



Editorial

La disfunción de las pequeñas vías aéreas inducida por el tabaco ¿podría ser un marcador precoz de una futura EPOC?

Smoking-Induced Small Airway Dysfunction. An Early Marker of Future Copd?



Pese a las restricciones legales establecidas en nuestro medio, el consumo de tabaco sigue constituyendo un problema de salud de primera magnitud, por el desarrollo de un importante número de enfermedades respiratorias y de otros órganos. De hecho, se estima que al menos un 25% de los fumadores desarrollará una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a lo largo de su vida¹. Por tanto, la identificación precoz de fumadores en alto riesgo de EPOC es importante para reforzar las intervenciones de abandono del tabaquismo. Además, la presencia de síntomas respiratorios crónicos en fumadores sin limitación al flujo aéreo (LFA) tiene un notable impacto clínico y pronóstico, disminuyendo la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio y equiparando la tasa de infecciones respiratorias y bronquitis crónicas a la que presentan los pacientes con EPOC leve^{2,3}.

Ante esto, y gracias al mejor conocimiento de los trastornos fisiopatológicos de la enfermedad, cabe preguntarse qué alteración funcional de los fumadores puede detectar precozmente un mayor riesgo de EPOC y, sobre todo, cómo explorarla. Para aproximarnos a esta cuestión desde una perspectiva fisiopatológica, interesa considerar las posibles repercusiones funcionales precoces tanto de la pérdida de tracción del parénquima pulmonar por el desarrollo de enfisema como de la obstrucción de las pequeñas vías aéreas. La primera se puede manifestar por alteraciones del intercambio gaseoso. De hecho, la capacidad de difusión pulmonar (DLCO) está reducida en aproximadamente un 25% de los fumadores con espirometría normal y se asocia a un mayor riesgo de EPOC incidental⁴. Con respecto a la segunda, resulta conocido que la exposición al humo de tabaco induce edema, metaplasia epitelial, inflamación y remodelado de la pared bronquiolar, lo que origina una disfunción de las pequeñas vías (DPV) hasta en un 75% de fumadores sintomáticos con espirometría normal⁵.

Centrándonos en las pequeñas vías aéreas, su evaluación podría proporcionar algunas ventajas sobre la DLCO, puesto que resulta conocido que su disfunción precede al desarrollo de enfisema. Estudios morfométricos realizados en pacientes con EPOC han demostrado que, con respecto a sujetos control, los enfermos con afectación leve presentan una acusada reducción tanto del número como del área luminal de bronquiolos terminales o de transición, con escasa o nula evidencia de daño del parénquima pulmonar⁶⁻⁸. Además, datos del estudio COPDGene confirman que la DPV se relaciona con una DLCO baja en fumadores sin limitación al flujo aéreo

o con una EPOC leve-moderada⁹, reforzando que la DPV podría preceder a la destrucción del parénquima y constituir el inicio de las alteraciones patogénicas que conducen a la EPOC.

A su vez, en la cohorte poblacional del estudio MESA recientemente se ha descrito que una disminución del número de vías aéreas distales constituye un factor modulador del riesgo genético de EPOC¹⁰. Este hallazgo plantea la interesante posibilidad de que un déficit hereditario en el desarrollo de las vías aéreas distales podría contribuir con el tabaquismo al desarrollo de DPV antes de presentar otras alteraciones estructurales de la EPOC¹⁰. Además, existen razones biológicas para sospechar que la exposición al humo de tabaco tenga un efecto específico sobre las pequeñas vías aéreas. El análisis de los perfiles transcriptómicos del epitelio de distintas regiones del árbol traqueobronquial ha demostrado que en las células epiteliales de las vías aéreas distales de fumadores sin LFA existe una supresión del patrón de transcripción distal, con la adquisición de un fenotipo de transcripción similar al de las vías aéreas proximales, debido fundamentalmente a una mayor señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico en sus células basales¹¹.

Por último, resulta importante considerar que la DPV parece ser más sensible al abandono del tabaquismo que la DLCO. En un grupo de fumadores con espirometría normal, se ha descrito que al año de abandonar el consumo de tabaco se produce una mejoría en la función de conducción de las vías aéreas distales mientras que no se detectaron modificaciones en la función accinar ni en la DLCO¹², lo que sugiere que la DPV originada por el tabaco podría ser reversible. No obstante, es necesario destacar que la información disponible actualmente sobre la potencial utilidad de la DPV como factor de riesgo de EPOC procede mayoritariamente de estudios transversales sobre muestras de pequeño tamaño, por lo que para su adecuada valoración resulta imprescindible disponer de información procedente del seguimiento longitudinal de cohortes más numerosas de fumadores con espirometría normal.

