquiolar, sino fenómenos fisiológicos más complejos relacionados con heterogeneidad regional y propiedades viscoelásticas pulmonares.³⁹

Varios estudios han demostrado que pacientes con asma y FEV₁ normal pueden presentar aumento de R5-R20, reactancia más negativa e incremento de AX, lo que refleja atrapamiento aéreo y disfunción distal.¹² Asimismo, la alteración de los parámetros oscilométricos se asocia con peor control clínico, mayor riesgo de exacerbaciones y persistencia de síntomas independientemente de la espirometría convencional.²⁴ En EPOC, la IOS también se correlaciona bastante con disnea e hiperinflación, en algunos estudios por encima de la obtenida con FEV₁.⁸⁷

Los estándares técnicos ERS/ATS más recientes han reforzado la necesidad del control de calidad estricto, y recomiendan múltiples adquisiciones técnicamente aceptables durante la respiración estable, el soporte manual de mejillas y la evaluación cuidadosa de artefactos.³⁹ Además, se recomienda realizar la IOS antes de maniobras inspiratorias máximas, como espirometría o DLCO, por el efecto del aumento forzado del volumen pulmonar sobre la mecánica bronquial.⁸⁸

Aunque todavía existen limitaciones relacionadas con variabilidad entre los dispositivos y ausencia de valores universales de referencia, la IOS se ha consolidado como una herramienta complementaria particularmente útil para caracterizar la disfunción de VAP, identificar fenotipos fisiológicos y detectar alteraciones no evidentes mediante espirometría convencional.³⁹

Lavado de gases inertes

Como ya se comentó en secciones previas, la heterogeneidad en la ventilación es característica de la alteración en la VAP. Existen pruebas que evalúan la distribución de la concentración de un gas inerte o el tiempo de desnitrogenización de las vías respiratorias mediante la respiración (única o a múltiples respiraciones) realizada a volumen corriente. Entre estas herramientas, el lavado de nitrógeno por múltiples respiraciones (MBW) se ha convertido en el más estandarizado y estudiado. A diferencia de la espirometría, el MBW evalúa la distribución regional de la ventilación durante la respiración a volumen corriente mediante el análisis de la eliminación progresiva de nitrógeno al respirar una mezcla de oxígeno al 100%.¹⁴ Esto permite identificar la heterogeneidad ventilatoria distal incluso en etapas subclínicas de la enfermedad.

El MBW es una de las herramientas más sensibles para detectar alteraciones tempranas de la VAP, en específico para pacientes con síntomas persistentes y espirometría aparentemente conservada.^{14,89}

El principal parámetro derivado es el índice de aclaramiento pulmonar (LCI), definido como el número de

Trimbow®

primera triple terapia extrafina
en solución para **EPOC** y **Asma**^{1,2}

Una solución, diferente dosis
AEROSOL EN SOLUCIÓN¹

DOSIS MEDIA LIBERADA:
87/5/9 µg

DOSIS ALTA LIBERADA:
172/5/9 µg

NUEVA
dosis de
Trimbow®



◀ **Trimbow® 87/5/9 µg**
Trimbow® 172/5/9 µg ▶

No sustituir una concentración por otra
Beclometasona/Formoterol/
Glicopirronio

Posología:

para un control de síntomas diurnos y nocturnos

2 inhalaciones



2 veces al día¹

mejora la calidad de
vida de su paciente²



- **No necesita refrigeración.**¹
- **No congelar.**¹
- **Presentación con 120 dosis.**¹
- **No requiere ser agitado.**

Nube más lenta con partículas extrafinas

Tecnología Modulite® que provee más tiempo para la coordinación.¹

FORMULACIÓN EXTRAFINA Y SISTEMA MODULITE® PATENTADA POR  **Chiesi**



Referencias: 1. IPP Trimbow, Reg. No. 035M2018. 2. Corhay JL, Bonhomme O, Guiot J. Le médicament du mois Trimbow® ou triple association bronchodilatatrice et anti-inflammatoire en aérosol dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive [Trimbow® : twice-daily triple combination for the treatment of COPD]. *Rev Med Liege*. 2018 Sep;73(9):480-484. French.

Material exclusivo para el profesional de la salud.
Reg. No. 035M2018 SSA IV.
Aviso No. 2515142002C00944

recambios de FRC necesarios para reducir la concentración del gas trazador a 1/40 de su valor inicial.¹⁴ El LCI constituye un marcador global de heterogeneidad ventilatoria y ha demostrado mayor sensibilidad que la espirometría para detectar enfermedad obstructiva temprana.⁹⁰ Sin embargo, su valor principal radica en que puede complementarse con índices compartimentales derivados de la pendiente de fase III: Scond y Sacin.⁹¹

Scond refleja heterogeneidad ventilatoria en la zona conductora dependiente de convección y se relaciona con diferencias regionales en resistencia y vaciamiento pulmonar.⁹² Su elevación sugiere obstrucción heterogénea de las vías aéreas conductoras, como puede observarse en el asma asociada con inflamación de bronquiolos distales y acumulación intraluminal de moco.⁹³ Por su parte, Sacin evalúa la heterogeneidad ventilatoria acinar, donde predomina el transporte gaseoso por difusión molecular.⁹⁴ Un aumento de Sacin sugiere compromiso más distal, incluidos el remodelado bronquiolar y las alteraciones de la geometría acinar.^{91,94,95} La combinación de ambos índices permite distinguir varios patrones fisiopatológicos de compromiso de la VAP.⁹⁶

La interpretación contemporánea del MBW ha evolucionado tras los recientes esfuerzos de estandarización internacional. El consenso ERS/ATS de 2013 estableció criterios técnicos fundamentales para la adquisición e interpretación fisiológica.¹⁴ Posteriormente, la Global Lung Function Initiative (GLI) publicó en 2024 las primeras ecuaciones internacionales de referencia para LCI y FRC, derivadas de una cohorte multicéntrica de sujetos sanos entre 2 y 81 años.⁹⁷ Estas ecuaciones confirmaron la variación fisiológica del LCI con la edad y mejoraron la comparabilidad entre plataformas y gases trazadores.⁹⁷

En conjunto, el MBW proporciona una evaluación funcional altamente sensible de la VAP y permite caracterizar fenómenos fisiológicos invisibles para la espirometría convencional, en particular la heterogeneidad ventilatoria, el atrapamiento aéreo distal y el compromiso acinar temprano.¹⁴

Capnografía volumétrica

Es una prueba no invasiva, indolora, que se realiza a volumen corriente y es ampliamente utilizada en anestesiología y medicina crítica. Mide la concentración de dióxido de carbono (CO₂) durante la exhalación completa, arroja curvas que reflejan la dinámica de la ventilación pulmonar a diferentes volúmenes, similares a las que se obtienen con el lavado de gases inertes por respiración única. La evaluación de cada curva es operador dependiente, por lo que el análisis en tiempo real por algoritmos de aprendizaje automatizado e inteligencia artificial ha intentado estandarizar y mejorar la exactitud de la interpretación con resultados prometedores para la discriminación entre sujetos sanos, con asma y con EPOC.^{62,63}

