

# ATLANTIS: evidencia y hallazgos clave en la **detección de la disfunción de la pequeña vía aérea** en el **asma**

## REVISIÓN DEL ARTÍCULO:

Detecting Small Airways Dysfunction in Asthma: Rationale, Findings, and Future of ATLANTIS

Siddiqui S, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2026;14:56-66

**ATLANTIS es un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico e internacional con un seguimiento de un año**

**Su objetivo principal es identificar el biomarcador más adecuado, o la mejor combinación de biomarcadores, pruebas fisiológicas y marcadores de imagen para determinar la presencia de DPVA**

**Además, busca evaluar la contribución de la DPVA, en todos los grados de gravedad, y su impacto clínico en el asma<sup>1</sup>**



# La DPVA es frecuente y clínicamente relevante en pacientes con asma<sup>1</sup>

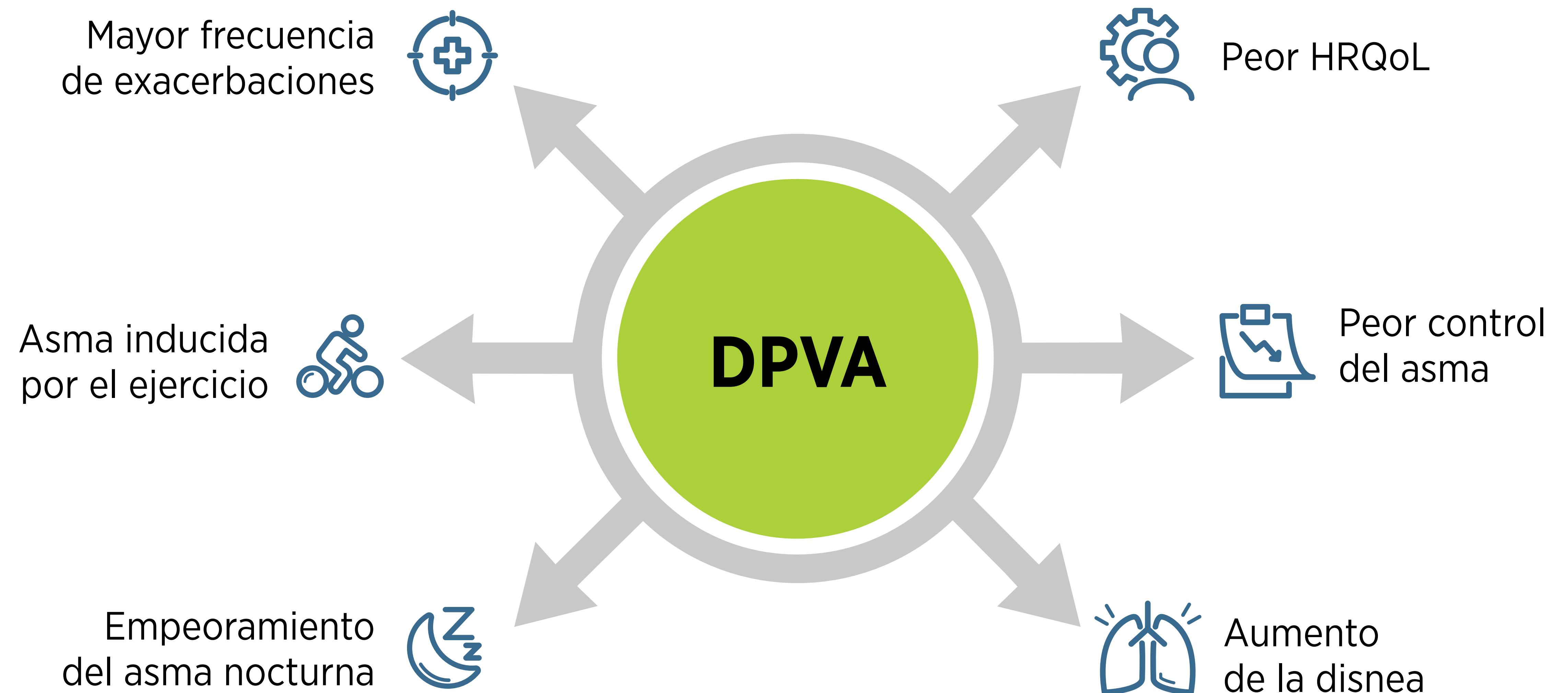
Las vías aéreas pequeñas (< 2 mm Ø) son una zona de inflamación y obstrucción clave en el asma