Reconocida la potencial relevancia de la DPV en la evaluación del riesgo de EPOC, la siguiente pregunta es cómo evaluarla de forma rutinaria. Aunque la tomografía computarizada ha adquirido progresiva importancia en la evaluación de pacientes con EPOC, es necesario destacar que el análisis de densidades de atenuación en inspiración y espiración y la medición del calibre de bronquios segmentarios y subsegmentarios solo proporcionan indicios indirectos

de DPV. Además, es obvio que su accesibilidad resulta limitada y que conlleva un riesgo de radiación añadido.

Frente a otras técnicas más complejas de función pulmonar, la oscilometría constituye un procedimiento sencillo, fiable y de bajo coste para la evaluación poblacional de fumadores¹³. Permite detectar un incremento de las resistencias respiratorias y una disminución de la reactancia respiratoria en fumadores que todavía no han desarrollado LFA¹³, lo que se relaciona con una mayor carga sintomática y un deterioro de su calidad de vida¹⁴. Además, en fumadores con exposiciones ocupacionales de alto riesgo, se ha descrito que la oscilometría predice mejor la pérdida de función pulmonar que la espirometría¹⁵. Por tanto, la identificación de DPV mediante oscilometría podría suponer un refuerzo de la motivación e intervenciones para abandonar el consumo de tabaco en fumadores con una espirometría normal y, como explora algún ensayo clínico actualmente en marcha, quizá justificar intervenciones farmacológicas específicas.

No obstante, es necesario destacar que todavía no existen estudios longitudinales que confirmen que la DPV diagnosticada mediante oscilometría permite identificar a fumadores con alto riesgo de EPOC. Por tanto, antes de recomendar su generalización para la evaluación sistemática del riesgo de EPOC en fumadores, todavía se requiere avanzar en el conocimiento de las consecuencias a medio-largo plazo de las alteraciones de los distintos parámetros oscilométricos y en algunos aspectos técnicos de la exploración, como su normativización y la unificación de los criterios de interpretación.

Bibliografía

- Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006;61:935-9.
- 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;374:1811-21.
- Martinez CH, Murray S, Barr RG, Bleecker E, Bowler RP, Christenson SA, et al. Respiratory Symptoms Items from the COPD Assessment Test Identify Ever-Smokers with Preserved Lung Function at Higher Risk for Poor Respiratory Outcomes An Analysis of the Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study Cohort. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:636-42.
- Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, Sanders A, Vincent TL, Mezey J, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J*. 2015;46:1589-97.
- Jetmalani K, Thamrin C, Farah CS, Bertolin A, Chapman DG, Berend N, et al. Peripheral airway dysfunction and relationship with symptoms in smokers with preserved spirometry. *Respirology*. 2018;23:512-8.
- McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:1567-75.
- 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;18:1711-5.
- Koo HK, Vasilescu DM, Booth S, Hsieh A, Katsamenis OL, Fishbane N, et al. Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Lancet Respir Med*. 2018;6:591-602.
- Criner RN, Hatt CR, Galban CJ, Kazerooni EA, Lynch DA, McCormack MC, et al. Relationship between diffusion capacity and small airway abnormality in COPD-Gene. *Respir Res*. 2019;20:269.
- Oelsner EC, Ortega VE, Smith BM, Nguyen JN, Manichaikul AW, Hoffman EA, et al. A Genetic Risk Score Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Susceptibility and Lung Structure on Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:721-31.
- Yang J, Zuo WL, Fukui T, Chao I, Gomi K, Lee B, et al. Smoking-Dependent Distal-to-Proximal Repatterning of the Adult Human Small Airway Epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:340-52.
- Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Meysman M, Vincken W. Small airway function improvement after smoking cessation in smokers without airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:853-7.
- Crim C, Celli B, Edwards LD, Wouters E, Coxson HO, Tal-Singer R, et al. Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results. *Respir Med*. 2011;105:1069-78.
- García-Quero C, Carreras J, Martínez-Ceron E, Casitas R, Galera R, Utrilla C, et al. Small Airway Dysfunction Impairs Quality of Life Among Smokers With No Air-flow Limitation. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:9-17.
- Keman S, Willemse B, Wesseling GJ, Kusters E, Borm PJ. A five year follow-up of lung function among chemical workers using flow-volume and impedance measurements. *Eur Respir J*. 1996;9:2109-15.

Cristina García-Quero^a y Francisco García-Río^{a,b,c,*}

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

^b Centro de Investigaciones Biomédicas en Red en Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

^c Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgr01m@gmail.com (F. García-Río).