Imagen funcional

La tomografía computarizada de ultra alta resolución (TACAR-U) con análisis cuantitativo proporciona la evaluación anatómica y funcional de la VAP. Las técnicas cuantitativas incluyen medición del grosor de la pared, cuantificación del enfisema, atrapamiento aéreo y mapeo de la respuesta paramétrica (PRM).⁹⁸ La presencia de bronquioloectasias, engrosamiento de la pared bronquiolar, obstrucción bronquiolar y patrón en mosaico son índices anatómicos de presencia de VAP.²

Otros índices tomográficos que se han estudiado son: el porcentaje de atrapamiento aéreo, que es la cantidad porcentual de voxels en el parénquima pulmonar con atenuación inferior -856 UH en la fase espiratoria; la relación de espiración a inspiración de la atenuación pulmonar media (E/I APM), que es la relación de la atenuación pulmonar media del histograma de densidad en los rastreos inspiratorios y espiratorios; y el porcentaje de voxels pulmonares con UH <-856 UH en la fase espiratoria.² Todos estos parámetros proporcionan estimaciones generales de la alteración de la VAP, en comparación con el novedoso PRM.⁵²

El PRM, desarrollado por Galbán y colaboradores, combina imágenes de TC en inspiración y espiración que

Si usted ha recetado Trimbow®

Dosis Media (87/5/9 µg) o

Dosis Alta (172/5/9 µg),

le compartimos esta **valiosa información**.



Ahora que **tenemos dos dosis** disponibles, queremos evitar que su paciente tenga contratiempos al solicitar **Trimbow®** en la farmacia.

Acorde a la **COFEPRIS**, le tenemos unas **sugerencias** para sus recetas médicas:



Agregue la dosis: **Trimbow® 87/5/9 mcg** o **Trimbow® 172/5/9 mcg** (evitar solo poner **Trimbow®**)



Si es posible, indicar el color del empaque: **rojo para dosis media** y **verde para dosis alta**.



Añadir una nota: **No sustituir una concentración por otra.**

Dr. Juan Carlos Serrano

Consultor médico de primer nivel, especialista en neumología y/o
Atención especializada. Agente agente de atención médica.
Cada receta médica emitida por el médico de la institución médica.

Consultor médico de primer nivel, especialista en neumología y/o
Atención especializada. Agente agente de atención médica.
Cada receta médica emitida por el médico de la institución médica.

Trimbow® 87/5/9 µg Beclometasona/Formoterol/Glicopirronio
DOSIS MEDIA

Trimbow® 172/5/9 µg Beclometasona/Formoterol/Glicopirronio
DOSIS ALTA

No sustituir por otra concentración

Consultor médico de primer nivel, especialista en neumología y/o
Atención especializada. Agente agente de atención médica.
Cada receta médica emitida por el médico de la institución médica.

Ejemplo de como deben venir los datos correctos en receta médica

se hacen coincidir espacialmente emparejando los voxels. Luego aplica umbrales de densidad y clasifica el parénquima pulmonar en normal, alteración en VAP (fSAD) o enfisema.⁹⁸ El parámetro PRMfSAD evidencia atrapamiento aéreo por obstrucción de la VAP sin presencia de enfisema.

En EPOC temprana se ha demostrado que las regiones de fSAD identificadas por PRM progresan después a enfisema, y la fSAD se asocia con una disminución acelerada del FEV1.⁹⁹ En asma, la PRM permite identificar subgrupos con endotipos y fenotipos distintos.¹⁰⁰

La resonancia magnética con gases hiperpolarizados, como helio-3 o xenón-129, es una técnica funcional que permite visualizar la distribución regional de la ventilación pulmonar con alta resolución espacial.^{101,102} Los parámetros que se han reportado son: porcentaje de defectos de ventilación, coeficiente de difusión aparente (ADC) y distribución regional del gas.¹⁰³ El ADC es una medida del desplazamiento molecular de la mezcla de gases en espacios aéreos dilatados y mal ventilados. Los valores elevados de ADC correlacionan con aumento en las dimensiones alveolares y concuerdan firmemente con evaluaciones histológicas de destrucción alveolar enfisematosa.⁵²

En asma, la RM con gases hiperpolarizados demuestra defectos de ventilación aun en pacientes con FEV₁ normal, y estos defectos se correlacionan con síntomas, hiperreactividad bronquial y respuesta al tratamiento.^{104,105}

En EPOC se han documentado distribuciones de ADC más heterogéneas en fumadores sin obstrucción que en controles sanos;⁵² también se ha utilizado para diferenciar patrones compatibles con enfisema de enfermedad de vía aérea pequeña.¹⁰³ Sin embargo, su disponibilidad limitada y alto costo restringen su uso a centros especializados.¹⁰²

Medición de óxido nítrico exhalado

La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), expresada en partes por billón y medida a 50 mL/s, refleja infla-

mación eosinofílica de la vía aérea central mediada por IL-4/IL-13 y activación de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), por lo que se correlaciona con inflamación tipo 2, respuesta a corticosteroides inhalados y riesgo de exacerbaciones en asma.^{106,107} Sin embargo, cuando se mide la fracción de óxido nítrico a múltiples flujos espiratorios es posible estimar el valor alveolar (CaNO), marcador que refleja producción distal de NO a nivel bronquiolar y alveolar.¹⁰⁸ En pacientes asmáticos, concentraciones elevadas de CaNO se han asociado con compromiso inflamatorio periférico, remodelado de la vía aérea pequeña, atrapamiento aéreo y peor control clínico, incluso en sujetos con FeNO normal.¹⁰⁸⁻¹¹¹ En EPOC, sobre todo en fenotipos con enfermedad de vía aérea pequeña, el CaNO se relaciona con inflamación distal persistente, alteraciones estructurales bronquiolares y limitación progresiva al flujo aéreo.¹⁰⁸ Varios estudios han demostrado que el aumento del CaNO se asocia con atrapamiento aéreo, hiperinflación y deterioro funcional, lo que sugiere que su medición podría complementar las pruebas funcionales tradicionales para identificar enfermedad temprana de la vía aérea pequeña y monitorizar actividad inflamatoria distal tanto en asma como en EPOC.¹⁰⁶⁻¹¹¹

Cuestionarios

Los cuestionarios dirigidos a evaluar alteraciones de la vía aérea pequeña han adquirido relevancia como herramientas complementarias para identificar compromiso distal; en particular para asma, el Small Airways Dysfunction Tool (SADT) fue desarrollado y validado para detectar disfunción de vía aérea pequeña mediante síntomas clínicos asociados con atrapamiento aéreo, limitación al ejercicio y control subóptimo de la enfermedad, mostrando correlación con parámetros funcionales y marcadores fisiológicos de afectación distal.^{112,113} Posteriormente, estudios derivados de la cohorte ATLANTIS demostraron que la combinación del SADT con variables clínicas y pruebas funcionales mejora la identificación de pacientes con compromiso de pequeñas vías aéreas.^{112,113} Sin embargo, la tropicalización y validación de estos cuestionarios al idioma español, en nuestro medio, es un tema pendiente de investigación.