Tradicionalmente, el asma se consideraba que afectaba principalmente a las vías aéreas grandes, en parte debido a las limitaciones de los métodos de evaluación disponibles para detectar afectación de la PVA

Técnicas modernas han demostrado una alta prevalencia de DPVA en pacientes con asma

Al menos el **50%** de los pacientes, en todos los niveles de gravedad del asma, tienen DPVA<sup>1</sup>

## Implicaciones de la DPVA<sup>1</sup>



Adaptada de Siddiqui et al., 2025

**La DPVA se asocia a mayor carga de síntomas, peor HRQoL, más exacerbaciones, peor control del asma y mayor riesgo CV**

## Las herramientas convencionales como el FEV<sub>1</sub> no logran detectar la DPVA<sup>1</sup>

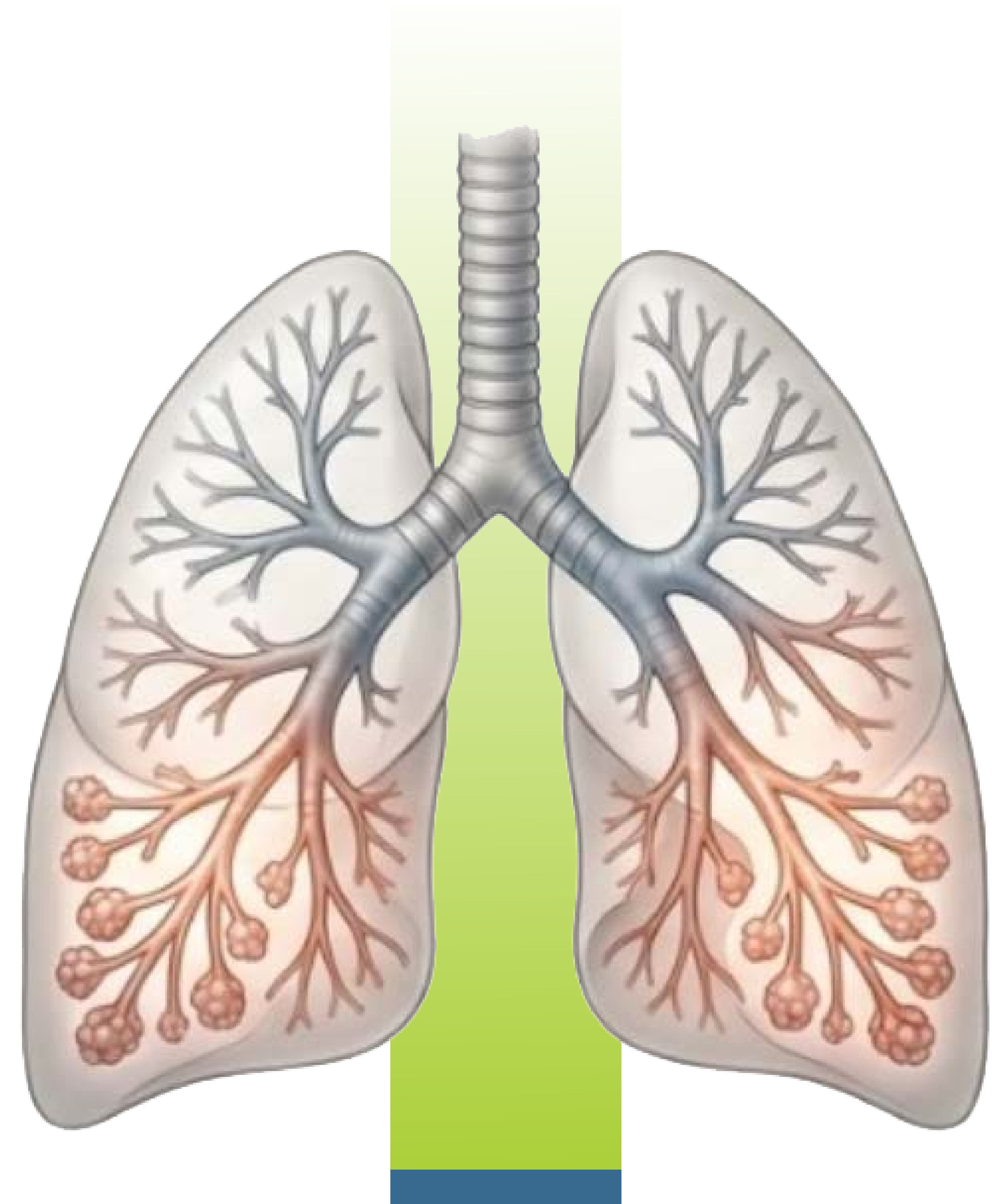
**75%**

Los valores de la espirometría no se alteran hasta que aproximadamente el 75% de las vías aéreas pequeñas están obstruidas



