

## Prueba broncodilatadora en pacientes con EPOC estable

J.L. Heredia Budó y M. Rodríguez-Carballeira

Servicio de Neumología. Hospital Mútua de Terrassa.

### Introducción

El comportamiento del árbol bronquial es muy complejo, presentando una gran variabilidad en el diámetro de las vías aéreas entre los diferentes segmentos pulmonares e incluso en una misma vía aérea a lo largo del tiempo<sup>1</sup>. Estas variaciones en un mismo individuo no suelen traducirse en cambios en la espirometría, puesto que el área total no se afecta de forma importante<sup>1</sup>. Cuando los cambios en la espirometría superan su variabilidad natural<sup>2,3</sup>, indican una situación anormal pero no deja de ser una aproximación muy vaga de lo que realmente pasa en la vía aérea. Por desgracia, las técnicas que mejor permiten cuantificar con exactitud los cambios de diámetro de las vías aéreas y su localización son hoy en día experimentales<sup>4-6</sup>. Sin embargo, las enfermedades que cursan con una obstrucción al flujo aéreo presentan variaciones en el diámetro de las vías aéreas mucho mayores que los sujetos sanos y se detectan con frecuencia con pruebas de funcionalismo pulmonar<sup>7,8</sup>. El cambio que se observa en la espirometría después de administrar un broncodilatador constituyen la prueba broncodilatadora (PBD) y, cuando el paciente presenta una alteración de tipo obstructivo, merece especial atención por las implicaciones clínicas y pronósticas que comporta.

La obstrucción al flujo aéreo en la enfermedad pulmonar crónica (EPOC) es básicamente irreversible y sus principales causas son la inflamación de las vías aéreas de pequeño tamaño y la pérdida de los anclajes septales alveolares que acompañan al enfisema<sup>9,10</sup>. Pero los cambios estructurales no explican por completo la obstrucción y la broncoconstricción es un mecanismo habitual que contribuye a la misma, por lo que es frecuente una mejoría parcial tras la administración de un broncodilatador<sup>11</sup>. La espirometría, por su sencillez y bajo coste, es la prueba de elección clínica para valorar los cambios de la vía aérea, tanto espontáneos como debidos a la administración de fármacos. A pesar del con-

senso existente en cuanto a la realización técnica, en la forma de expresión e interpretación de la espirometría, continúan existiendo grandes discrepancias a la hora de expresar e interpretar la PBD.

### Recomendaciones publicadas sobre la prueba broncodilatadora

De forma rutinaria, cuando se efectúa una espirometría –que nos permite valorar la gravedad y la evolución de la enfermedad– se comprueba la respuesta aguda al broncodilatador mediante la PBD. Sin embargo, a pesar de su amplia utilización no se han publicado normas para su estandarización, aunque sí algunas recomendaciones para su interpretación. Las primeras fueron del Committee of Emphysema of the American Collage of Chest Physicians<sup>12</sup>, que en 1974 señaló la importancia de detectar la existencia de un componente reversible en los pacientes obstruidos y recomendó usar como criterios de broncorreversibilidad incrementos del FEV<sub>1</sub> del 15-25% respecto al basal<sup>13</sup>. En 1982, la California Thoracic Society<sup>14</sup> aconsejó usar incrementos de FEV<sub>1</sub> > 15% y > 200 ml. En 1989, la SEPAR<sup>15</sup> elaboró una normativa de la espirometría en la que recomendó la incorporación de la PBD y que debía expresarse en valor absoluto, en porcentaje respecto al basal o, preferiblemente, en porcentaje ponderado según la fórmula propuesta por Cotes<sup>16</sup>. En 1991, la ATS<sup>17</sup> propuso incrementos del FEV<sub>1</sub> o de la FVC del 12-15% del valor basal y de 200 ml, sin respaldarse en estudios controlados, al tiempo que reconocía la falta de consenso en cuanto a la forma de expresar la respuesta aguda al broncodilatador. En 1993, la ERS<sup>18</sup> elaboró una estandarización de la espirometría y recomendó que el umbral para considerar significativa la respuesta a la PBD debía ser un incremento del FEV<sub>1</sub> y/o de la FVC de 200 ml y/o del 12% del valor teórico. En 1995, la ATS<sup>19</sup> y la ERS<sup>20</sup> publicaron sendos consensos sobre el manejo, diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Ambas reconocieron la existencia de un componente reversible de la obstrucción al flujo aéreo en la mayoría de pacientes con EPOC y resaltaron la conveniencia de efectuar una PBD. La ATS aconsejó medir la respuesta al broncodilatador mediante el FEV<sub>1</sub> al atribuirle menor variabilidad. Sin embargo, ninguna de las dos sociedades precisaron más detalles sobre la interpretación de la prueba y