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

Otras herramientas emergentes

El estudio de la VAP constantemente ofrece nuevas alternativas diagnósticas potenciales para identificar su deterioro temprano. La medición de compuestos volátiles exhalados (VOC) mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) o dispositivos eNose, permiten identificar perfiles capaces de diferenciar EPOC, asma y sujetos sanos, además de detectar exacerbaciones e infecciones virales.⁵² De manera complementaria, el análisis metabolómico del condensado de aire exhalado y el estudio de partículas exhaladas (PeXA) ofrecen información sobre inflamación distal, composición del surfactante y daño epitelial de la VAP.⁵² Por último, las técnicas broncoscópicas —como la endomicroscopia láser confocal basada en sonda (pCLE)— permiten evaluar de manera directa e in vivo alteraciones en la VAP y los alveolos como remodelado de elastina en la submucosa y alteración de los diámetros alveolares en enfisema, antes de que existan cambios funcionales clínicamente evidentes.⁵² Aunque ninguna de estas pruebas se ha difundido más allá de los laboratorios altamente especializados, es importante tenerlas en cuenta, pues sus resultados prometedores pueden llevarlas a estandarización y uso clínico en corto tiempo.

Integración de las herramientas diagnósticas

La evaluación óptima de la VAP requiere integrar varias herramientas, ya que ninguna de las pruebas ya comentadas la caracteriza de manera completa. Un enfoque práctico puede organizarse por niveles.

En un primer nivel de atención son accesibles los cuestionarios, la espirometría, la capnografía e incluso la medición de óxido nítrico. La disponibilidad de tomógrafos es variable en México, pero se pueden sumar esfuerzos con otros programas de detección respiratoria que utilicen estos recursos de imagen como los programas de detección oportuna de cáncer pulmonar.

En un segundo nivel, la oscilometría de impulso es una herramienta que debería encontrarse disponible para

especialistas que tratan afecciones respiratorias sin ser necesariamente neumólogos o fisiólogos (internistas, otorrinolaringólogos, médicos familiares, alergólogos), de igual manera la descripción de datos cualitativos de disfunción de VAP debe formar parte de los informes estandarizados de una TACAR.

En el tercer nivel, la pletismografía corporal, el lavado de gases inertes y los estudios de imagen funcional más avanzados deben permitir información anatómica y funcional más detallada.

La elección de herramientas debe considerar disponibilidad local, contexto clínico, objetivo de evaluación y necesidad de fenotipificación avanzada (ver **Figura 3**).

Implicaciones terapéuticas: la función de la formulación extrafina

La eficacia de los tratamientos inhalados depende de la capacidad del fármaco para alcanzar las regiones más distales y de su depósito pulmonar.^{52,53} Se han identificado factores inherentes a la partícula farmacológica, al paciente y a la técnica inhalatoria que afectan en mayor o menor medida el depósito pulmonar¹¹⁴ (ver **Figura 4**).

Entre las propiedades inherentes a las partículas, el tamaño —medido por el diámetro de masa media aerodinámica (MMAD)— es de las más importantes, pues se relaciona de manera directa con los mecanismos físicos que determinan el depósito de un fármaco en el tracto respiratorio¹¹⁵⁻¹¹⁹ (ver **Figura 5**):

- Las partículas con un MMAD >5 μm se depositan por impactación inercial en la orofaringe y las vías aéreas centrales, donde los cambios de dirección del flujo de aire son más pronunciados.
- Las partículas con un MMAD de 1 a 5 μm se depositan por sedimentación gravitacional en las vías aéreas medianas y pequeñas, con mayor deposición periférica a menor tamaño de partícula.

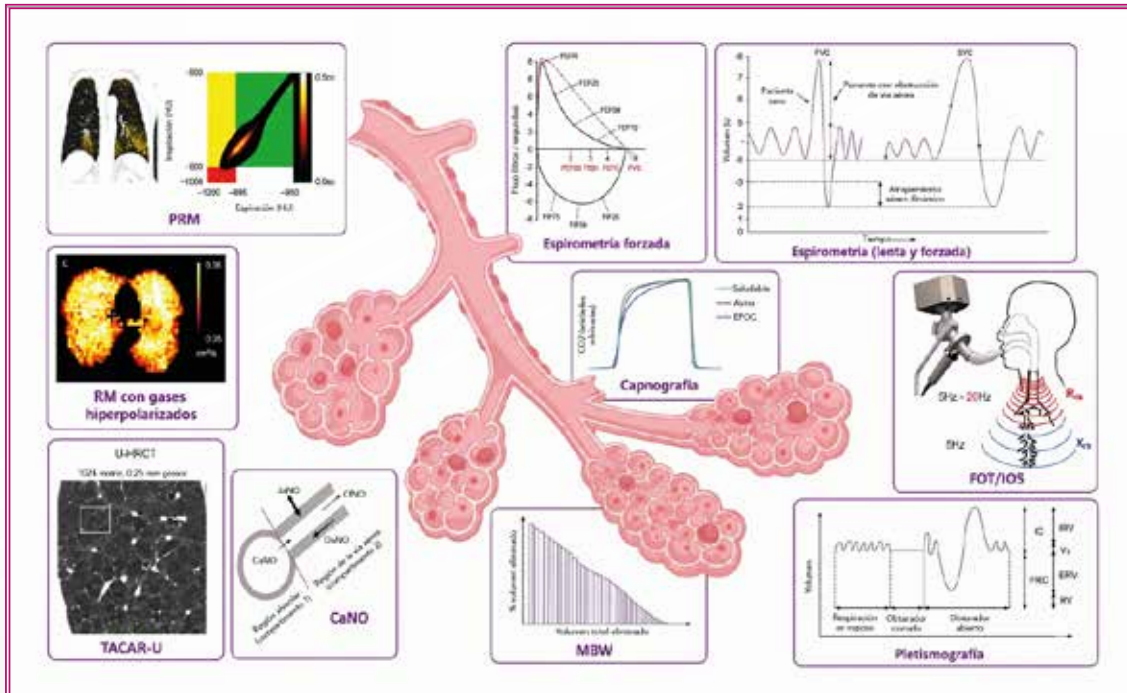


Figura 3. Herramientas diagnósticas para evaluar la VAP. Fuente: imagen desarrollada por los autores con información de este apartado y generada con IA.

