

The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2022	Lancet Respir Med.	102,642	Diagnóstico	Kraft M, Richardson M, Hallmark B, Billheimer D, Van den Berge M, Fabbri LM, et al.	Jul;10(7):661-668.

Texto en inglés

Background: although small airway disease is a feature of asthma, its association with relevant asthma outcomes remains unclear. The ATLANTIS study was designed to identify the combination of physiological and imaging variables that best measure the presence and extent of small airway disease in asthma, both cross-sectionally and longitudinally. In this longitudinal analysis, we evaluated which small airway parameters studied were most strongly associated with asthma control, exacerbations, and quality of life.

Methods: in this observational cohort study, participants with mild, moderate, or severe stable asthma were recruited between June 30, 2014, and March 3, 2017, via medical databases and advertisements in nine countries worldwide. Eligible participants were aged 18-65 years with a clinical asthma diagnosis for at least 6 months. Participants were followed up for 1 year, with visits at baseline, 6 months, and 12 months. Physiological tests included spirometry, lung volumes, impulse oscillometry, multiple breath nitrogen washout (MBNW), and percentage decrease in forced vital capacity during methacholine challenge. CT densitometry was performed to evaluate small airway disease. We examined the associations between these measurements and asthma exacerbations, asthma control, and quality of life using univariate and multivariate analyses. A composite ordinal score comprising percent predicted R5-20 (resistance of small-to-mid-sized airways), AX (area of reactance), and X5 (reactance of more central, conducting small airways at 5 Hz) was constructed.

Findings: 773 participants (median age 46 years [IQR 34-54]; 450 [58%] female) were included in this longitudinal study. Univariate analyses showed that components of impulse oscillometry, lung volumes, MBNW, and forced expiratory flow at 25-75% of FVC were significantly correlated with asthma control and exacerbations (Spearman correlations 0.20-0.25, $P < 0.0001$ after Bonferroni correction). As a composite of

impulse oscillometry, the ordinal score independently predicted asthma control and exacerbations in a multivariate analysis with known exacerbation predictors. CT parameters were not significantly correlated with asthma control, exacerbation, or quality of life.

Interpretation: small airway disease, as measured by physiological tests, is longitudinally associated with clinically important asthma outcomes, such as asthma control and exacerbations.

Funding: Chiesi Farmaceutici.

El papel de la disfunción de las vías respiratorias pequeñas en el control y las exacerbaciones del asma: un análisis observacional longitudinal utilizando datos del estudio ATLANTIS

Antecedentes: aunque la enfermedad de la pequeña vía aérea es una característica del asma, su asociación con resultados relevantes del asma sigue sin estar clara. El estudio ATLANTIS se diseñó para identificar la combinación de variables fisiológicas y de imagen que puedan medir de la forma óptima la presencia y el alcance de la enfermedad de la pequeña vía aérea en el asma, tanto transversal como longitudinalmente. En este análisis longitudinal evaluamos qué parámetros estudiados de la pequeña vía aérea estaban más fuertemente asociados con el control del asma, las exacerbaciones y la calidad de vida.

Métodos: en este estudio observacional de cohortes se reclutaron participantes con asma leve, moderada o grave estable entre el 30 de junio de 2014 y el 3 de marzo de 2017, a través de bases de datos médicas y anuncios en nueve países de todo el mundo. Los participantes elegibles tenían entre 18 y 65 años con un diagnóstico clínico de asma desde al menos 6 meses antes. Los participantes fueron seguidos durante 1 año, con visitas al inicio y a los 6 y 12 meses. Las pruebas fisiológicas incluyeron espirometría, volúmenes pulmonares, oscilometría de impulsos, lavado de nitrógeno con respiración múltiple (MBNW) y disminución porcentual de la capacidad vital forzada durante la provocación con metacolina. Se realizó una densitometría por tomografía computarizada (TC) para evaluar la enfermedad de la pequeña vía aérea. Se examinaron las asociaciones entre estas mediciones y las exacerbaciones del asma, el control del asma y la calidad de vida mediante análisis univariantes y multivariantes. Se construyó una puntuación compuesta ordinal que incluía el porcentaje predicho de R5-20 (resistencia de las vías respiratorias de tamaño pequeño a medio), AX (área de reactancia) y X5 (reactancia de las vías respiratorias pequeñas más centrales y conductoras a 5 Hz).

Resultados: 773 participantes (mediana de edad de 46 años [IQR: 34 a 54]; 450 [58%] mujeres) fueron incluidos en este estudio longitudinal. Los análisis univariantes mostraron que los componentes de la oscilometría de impulsos, los volúmenes pulmonares, el MBNW y el flujo espiratorio forzado al 25-75% de la capacidad vital

forzada (CVF) estaban significativamente correlacionados con el control del asma y las exacerbaciones (correlaciones de Spearman 0,20-0,25, $p < 0,0001$ tras la corrección de Bonferroni). Como agregado de los datos de la oscilometría de impulsos, la puntuación ordinal predijo de forma independiente el control del asma y las exacerbaciones en un análisis multivariante con predictores de exacerbaciones conocidos. Los parámetros de TC no se correlacionaron significativamente con el control del asma, las exacerbaciones o la calidad de vida.

Interpretación: la enfermedad de la pequeña vía aérea, medida mediante pruebas fisiológicas, se asocia longitudinalmente con resultados clínicamente importantes del asma, como el control del asma y las exacerbaciones.

Financiación: Chiesi Farmaceutici.

Comentario del autor (Álvaro Gimeno Díaz de Atauri)

La importancia fisiológica de la afectación de la vía aérea pequeña (VAP, < 2 mm de diámetro) en la evaluación del asma y su gravedad es motivo de controversia, entre otros motivos, por la ausencia de un patrón oro para su diagnóstico. En 2019 se publicó el estudio transversal ATLANTIS que encontraba asociación entre alteración de diversas variables funcionales que miden la afectación de la VAP y la gravedad del asma y sentaba las bases para el diseño de una puntuación clínica que ayudara a medir la afectación de la VAP. En esta publicación se sigue longitudinalmente a la cohorte del estudio inicial de forma prospectiva y se evalúa la correlación de las distintas variables empleadas para medir la afectación de la VAP y el control del asma. Encuentran una relación lineal directa e independiente entre el riesgo de exacerbaciones y un *score* basado en el número de variables oscilométricas relacionadas con la VAP que estén fuera de los límites de la normalidad (resistencia de las vías aéreas pequeñas-mediana [R5-20], el área de reactancia [AX] y la reactancia de las vías pequeñas conductoras a 5 Hz [X5]). La selección de pacientes del estudio inicial es minuciosa en cuanto a confirmación diagnóstica de asma y abarca un amplio espectro de gravedad de pacientes. De los 878 pacientes del estudio transversal, 773 (88%) participaron en el longitudinal, con pérdidas razonables a lo largo del estudio (37 no se realizaron las pruebas en la vista de los 6 meses y 76 [9,8%] en la del año). En la GEMA 5.2 se menciona la oscilometría de impulsos únicamente entre otras pruebas que podrían ser útiles en el diagnóstico del asma del preescolar (evidencia D). Con los resultados de esta investigación, se abre un campo interesante de investigación dirigido a que la oscilometría de impulso se convierta en una herramienta más para el seguimiento de los pacientes asmáticos.