Correspondencia: Dr. J.L. Heredia Budó.  
Servicio de Neumología. Hospital Mútua de Terrassa.  
Pl. Dr. Robert, 5. 08221 Terrassa. Barcelona.

Recibido: 27-9-1999; aceptado para su publicación: 5-10-1999.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 334-343)

la forma de realizarla: tipo de broncodilatador a usar, forma de administrarlo, dosis y número de pruebas que se deben realizar.

En la presente revisión de la PBD en la EPOC se abordan los siguientes puntos: *a)* cómo realizar la prueba; *b)* cómo interpretarla, y *c)* para qué sirve.

### Cómo realizar la prueba broncodilatadora

Al realizar la PBD, al igual que sucede con cualquier test, es importante controlar al máximo aquellos factores que pueden influir en la respuesta, con el fin de minimizar su variabilidad y hacer el resultado más fiable y reproducible. Por una parte, debemos considerar las causas de variabilidad propias de la espirometría, recientemente revisadas por Díez Herranz<sup>21</sup>, y, por otra, la variabilidad de la respuesta aguda al broncodilatador. Entre las primeras cabe destacar que la variabilidad de la prueba viene condicionada por la existencia o no de neumo patía y, probablemente, por el tipo de ésta, por lo que parece lógico que los criterios para interpretar la PBD se definan para cada tipo de enfermedad. En cuanto a la variabilidad de la respuesta al broncodilatador, puede venir condicionada por factores que deberían recogerse en la historia para mejor comprensión de los resultados y posibles comparaciones<sup>22</sup>: hora del día en que se realiza la prueba, estabilidad clínica del paciente y fármacos recibidos previamente. Otros factores de gran importancia en la realización de la prueba deberían homogeneizarse: el método y sistema de administrar la medicación así como el tipo de dosis de broncodilatador.

#### *Sistema de administrar el broncodilatador y método*

La deposición pulmonar de la mayoría de medicación inhalada y de los sistemas de administración han sido estudiados<sup>23</sup>. Sin embargo, el amplio número de posibilidades de dosis, fármacos y sistemas de administración hace difícil sacar conclusiones. Por ello, no es de extrañar que con frecuencia los resultados sean contradictorios<sup>24-26</sup>. La administración inhalada, ya sea en cartucho presurizado o en polvo seco, es la forma de elección para realizar la PBD. Aunque los pacientes con una EPOC muy evolucionada con un flujo inspiratorio bajo pueden no ser buenos candidatos a algunos sistemas de polvo seco<sup>27</sup>. Las cámaras de inhalación son aconsejables cuando se utilice un cartucho presurizado para intentar homogeneizar al máximo la dosis que se administra<sup>26,29</sup>. La nebulización consume más tiempo, es una forma de administración más cara y la dosis que recibe el paciente es más irregular, por lo que no ofrece ventajas<sup>26</sup>. La dosis total de fármacos se puede administrar en dosis acumulada cuando se realicen estudios que lo aconsejen<sup>30,31</sup>.