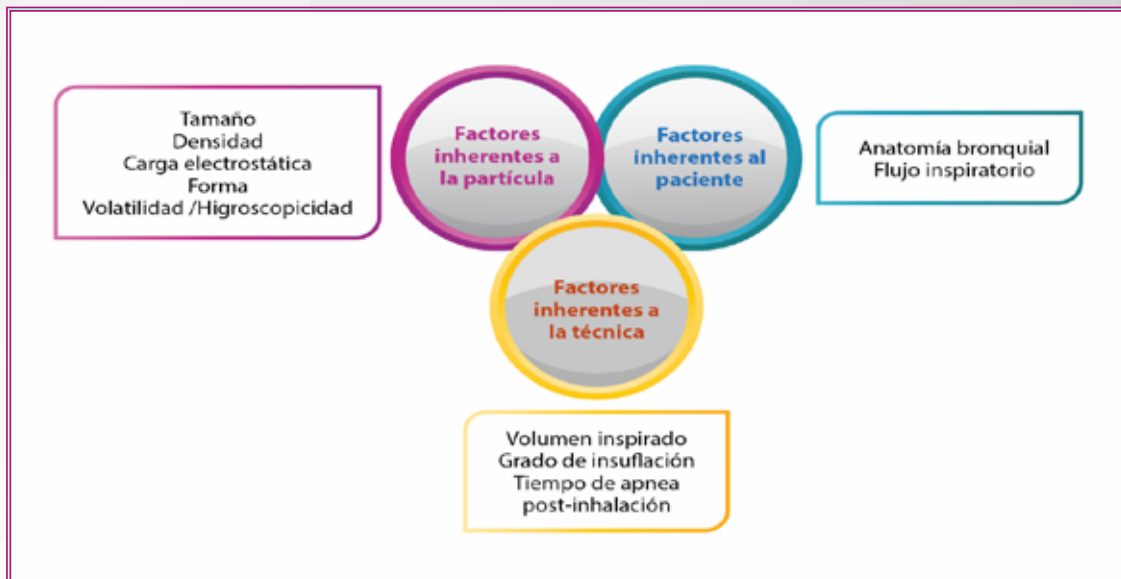


Figura 4. Factores que intervienen en el depósito pulmonar de fármacos inhalados. Imagen desarrollada por los autores con información de Kocks et al., 2023.¹¹³

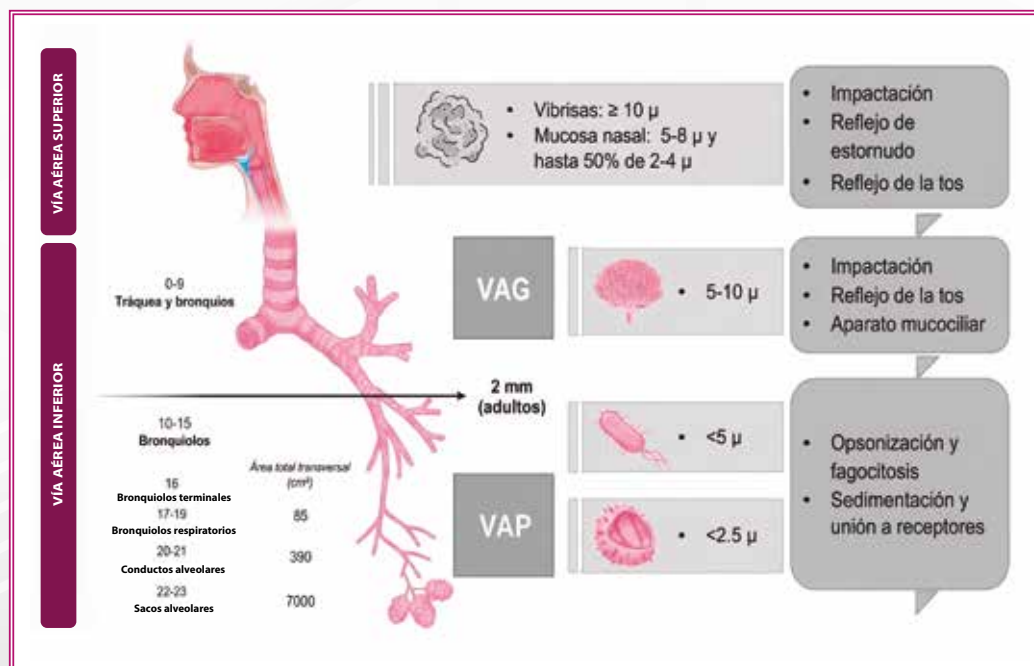


Figura 5. Mecanismos de efecto y depuración de partículas inhaladas según el diámetro de masa media aerodinámica (MMAD). Fuente: elaborada por los autores con Biorender e IA con base en información de Kocks et al., 2023,¹¹³ Heyder et al., 1986,¹¹⁵ Hinds, 1999,¹¹⁶ Stahlhofen et al., 1989,¹¹⁷ Heyder, 2004¹¹⁸ y Cheng, 2014.¹¹⁹

- Las partículas con un MMAD <1 μ m (submicrónicas) se depositan por difusión browniana en los alveolos, pero una fracción significativa es exhalada sin depositarse.

Las partículas con diámetro aerodinámico entre 1 y 3 μ m, sobre todo las formulaciones extrafinas (<2 μ m), permiten una deposición más homogénea en bronquiolos distales. En este contexto, la vía aérea pequeña ha emergido como un objetivo terapéutico fundamental, pues constituye uno de los principales sitios de inflamación y remodelado estructural tanto en el asma como en la EPOC. Varios estudios han demostrado que las terapias extrafinas mejoran la deposición pulmonar y periférica, lo que favorece un mayor control de la inflamación distal y el remodelado bronquial asociado con estrés oxidativo, transición epitelio-mesenquimatoso y fibrosis de la VAP.¹²⁰

En el asma, recientemente ha surgido una meta de tratamiento que va más allá de los criterios tradicionales

de control; la remisión clínica, que constituye un periodo con baja o nula actividad de la enfermedad (con datos concretos de control y función pulmonar optimizada y estable, sin exacerbaciones ni uso de esteroides sistémicos). La evidencia actual sugiere que la remisión clínica del asma es un objetivo de tratamiento ambicioso pero alcanzable para todos los pacientes, sin importar la gravedad de la enfermedad y la terapia actual.²³

En la EPOC, aunque el tratamiento farmacológico actual continúa centrado en el alivio sintomático y la reducción de exacerbaciones, el concepto de pre-EPOC y alteraciones tempranas en sujetos con factores de riesgo y síntomas cada vez descubre más la necesidad de tratamientos dirigidos de manera oportuna.⁵¹

El desarrollo de formulaciones extrafinas, en conjunto con mecanismos de administración más eficaces, ha representado un avance relevante en el manejo de la disfunción de la vía aérea pequeña que podría volver más tangibles los objetivos de remisión clínica y mo-

dificación de la enfermedad temprana tanto en asma como en EPOC. Los estudios que avalan su eficacia se resumen en la **Tabla 1**.