El FEV<sub>1</sub> es una medida útil que evalúa la función pulmonar de forma global

Sin embargo, no valora de forma fiable las vías aéreas pequeñas, que permanecen como una «zona silenciosa» para la espirometría estándar



# Debido a la ausencia de consenso en un estándar de referencia único para la identificación de la DPVA, se han propuesto múltiples métodos de detección<sup>1</sup>

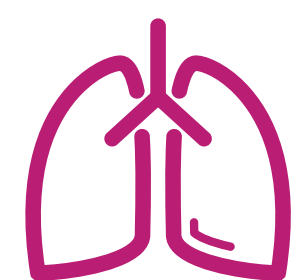
## Visión general de las evaluaciones de la DPVA y sus variables asociadas



### ESPIROMETRÍA

Se han empleado parámetros de espirometría como el FEF 25-75% o el FEF 50% y la FVC para detectar la presencia de obstrucción del flujo aéreo y atrapamiento aéreo, respectivamente, como marcadores indirectos de la DPVA

**Estas mediciones son muy variables y dependen de la calidad de la maniobra**



### TC

Patrón pulmonar, grosor de la pared de la vía aérea, densidad pulmonar (expiración vs. inspiración) y, en combinación con simulaciones computacionales, visualización de la PVA

**Uso limitado a estudios clínicos**



### OSCILOMETRÍA

La caída de la resistencia de 5 Hz a 20 Hz (R5-R20), la reactancia pulmonar (X5) y el AX son indicativas de obstrucción de las pequeñas vías aéreas

Aunque históricamente la IOS se ha limitado a su uso en investigación, ahora existen dispositivos portátiles que permiten incorporar la técnica a la práctica clínica

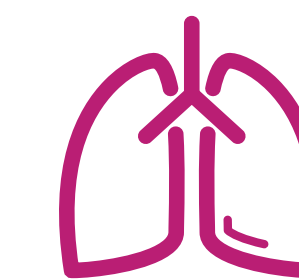
**Limitado su uso en atención no especializada (no disponible en AP)**



### LAVADO PULMONAR MÚLTIPLE

LCI del gas trazador inhalado,  $S_{cond}$  y  $S_{acin}$

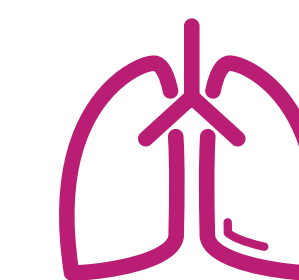
**Uso dirigido a fibrosis quística, muy dependiente de operadores expertos**



### PLETISMOGRAFÍA

FRC, RV y relación RV/TLC

**Requiere equipos complejos y personal especializado**



### BIOPSIA TRANSBRONQUIAL

Inflamación tisular alveolar, infiltración de mastocitos en la submucosa de las vías respiratorias y aumento de células inflamatorias en las vías respiratorias pequeñas

**Uso restringido a investigación debido a su naturaleza invasiva**

# Estudios controlados y análisis en vida real han evaluado terapias dirigidas a las pequeñas vías aéreas en pacientes con asma<sup>1</sup>



## Formulaciones extrafinas

- Las formulaciones extrafinas (DMMA < 2  $\mu$ m) penetran mejor en las pequeñas vías aéreas que las formulaciones no extrafinas
- En estudios clínicos, los pacientes con asma tenían más probabilidades de lograr el control y mostraban mayores mejoras en la HRQoL al usar corticosteroides inhalados en formulación extrafina que con formulaciones no extrafinas
- La evidencia global no es concluyente. Faltan ensayos clínicos *head-to-head* que identifiquen de manera concluyente que las terapias extrafinas sean el mejor enfoque para el manejo de pacientes con asma y afectación de PVA