#### *Fármacos y dosis*

**Agonistas- $\beta_2$ .** Los agonistas- $\beta_2$  de corta duración son los broncodilatadores más potentes. La rapidez de acción, bajo coste y amplio margen terapéutico hacen que, administrados por vía inhalada, sean los fármacos de

elección para el estudio de la PBD<sup>32</sup>. Aunque no hay unanimidad en cuanto a la dosis<sup>33-39</sup>, con frecuencia se utilizan dosis bajas (200  $\mu\text{g}$  de salbutamol o 500  $\mu\text{g}$  de terbutalina). Esta dosificación puede proporcionar falsos negativos al no detectar pacientes que responden con dosis superiores. Varios trabajos han puesto de manifiesto con mayor número de respuestas positivas con dosis más altas<sup>35-37,40-42</sup>. Al administrar dosis de terbutalina secuencialmente se consigue un incremento lineal progresivo, tanto del FEV<sub>1</sub> como de la FVC, hasta los 1.500  $\mu\text{g}$ <sup>43</sup>. Con esta dosis se obtiene hasta un 12% más de PBD positivas que con 500  $\mu\text{g}$ <sup>43</sup>. A pesar de la relación dependiente de la dosis de la broncodilatación conseguida por los agonistas- $\beta_2$ , hay una tendencia al aplanamiento en el incremento de los índices espirométricos y en el número de respuestas positivas a partir de los 1.000-1.500  $\mu\text{g}$  de terbutalina<sup>30,40,43,45</sup> o dosis equivalentes de otro  $\beta_2$  de corta duración. Por otra parte, con dosis superiores aumentan los efectos secundarios, por lo que no parecen ofrecer ventajas.

**Bromuro de ipratropio.** Es un broncodilatador anticolinérgico con escasos efectos secundarios al que se considera como fármaco de primera elección en el tratamiento crónico de la EPOC<sup>19,20</sup>. Sin embargo, en relación a la respuesta broncodilatadora aguda tras la administración de anticolinérgicos en la EPOC, solos o asociados a agentes adrenérgicos, los resultados son contradictorios. Mientras algunos estudios no han podido objetivar una aportación significativa de los anticolinérgicos para aumentar la broncodilatación conseguida por agonistas- $\beta_2$ <sup>46-50</sup>, otros han demostrado que estos agentes por sí solos consiguen una broncodilatación significativamente mayor<sup>39,51</sup>, o que existe un efecto aditivo entre ambos<sup>49,52-55</sup>. Además de las diferentes dosis de bromuro de ipratropio empleadas, otros dos factores pueden haber influido en las diferencias encontradas en los resultados. Uno es la variabilidad individual interdía de la broncodilatación<sup>37</sup>, que hace aconsejable realizar la prueba aplicando las diferentes condiciones que se quieren probar (p. ej., tipo de broncodilatador) de forma secuencial en un mismo día. En algunos de estos trabajos la PBD se realizó en días diferentes y con fármacos diferentes<sup>49,52,53</sup>. El otro factor de diversidad en los resultados de los estudios es la presencia de un subgrupo de pacientes con EPOC que sólo responde a uno de los dos tipos de broncodilatador<sup>38</sup>. Al considerar el grado de obstrucción bronquial basal, se observa que los pacientes con una mayor obstrucción basal responden más y tienden a aumentar más la FVC que el FEV<sub>1</sub><sup>39,44</sup>.

En nuestra experiencia, cuando se añade bromuro de ipratropio después de una dosis alta de agonistas- $\beta_2$  en pacientes con EPOC se aprecia un incremento significativo del FEV<sub>1</sub> y de la FVC respecto al conseguido por el agonista- $\beta_2$ <sup>56,57</sup>. Este incremento se aprecia tanto en los pacientes que no responden significativamente al agonista- $\beta_2$ <sup>51,56,58,59</sup> como entre los que sí lo hacen<sup>57</sup>, y es de magnitud similar cuando se administran dosis bajas (40  $\mu\text{g}$ ) que cuando se dan dosis altas (200  $\mu\text{g}$ )<sup>57</sup>. Esta respuesta al bromuro de ipratropio supone un incremento significativo del número de PBD positivas, de forma que detecta un número significativamente mayor de pacien-