Implicaciones futuras en el tratamiento de la disfunción de la vía aérea pequeña

La nanotecnología es una de las áreas más prometedoras del desarrollo de fármacos inhalados. Estos sistemas utilizan nanopartículas, liposomas y micelas capaces de transportar fármacos inhalados hacia regiones periféricas del pulmón con mayor eficiencia que las formulaciones convencionales. Debido a su tamaño microscópico, estas partículas pueden atravesar el moco bronquial, alcanzar los bronquiolos terminales y mejorar la captación celular mediante mecanismos de endocitosis mediada por receptores. Además, pueden

proteger moléculas biológicas —como corticosteroides, ARN interferente, anticuerpos monoclonales o péptidos antiinflamatorios— frente a la degradación enzimática, lo que prolonga su permanencia pulmonar y favorece una liberación sostenida y localizada del fármaco. Modelos preclínicos han demostrado aumentos de hasta cinco a 10 veces en el depósito pulmonar.⁵⁵

No obstante, la aplicación clínica de estas tecnologías aún se encuentra en pañales, con dificultades para garantizar reproducibilidad y escalabilidad industrial en su manufactura, así como falta de evidencia en humanos sanos y enfermos.⁵⁵ Aun así, la integración futura de nanotecnología con inhaladores inteligentes, biomarcadores de precisión y terapias biológicas dirigidas podría transformar el manejo del asma y la EPOC hacia modelos verdaderamente personalizados y modificadores de enfermedad.

Tabla 1. Ensayos farmacológicos con terapia inhalada extrafina en asma y EPOC.

Ensayo	Fármacos / patología	Metodología	Resultados
TRIMARAN ¹²¹	BDP/FF/G vs. BDP/FF Asma mal controlada con ICS/LABA dosis media.	52 sem., fase 3, doble ciego.	Mejora en FEV ₁ 57 mL (95% CI 15–99; $p = 0.0080$) Reducción de 15% (RR 0.85, 95% CI 0.73–0.99; $p = 0.033$) en exacerbaciones graves.
TRIGGER ¹²¹	BDP/FF/G vs. BDP/FF BDP/FF/G vs. BDP/FF + TIO. Asma mal controlada con ICS/LABA dosis alta.	52 sem., fase 3, doble ciego.	Mejora en FEV ₁ 73 mL (95% CI 26–120; $p = 0.0025$) vs. doble terapia, 45 mL (95% CI 103–13; $p = 0.13$) vs. triple terapia abierta. Reducción de 12% (RR 0.88, 95% CI 0.75–1.03; $p = 0.11$) en exacerbaciones graves vs. doble terapia y de 7% (RR 1.07, 95% CI 0.88–1.30; $p = 0.50$) en exacerbaciones graves vs. triple terapia abierta.
BDP/F vs. BUD/F ¹²²	BDP/F extrafina vs. BUD/F convencional. Asma paso 3.	Cruzado, aleatorizado abierto, $n = 30$.	Sin diferencias significativas en control de asma y calidad de vida. Mejoría en ACT con uso de BDP/F extrafina en el subgrupo de pacientes con PRB con metacolina positivo.
FORWARD ¹²³	BDP/FF extrafino vs. FF. EPOC grave con exacerbaciones.	Aleatorizado, doble ciego, 48 sem.	Reducción de la tasa de exacerbaciones 0.72 [95% IC 0.62–0.84], $p < 0.001$). Prolongación del tiempo a la primera exacerbación. Mejoría de la puntuación en SGRQ. Incidencia de neumonía mayor en BDP/FF (3.8%) vs. FF (1.8%).

TRI-D ¹²⁴	BDP/FF/G DPI vs. pMDI. EPOC	Tres brazos, cruzado, 4 sem.; BDP/FF/G DPI, pMDI y BDP/FF; $n = 366$.	No inferioridad de DPI con respecto a pMDI en FEV_1 . Ambos superiores a BDP/FF solo.
MASCOT ¹²⁵	BDP/FF/G EPOC con disfunción de VAP.	Prospectivo, observacional, 4 sem. Vida real.	Mejoría en parámetros espirométricos y oscilométricos.
TRIBUTE ¹²⁶	BDP/FF/G vs. IND/G EPOC grave/muy grave ≥ 1 exacerbación.	52 sem., doble ciego, doble simulación; $n = 1532$.	Triple extrafina, redujo las exacerbaciones moderadas-graves (RR 0.848), sin aumento de neumonía; eventos adversos similares.
TRINITY ¹²⁷	BDP/FF/GB vs. tiotropio vs. triple abierta. EPOC sintomática, FEV_1 $<50\%$, ≥ 1 exacerbación.	52 sem., doble ciego, paralelo; $n = 2691$.	Triple extrafina, redujo las exacerbaciones vs. tiotropio solo (RR 0.80) y mejoró FEV_1 pre-dosis (+0.061 L).

Glosario

ADC: Coeficiente de difusión aparente (en resonancia magnética hiperpolarizada).

CaNO: Óxido nítrico alveolar.

EELV: Volumen pulmonar al final de la espiración.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la maniobra de FVC (en espirometría forzada).

FOT: Técnica de oscilación forzada.

FRC: Capacidad residual funcional.

FVC: Capacidad vital forzada (en espirometría forzada)

GLI: Global Lung Initiative.

GWAS: Estudios de asociación del genoma completo.

HRB: Hiperreactividad bronquial.

IC: Capacidad inspiratoria.

IOS: Oscilometría de impulso.

LCI: Índice de aclaramiento pulmonar (en lavado de gases inertes).

MBW: Lavado de gases inertes.

MMEF: Flujo mesoespiratorio máximo.

PEF: Pico espiratorio flujo.

PRISm: Espirometría alterada con relación conservada.

PRM: Mapeo de respuesta paramétrica (en tomografía de alta resolución).

PRS: Puntuación de riesgo poligénico.

RV: Volumen residual.

Rrs: Resistencia respiratoria (en oscilometría de impulso).

R5Hz: Resistencia a 5 hertz de oscilación (en oscilometría de impulso).

R20Hz: Resistencia a 20 Hz de oscilación (en oscilometría de impulso).

TACAR: Tomografía computarizada de alta resolución.

TLC: Capacidad pulmonar total.

VAP: Vía aérea pequeña.

Xrs: Reactancia respiratoria (en oscilometría de impulso).

Zrs: Impedancia respiratoria (en oscilometría de impulso).