## Terapias biológicas

- Creciente interés en su impacto sobre la DPVA, especialmente en asma eosinofílica grave

**La evidencia disponible sugiere una importancia potencial de las terapias dirigidas a la DPVA en el manejo del asma**

# Búsqueda de la mejor combinación de biomarcadores, pruebas y marcadores de imagen para detectar DPVA<sup>1</sup>

## Estudio ATLANTIS<sup>1</sup>:

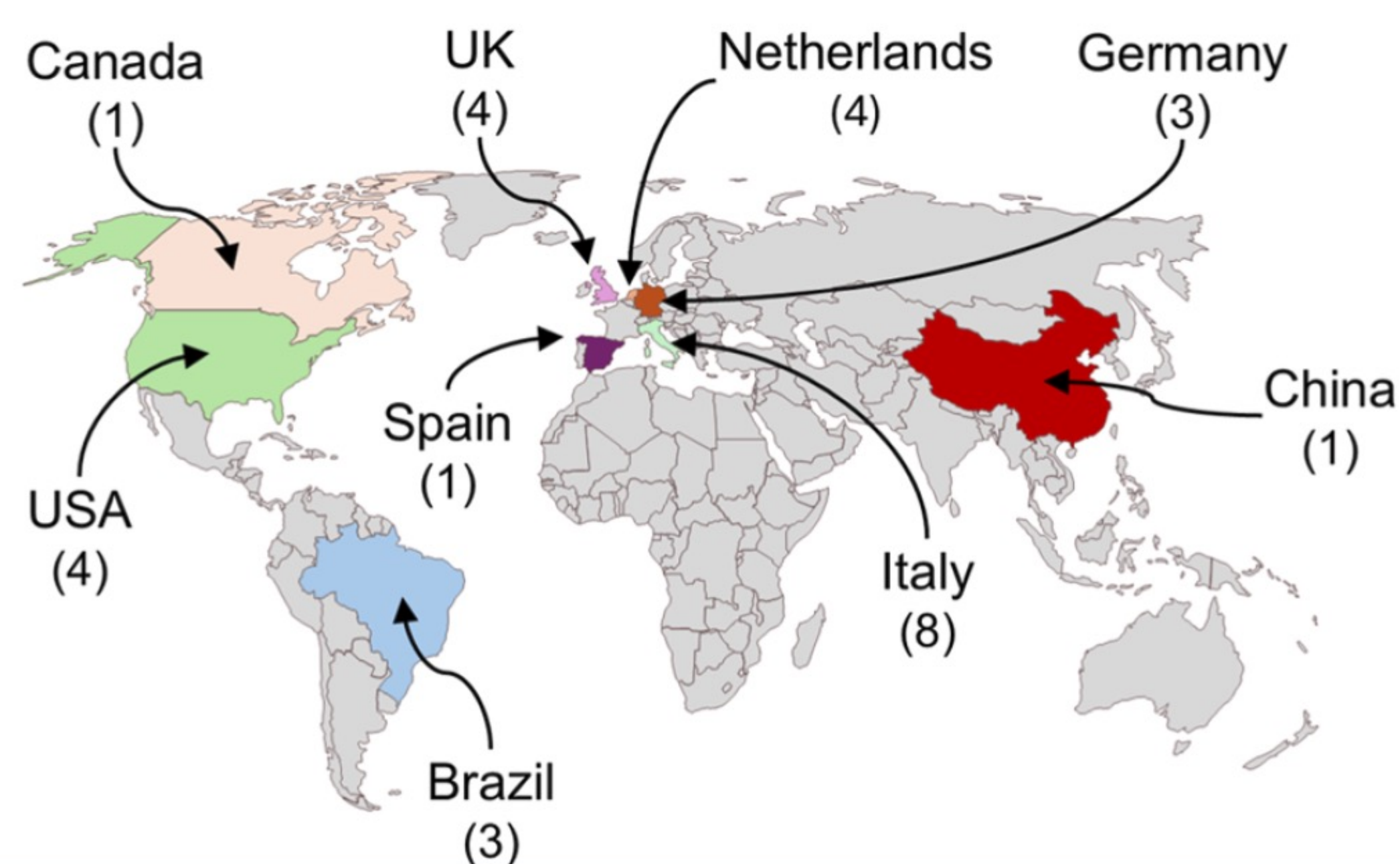
- Estudio multicéntrico, observacional y prospectivo, con **1 año de seguimiento**
- Diseñado para evaluar la DPVA en el asma. Incluyó **773 pacientes** con asma (GINA 1-5) y 99 controles, de 18 a 65 años
- Diagnóstico de **asma confirmado** objetivamente por un especialista
- Caracterización clínica amplia mediante **múltiples técnicas de evaluación** de vías aéreas grandes y pequeñas

### Diseño y objetivos

Resultados clave

Propuesta de *toolbox*

Seguimiento longitudinal



Técnica de evaluación	Parámetros evaluados
Imagen por TC	Evaluación estructural de las vías aéreas pequeñas
Espirometría	FEF 25-75%, FEF 50%, FVC
Pletismografía	FRC, RV, RV/TLC
Oscilometría	R5-R20, X5, AX
MBW	LCI, S <sub>cond</sub> , S <sub>acin</sub>
Biopsia transbronquial	Infiltrado celular y morfología en vías aéreas pequeñas

### OBJETIVOS CLAVE:

¿Qué combinación de pruebas fisiológicas y marcadores de imagen caracteriza mejor la DPVA?

¿Cuál es la prevalencia de la DPVA?

¿Cómo correlaciona la DPVA con diferentes parámetros clínicos?

1. Siddiqui S, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2026;14:56-66

# Estudio ATLANTIS<sup>1</sup>:

Diseño y objetivos

**Resultados clave**

Propuesta de *toolbox*

Seguimiento longitudinal

## ATLANTIS confirma la alta prevalencia de la DPVA y la necesidad de establecer un estándar diagnóstico de afectación de PVA<sup>1</sup>

### DPVA

Prevalencia (por variables)

# 19,3-73,1%

Varió significativamente, desde el 19,3% (usando  $S_{acin}$ ) hasta el 73,1% (usando el descenso de FVC)

### DPVA

Prevalencia (cualquier variable)

# 90,7%

Cuando se definió como cualquier variable fisiológica anormal, el 90,7% de los participantes podrían presentar evidencia de DPVA

**La variabilidad entre las mediciones demuestra por qué es fundamental establecer una herramienta 'gold standard' para definir la presencia de DPVA de manera consistente**

# Estudio ATLANTIS<sup>1</sup>:

Diseño y objetivos

Resultados clave

**Propuesta de toolbox**

Seguimiento longitudinal

\*La selección de estos niveles y sus variables; se basa en un SEM. Este análisis estadístico imparcial validó que la combinación de estos parámetros captura con precisión las 3 dimensiones clave de la DPVA: heterogeneidad de la ventilación, limitación del flujo y atrapamiento de gas

\*\* En el nivel Oro, el valor de AUC es de 0,96 y la LR+ es 12,8, lo que indica una precisión diagnóstica casi perfecta

1. Siddiqui S, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2026;14:56-66

## ATLANTIS: enfoque escalonado (*toolbox*) para la identificación de la DPVA en asma

**Toolbox para identificar la DPVA** que combina un cuestionario específico (SADT) con métodos analíticos, mediante un sistema de evaluación en 3 niveles\*



### BRONCE

#### Componentes:

Factores del paciente (edad, edad al diagnóstico e IMC) y una pregunta clave del cuestionario SADT (ítem 8)

#### Precisión diagnóstica:

AUC de 0,74 y LR+ de 2



### PLATA

#### Componentes:

Factores del paciente (edad e IMC), el ítem 8 del cuestionario SADT y la adición de la espirometría convencional mediante el FEV<sub>1</sub> % predicho

#### Precisión diagnóstica:

AUC de 0,87 y LR+ de 5,0



### ORO

#### Componentes:

Combina todos los elementos anteriores (edad, IMC, SADT ítem 8 y FEV<sub>1</sub>) con parámetros de IOS, específicamente la caída de resistencia de 5 a 20 Hz (R5-R20) y el AX