Fuentes consultadas

1. Levitzky MG, ed. "Function and Structure of the Respiratory System", en: *Pulmonary Physiology*, McGraw-Hill Education eBooks; 2018: pp. 1-11.
2. Gochicoa-Rangel L, et al. Vía aérea pequeña: de la definición al tratamiento. *Rev Alerg Mex.* 2023;70(1):22-37.
3. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol.* 1967;22(3):395-401. doi.org/10.1152/jappl.1967.22.3.395
4. Hogg JC, Paré PD, Hackett TL. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Rev.* 2017;97(2):529-552. doi:10.1152/physrev.00025.2015
5. Weibel ER. *Morphometry of the human lung*. Berlin: Springer-Verlag; 1963. doi:10.1007/978-3-642-87553-3.
6. Ochs M. "Functional Design of the Human Lung for Gas Exchange". En: Grippi MA, editor. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 6a. ed. London, OH: McGraw Hill Higher Education; 2023. p. 22-64.
7. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med.* 1968;278(25):1355-1360. doi: 10.1056/NEJM196806202782501
8. Pisi R, Aiello M, Frizzelli A, Feci D, Aredano I, Manari G, et al. Detection of small airway dysfunction in asthmatic patients by spirometry and impulse oscillometry system. *Respiration* 2023;102(7):487-494. doi:10.1159/000531205
9. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol.* 1970;28(5):596-608. doi: 10.1152/jappl.1970.28.5.596
10. Rosenberg E. The elasticity of mammalian lungs: an historic perspective. *Chest.* 1988;93(3):632-637. doi:10.1378/chest.93.3.632
11. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2011;365(17):1567-1575. doi:10.1056/NEJMoa1106955
12. Li LY, Yan TS, Yang J, et al. Impulse oscillometry for detection of small airway dysfunction in subjects with chronic respiratory symptoms and preserved pulmonary function. *Respir Res.* 2021;22:68. doi:10.1186/s12931-021-01662-7
13. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, et al. Nonreversible conductive airway ventilation heterogeneity in mild asthma. *J Appl Physiol.* 2003;94(4):1380-6. doi: 10.1152/japplphysiol.00588.2002
14. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests. *Eur Respir J.* 2013;41(3):507-522. doi:10.1183/09031936.00069712
15. Kjellberg S, Houlitz BK, Zetterström O, Robinson PD, Gustafsson PM. Clinical characteristics of adult asthma associated with small airway dysfunction. *Respir Med.* 2016;117:92-102. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.028
16. Prisk GK, Verbanck S. Assessing the calculation of conductive and acinar ventilatory heterogeneity indices Scnd and Sacin from multiple-breath washout data. *J Appl Physiol.* 2023;134(4):879-886. doi:10.1152/japplphysiol.00423.2022
17. Leblanc P, Ruff F, Milic-Emili J. Effects of age and body position on "airway closure" in man. *J Appl Physiol.* 1970;28(4):448-51. doi: 10.1152/jappl.1970.28.4.448
18. Anthonisen NR, Danson J, Robertson PC, et al. Airway closure as a function of age. *Respir Physiol.* 1969;8(1):58-65. doi: 10.1016/0034-5687(69)90044-9
19. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):770-7. doi: 10.1164ajrcm.164.5.2012122
20. Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J.* 2012;40(2):322-9. doi: 10.1183/09031936.00157711
21. Fortis S, Comellas AP, Kim V, Casaburi R, Hokanson JE, Crapo JD, et al. Low FVC/TLC in preserved ratio impaired spirometry is associated with features of and progression to obstructive lung disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):5169. doi:10.1038/s41598-020-61932-0
22. Dharmage SC, Bui DS, Walters EH, Lowe AJ, Thompson B, Bowatte G, et al. Lifetime spirometry patterns of obstruction and restriction, and their risk factors and outcomes: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2023;11(3):273-282. doi:10.1016/S2213-2600(22)00364-2
23. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Fontana, WI: GINA; 2026. Disponible en: <https://ginasthma.org/2026-gina-strategy-report/>
24. Kraft M, Richardson M, Hallmark B, Billheimer D, van den Berge M, Fabbri LM, et al. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(7):661-668. doi:10.1016/S2213-2600(21)00536-1
25. Hopp RJ, Wilson MC, Pasha MA. Small airway disease in pediatric asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;128(2):121-126 doi:10.1016/j.anai.2021.10.017
26. 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(1):44-51. doi:10.1016/S0091-6749(97)70193-3
27. 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(2):405-410. doi:10.1164/ajrccm.147.2.405
28. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med.* 2002;346(22):1699-1705. doi:10.1056/NEJMoa012705
29. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science.* 1998;282(5397):2258-2261. doi:10.1126/science.282.5397.2258
30. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet.* 1989;1(8637):520-524. doi:10.1016/S0140-6736(89)90067-6
31. James AL, Paré PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(1):242-246. doi:10.1164/ajrccm.139.1.242

32. Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Nakano Y, Mishima M, Minakuchi M, et al. Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography. Relation to clinical indices. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1518-1523. doi:10.1164/ajrccm.162.4.9909044
33. Lambert RK, Wiggs BR, Kuwano K, Hogg JC, Paré PD. Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J Appl Physiol* (1985). 1993;74(6):2771-2781. doi:10.1152/jappl.1993.74.6.2771
34. Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(3):551-559. doi:10.1016/j.jaci.2006.07.012
35. Kaminsky DA, Irvin CG, Lundblad L, Moriya HT, Bates JH. Oscillation mechanics of the human lung periphery in asthma. *J Appl Physiol* (1985). 2004;97(5):1849-1858. doi:10.1152/japplphysiol.00300.2004
36. Lipworth BJ, Jabbal S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? *Respir Med*. 2018;139:106-109. doi:10.1016/j.rmed.2018.05.004
37. Verbanck S, Schuermans D, Vincken W, Van Muylem A, Paiva M, Noppen M. Inflammation and airway function in the lung periphery of patients with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):611-616. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.053
38. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, Ross K, Bhakta NR, Cardet JC, et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):302-313. doi:10.1164/rccm.201602-0419OC
39. King GG, Bates J, Berger KI, Calverley P, de Melo PL, Dellacà RL, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1900753. doi:10.1183/13993003.00753-2019
40. Galant SP, Cottini M, Berti A, Comberiati P, Lombardi C, Menzella F, et al. Small airway dysfunction is an independent exacerbation risk biomarker in the mild, well-controlled patient with asthma: a frequently unrecognized high-risk phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(10):2686-2691.e2. doi:10.1016/j.jaip.2025.07.002
41. Scichilone N, Crimi C, Campisi R, Benfante A, Furnari ML, Paternò A, et al. Residual dyspnea may predict small airways dysfunction and poor responsiveness to single-inhaler triple therapy in asthmatic patients. *J Asthma Allergy*. 2022;15:1453-1464. doi:10.2147/JAA.S381953
42. Turner-Warwick M. Epidemiology of nocturnal asthma. *Am J Med*. 1988;85(1B):6-8. doi:10.1016/0002-9343(88)90231-8
43. Kraft M, Martin RJ, Wilson S, Djukanović R, Holgate ST. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):228-234. doi:10.1164/ajrccm.159.1.9804033
44. Hetzel MR, Clark TJ. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax*. 1980;35(10):732-738. doi:10.1136/thx.35.10.732
45. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is... *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):453-459. doi:10.1067/mai.2000.109822
46. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med*. 1994;330(19):1362-1367. doi:10.1056/NEJM199405123301907
47. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):59-99. doi:10.1164/rccm.200801-060ST
48. Dal Negro RW. Impulse oscillometry, small airways disease, and extra-fine formulations in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: windows for new opportunities. *Ther Clin Risk Manag*. 2022;18:1023-1036. doi:10.2147/TCRM.S369876
49. Kole TM, Angelini E, Criner GJ, Postma DS, van den Berge M, 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*. 2022;10(10):951-963. doi:10.1016/S2213-2600(22)00185-0
50. Vázquez-García JC, Hernández-Zenteno R de J, Arroyo-Hernández M, Elizondo-Ríos A, Casillas-Suárez C, Cortés-Telles A, et al. Guía de práctica clínica mexicana de EPOC 2025. *Neumol Cir Torax* [Internet]. 2025;84(S1):S8-106. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35366/119442>
51. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2026 Report [Internet]. Fontana, WI: GOLD; 2026 [citado el 15 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://goldcopd.org/>
52. Morelli T, Geeves ME, Mohammed A, Spalluto CM, Ackland J, Freeman A, et al. Beyond spirometry: understanding COPD origins to support a new diagnostic approach. *ERJ Open Res* [Internet]. 2026;12(2):00885-2025. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00885-2025>
53. Fujino N, Saito T, Yamada M, Sugiura H. Genetic susceptibility, terminal bronchiole pathology, and inflammation: An integrated mechanisms of the pathogenic process in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig* [Internet]. 2026;64(3):101420. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2026.101420>
54. Sheng ZK, Cao WL, Chu HL, Le YQ, Wu JF, Zhang Y, et al. Airflow obstruction in post-tuberculosis lung disease: A 5-year prospective cohort study. *Biomed Environ Sci* [Internet]. 2026;39(2):146-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3967/bes2025.121>
55. Afreen S, Waters M, Eapen MS, Lu W, Hassan MI, Sohal SS. Advances in biologic therapies for COPD: precision medicine approaches and implications for small-airway disease. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2026;1-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17476348.2026.2644609>
56. Wang W, Cong S, Qi S, Fan J, Song X, Luo Q, et al. Gender-specific association between household cooking oil fumes exposure and small airway dysfunction in China: a national cross-sectional study. *Environ Pollut* [Internet]. 2026;398(128094):128094. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2026.128094>
57. Sehgal IS, Dhooria S, Muthu V, Salzer HJF, Agarwal R. Burden, clinical features, and outcomes of post-tuberculosis chronic obstructive lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2024;30(2):156-66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000001026>
58. Wan ES. The clinical spectrum of PRISm. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206: 524-525.
59. Yoon SM, Jin KN, Lee HJ, et al. Acute exacerbation and longitudinal lung function change of preserved ratio impaired spirometry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024; 19: 519-529.
60. Bhatt SP, Abadi E, Anzueto A, et al. A multidimensional diagnostic approach for chronic obstructive pulmonary disease. *Jama* 2025; 333: 2164-2175.
61. Almstrand A-C, Ljungström E, Lausmaa J, et al. Airway monitoring by collection and mass spectrometric analysis of exhaled particles. *Anal Chem* 2009; 81: 662-668.
62. Talker L, Dogan C, Neville D, Lim RH, Broomfield H, Lambert G, et al. Diagnosis and severity assessment of COPD using a novel fast-response capnometer and interpretable machine learning. *COPD* [Internet]. 2024;21(1):2321379. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/15412555.2024.2321379>
63. Mou X, Wang P, Sun J, Chen X, Du L, Zhan Q, et al. A novel approach for the detection and severity grading of chronic Obstructive Pulmonary Disease based on transformed volumetric capnography. *Bioengineering (Basel)* [Internet]. 2024;11(6):530. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/bioengineering11060530>
64. Im Y, Lee K, Lee SM, et al. Causal inference analysis of the radiologic progression in the chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep* 2024; 14: 17838.

65. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805
66. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019;200(8):e70-88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
67. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. Interpretation of pulmonary function tests: a practical guide. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.
68. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1811-1821. doi:10.1056/NEJMoa1505971
69. McFadden ER Jr, Linden DA. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. A spirographic manifestation of small airway disease. *Am J Med*. 1972;52(6):725-737. doi:10.1016/0002-9343(72)90078-2
70. Mead J. Analysis of the configuration of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol*. 1978;44(2):156-165. doi:10.1152/jappl.1978.44.2.156
71. Ciprandi G, Capasso M, Tosca M, Salpietro C, Salpietro A, Marseglia GL. A forced expiratory flow at 25-75% value <65% of predicted should be considered abnormal: a real-world, cross-sectional study. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(1):e5-e8. doi:10.2500/aap.2012.33.3502
72. Simon MR, Chinchilli VM, Phillips BR, Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Szefer SJ, et al. Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FEV1/forced vital capacity ratio in relation to clinical and physiological parameters in asthmatic children with normal FEV1 values. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):527-534. doi:10.1016/j.jaci.2010.05.016
73. Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A, Vizzaccaro A, Tosca MA. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on bronchial hyperreactivity. *Allergy*. 2008;63(1):35-39. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60833-2.
74. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-968. doi:10.1183/09031936.05.00035205
75. Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Measurement of FEF25-75% and FEF75% does not contribute to clinical decision making. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1051-1058. doi:10.1183/09031936.00128113
76. Paterson F, On JY, Ahmed D, Poto R, Bhattacharjee A, Greig R, et al. Real-life evaluation of novel forced expiratory ratios with asthma exacerbations and symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2025;135(6):663-667.e1. doi:10.1016/j.anai.2025.08.015.
77. Ioachimescu OC, Stoller JK. Assessing small airway disease in GLI versus NHANES III based spirometry using area under the expiratory flow-volume curve. *BMJ Open Respir Res* [Internet]. 2019;6(1):e000511. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000511>
78. Bhakta NR, McGowan A, Ramsey KA, Borg B, Kivastik J, Knight SL, et al. European Respiratory Society/American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update. *Eur Respir J*. 2023;62(1):2201519. doi:10.1183/13993003.01519-2022
79. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD*. 2007;4(3):225-236. doi:10.1080/15412550701480455
80. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller M, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499. doi:10.1183/13993003.01499-2021
81. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. doi:10.1183/09031936.00080312
82. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):591-597. doi:10.1164/rccm.200407-867OC
83. Sposato B, Scalese M, Migliorini MG, Ricci A, Begliomini E, Tizzano L, et al. Small airway impairment and bronchial hyperresponsiveness in asthma onset. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(3):242-251. doi:10.4168/air.2014.6.3.242
84. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF Jr. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol*. 1956;8(6):587-594. doi:10.1152/jappl.1956.8.6.587
85. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003;22(6):1026-1041. doi:10.1183/09031936.03.00089403
86. Landser FJ, Nagels J, Demedts M, Billiet L, Van de Woestijne KP. A new method to determine frequency characteristics of the respiratory system. *J Appl Physiol*. 1976;41(1):101-106. doi:10.1152/jappl.1976.41.1.101
87. Lipworth BJ, Jabbal S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? *Respir Med*. 2018;139:106-109. doi:10.1016/j.rmed.2018.05.004
88. Farré R, Gavela E, Rotger M, Ferrer M, Roca J, Navajas D. Noninvasive assessment of respiratory resistance in severe chronic respiratory patients with nasal CPAP. *Eur Respir J*. 2000;15(2):314-319. doi:10.1034/j.1399-3003.2000.15b16.x
89. Fowler WS. Lung function studies. II. The respiratory dead space. *Am J Physiol*. 1948;154(3):405-416. doi:10.1152/ajplegacy.1948.154.3.405
90. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(2):135-140. doi:10.1136/thx.2007.082628
91. Verbanck S, Schuermans D, Noël C, Paiva M, Vincken W. Evidence of acinar airway involvement in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1545-1550. doi: 10.1164/ajrccm.159.5.9809017
92. Verbanck S, Paiva M. Model simulations of gas mixing and ventilation distribution in the human lung. *J Appl Physiol*. 1990;69(6):2269-2279. doi:10.1152/jappl.1990.69.6.2269
93. Verbanck S, Schuermans D, Van Muylem A, Noppen M, Paiva M, Vincken W. Ventilation distribution during histamine provocation. *J Appl Physiol*. 1997;83(6):1907-1916. doi:10.1152/jappl.1997.83.6.1907
94. Paiva M, Engel LA. Model analysis of gas distribution within human lung acinus. *J Appl Physiol*. 1984;56(2):418-425. doi:10.1152/jappl.1984.56.2.418
95. Kole TM, Angelini E, Criner GJ, Postma DS, van den Berge M, 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*. 2022;10(10):951-963. doi:10.1016/S2213-2600(22)00185-0
96. Verbanck S, Thompson BR, Schuermans D, Kalsi H, Biddiscombe M, Stuart-Andrews C, et al. Ventilation heterogeneity in the acinar and conductive zones of the normal ageing lung. *Thorax*. 2012;67(9):789-795. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201484
97. Ramsey KA, Stanojevic S, Chavez L, Johnson N, Bowerman C, Hall GL, et al. Global Lung Function Initiative reference values for multiple breath washout indices. *Eur Respir J*. 2024;64(3):2400524. doi:10.1183/13993003.00524-2024
98. Galban CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai KA, Meyer CR, Johnson TD, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med*. 2012;18(11):1711-1715. doi:10.1038/nm.2971