#### Precisión diagnóstica\*\*:

AUC de 0,96 y LR+ de 12,8

### ÍTEM 8:

**«A veces tengo sibilancias cuando estoy sentado o acostado tranquilamente»**

# Estudio ATLANTIS<sup>1</sup>:

Diseño y objetivos

Resultados clave

Propuesta de *toolbox*

**Seguimiento longitudinal**

## Valor pronóstico de la DPVA: resultados del seguimiento longitudinal a 1 año<sup>1</sup>

### CORRELACIÓN CON CONTROL DEL ASMA Y NÚMERO DE EXACERBACIONES

Los 3 parámetros de IOS (AX, X5 y R5-R20) se asociaron de forma independiente y constante con el control posterior del asma, la HRQoL y el número de exacerbaciones

### PREDICTOR INDEPENDIENTE DE RIESGO

La DPVA se comporta como un predictor independiente del riesgo de exacerbaciones, manteniendo su capacidad predictiva tras ajustar por FEV<sub>1</sub>, antecedentes de exacerbaciones y biomarcadores de inflamación tipo 2 (eosinófilos en sangre y FeNO)

### SCORE ORDINAL DE OSCILOMETRÍA (IOS) > FUTURAS EXACERBACIONES

El uso de un *score* compuesto (que integra los parámetros AX, X5 y R5-R20) fue el método más discriminativo para predecir futuras exacerbaciones (IRR 1,16)

### PRECURSOR DE DAÑO PERMANENTE

La fuerte asociación entre la DPVA y la PAL sugiere que **la DPVA pueda ser un precursor del desarrollo de obstrucción no reversible**

**El seguimiento longitudinal mostró que la DPVA se asocia estrechamente con el nivel de gravedad, resaltando su valor como predictor independiente en la evolución y manejo del asma**

# El estudio ATLANTIS confirma la alta prevalencia de la DPVA en el asma y la necesidad de un estándar de referencia, proponiendo un *toolbox* diagnóstico para identificar pacientes en riesgo de exacerbaciones y de desarrollar PAL<sup>1</sup>



## Precisión diagnóstica del *toolbox*

El *toolbox* propuesto en el estudio ATLANTIS (que combina métodos analíticos con un cuestionario) puede detectar la DPVA con una precisión muy alta (AUC 0,96)



## Identificación del riesgo de crisis

La oscilometría tiene un papel útil para identificar la presencia de DPVA, especialmente en aquellos pacientes que presentan un mayor riesgo de sufrir exacerbaciones



## Paciente con PAL

La limitación del flujo aéreo se asocia de forma independiente con una mayor DPVA y más exacerbaciones durante el año de seguimiento



Los resultados del estudio ATLANTIS destacan la importancia de ir más allá del FEV<sub>1</sub> como único criterio de valoración, proponiendo un enfoque integral que permite evaluar de manera precisa la DPVA, facilitando un mejor diagnóstico en beneficio del paciente con asma

### ABREVIATURAS:

**AP:** atención primaria; **ATLANTIS:** Assessment of small Airways involvement In asthma; **AUC:** área bajo la curva; **AX:** área de reactancia; **CV:** cardiovascular; **DPVA:** disfunción de las pequeñas vías aéreas; **FEF 25-75%:** flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada; **FEF 50%:** flujo espiratorio forzado al 50% de la capacidad vital forzada; **FeNO:** fracción de óxido nítrico exhalado; **FEV<sub>1</sub>:** volumen espiratorio forzado en el primer segundo; **FRC:** capacidad residual funcional; **FVC:** capacidad vital forzada; **GINA:** Global Initiative for Asthma; **HRQoL:** calidad de vida relacionada con la salud; **IMC:** índice de masa corporal; **IOS:** oscilometría de impulso; **IRR:** razón de tasa de incidencia; **LCI:** índice de aclaramiento pulmonar; **LR+:** razón de verosimilitud positiva; **MBW:** lavado de respiraciones múltiples; **PAL:** limitación persistente del flujo aéreo; **PVA:** pequeña vía aérea; **R5-R20:** resistencia periférica de la vía aérea de 5 Hz a 20 Hz; **RV:** volumen residual; **S<sub>acin</sub>:** heterogeneidad de la ventilación en vías aéreas acinares; **SADT:** Small Airways Dysfunction Tool; **S<sub>cond</sub>:** heterogeneidad de la ventilación en vías aéreas conductoras; **SEM:** modelado de ecuaciones estructurales; **TC:** tomografía computarizada; **TLC:** capacidad pulmonar total; **X5:** reactancia a 5 Hz; **Ø:** diámetro

### BIBLIOGRAFÍA:

1. Siddiqui S, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2026;14:56-66