99. Bhatt SP, Soler X, Wang X, Murray S, Anzueto AR, Beaty TH, et al. Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(2):178-184. doi:10.1164/rccm.201511-2219OC
100. Choi S, Hoffman EA, Wenzel SE, Tawhai MH, Yin Y, Castro M, et al. Quantitative computed tomographic imaging-based clustering differentiates asthmatic subgroups with distinctive clinical phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):690-700. doi:10.1016/j.jaci.2016.11.053
101. Albert MS, Cates GD, Driehuys B, Happer W, Saam B, Springer CS Jr, et al. Biological magnetic resonance imaging using laser-polarized ^{129}Xe . *Nature*. 1994;370(6486):199-201. doi:10.1038/370199a0
102. Mugler JP 3rd, Altes TA. Hyperpolarized ^{129}Xe MRI of the human lung. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(2):313-331. doi:10.1002/jmri.23844
103. Kirby M, Svenningsen S, Owringi A, Wheatley A, Coxson HO, Patterson NA, et al. Hyperpolarized ^3He and ^{129}Xe MR imaging in healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Radiology*. 2012;265(2):600-610. doi:10.1148/radiol.12120485
104. Svenningsen S, Kirby M, Starr D, Leary D, Wheatley A, Maksym GN, et al. Hyperpolarized ^3He and ^{129}Xe MRI: differences in asthma before bronchodilation. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38(6):1521-1530. doi:10.1002/jmri.24111
105. Svenningsen S, Nair P, Guo F, McCormack DG, Parraga G. Is ventilation heterogeneity related to asthma control? *Eur Respir J*. 2016;48(2):370-379. doi:10.1183/13993003.00393-2016
106. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602-15. FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602-615. doi:10.1164/rccm.9120-11ST.
107. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Caramori M, Chapman KR, Gutierrez C, et al. Exhaled nitric oxide and bronchial reactivity during and after inhaled beclomethasone in mild asthma. *J Asthma*. 1998;35(6):473-9.
108. Zeng G, Xu J, Zeng H, Wang C, Chen L, Yu H. Differential clinical significance of FENO200 and CANO in asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and asthma-COPD overlap (ACO). *J Asthma Allergy*. 2024;17:1151-1161.
109. Gao F, Lei J, Zhu H, Zhao L, et al. Small airway dysfunction links asthma exacerbations with asthma control and health-related quality of life. *Respir Res*. 2024;25:306.
110. Zhang L, Fu Z, Deng H, Xie Q, Wu W, et al. Identification and treatment of persistent small airway dysfunction in paediatric patients with asthma: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2024;24:94.
111. Carpagnano GE, Portacci A, Dragonieri S, Montagnolo F, Iorillo I, Lulaj E, et al. Managing small airway disease in patients with severe asthma: transitioning from the "silent zone" to achieving "quiet asthma". *J Clin Med*. 2024;13(8):2320.
112. 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 Qual Life Outcomes*. 2014;12:155.
113. Kocks JWH, van der Molen T, Voorham J, Baldi S, van den Berge M, Brightling C, et al. Development of a tool to detect small airways dysfunction in asthma clinical practice. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2200558.
114. Fernández Tena A, Casan Clarà P. Depósito pulmonar de partículas inhaladas. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2012;48(7):240-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2012.02.003>
115. Heyder J, Gebhart J, Rudolf G, et al. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005-15 μm . *J Aerosol Sci*. 1986;17(5):811-25. doi: 10.1016/0021-8502(86)90035-2
116. Hinds WC. Aerosol technology: properties, behavior, and measurement of airborne particles. New York: Wiley-Interscience; 1999.
117. Stahlhofen W, Rudolf G, James AC. Intercomparison of experimental regional aerosol deposition data. *J Aerosol Med* [Internet]. 1989; 2(3):285-308. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/jam.1989.2.285>
118. Heyder J. Deposition of inhaled particles in the human respiratory tract and consequences for regional targeting in respiratory drug delivery. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2004;1(4):315-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200409-046TA>
119. Cheng YS. Mechanisms of pharmaceutical aerosol deposition in the respiratory tract. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(3):630-40. doi: 10.1208/s12249-014-0092-0
120. Lavorini F, Pedersen S, Usmani OS. Dilemmas, confusion, and misconceptions related to small airways directed therapy. *Chest*. 2017;151(6):1345-1355. doi:10.1016/j.chest.2016.10.033
121. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10210):1737-1749.
122. Lee SP, Lee SM, Kang S-Y. Comparison of extrafine and non-extrafine inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists as maintenance and reliever therapy in asthma: a randomized open-label crossover trial. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2025;40(3):491-501. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2024.393>
123. Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J, Paggiaro PL, Jones PW, Bonnet-Gonod F, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir Med* [Internet]. 2014;108(8):1153-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.05.013>
124. Beeh K-M, Kuna P, Corradi M, Viaud I, Guasconi A, Georges G. Comparison of dry-powder inhaler and pressurized metered-dose inhaler formulations of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium in patients with COPD: The TRI-D randomized controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2021;16:79-89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S291030>
125. Gogali A, Kostikas K, Kyriakopoulos C, Potonos D, Porpodis K, Tsiouprou I, et al. Managing Small airways dysfunction in COPD patients in real life under fixed triple combination of beclomethasone/formoterol/glycopyrronium: The MASCOT real world evidence study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2025;20:1651-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S513350>
126. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10125):1076-84. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X)
127. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10082):1919-29. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30188-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30188-5)