tes con un componente reversible de su obstrucción al flujo aéreo: alrededor de un 20% del total y un 67% de los que no muestran una broncorreversibilidad significativa con el agonista- $\beta_2$ <sup>44</sup>. Los resultados sugieren que al realizar una PBD en pacientes con EPOC debería añadirse bromuro de ipratropio cuando no han respondido a un agonista- $\beta_2$ , si lo que queremos es investigar la existencia de un componente reversible, o cuando queramos analizar la máxima broncodilatación aguda posible.

### Cómo interpretar la prueba broncodilatadora

A pesar de la sencillez de la prueba, existe una notable discordancia en su interpretación y una gran heterogeneidad en la selección de los criterios utilizados. En una revisión de los originales publicados desde 1991 a 1993 en las revistas *Chest* y *Thorax* encontraron cinco criterios diferentes para considerar la PBD positiva y una discordancia en su interpretación de hasta el 53%<sup>60</sup>. Para la correcta interpretación de la prueba se requiere la homogeneización de la forma de expresar e interpretar los resultados, lo que permitirá hacerlos comparables y extrapolables. Una PBD será positiva cuando presente una mejoría superior a la atribuible a la variabilidad espontánea, independientemente de su magnitud. Por ello, es necesario conocer en primer lugar cuál o cuáles son los índices espirométricos más adecuados para medir la respuesta así como la forma de medirla. Seguidamente, necesitamos conocer la reproducibilidad, la dependencia del valor basal y la sensibilidad y la especificidad de los distintos umbrales propuestos para las diferentes formas de expresar el cambio con el broncodilatador. Por último, el conocimiento de la variabilidad de la prueba permitirá saber cuántas PBD deben realizarse antes de descartar la ausencia de respuestas al broncodilatador.

### Índices espirométricos

El índice espirométrico más adecuado es aquel con una menor variabilidad y mejor reproducibilidad. El FEV<sub>1</sub> se ha venido utilizando como índice guía para medir la respuesta al broncodilatador al atribuirsele estas características<sup>61-63</sup>. La FVC, que es más estable a lo largo del día<sup>2</sup>, también se ha propuesto como criterio para interpretar la respuesta al broncodilatador, ya sea para usar dos índices que permitan asegurar la presencia de broncorreversibilidad<sup>18,64-66</sup>, o porque puede detectarla en casos en que no lo hace el FEV<sub>1</sub><sup>67</sup>. También se ha sugerido la utilización del PEF como medida de la respuesta a la PBD en función de su paralelismo con el FEV<sub>1</sub><sup>68</sup> y su fácil determinación<sup>69</sup>. Los flujos medios presentan una gran variabilidad<sup>62</sup> y no aportan información adicional<sup>61</sup>, por lo que son poco aconsejables. La medición de la resistencia de la vía aérea precisa un equipamiento costoso que reduce su disponibilidad y además también es un índice muy variable<sup>2</sup>. A continuación se analizan la variabilidad y reproducibilidad de los principales índices propuestos.

**Variabilidad.** La descomposición de la variancia de los parámetros espirométricos según el método pro-

puesto por Armitage<sup>70</sup> nos permite conocer el porcentaje de la variancia total atribuible al tratamiento, a la variabilidad interdía y la variabilidad no explicada. El FEV<sub>1</sub> y la FVC presentan, respectivamente, un 91 y un 97% de variabilidad explicada por el tratamiento, mientras que el PEF tiene un 35% de variabilidad interdía, por lo que es desaconsejable frente a los otros dos parámetros<sup>44</sup>. Estos resultados se confirman al calcular el coeficiente de variación, que es muy superior (mayor variabilidad) para el PEF que para los otros dos índices, tanto al considerar el valor basal como los cambios tras el broncodilatador<sup>44</sup>. Así, el argumento de la menor variabilidad del FEV<sub>1</sub> frente a la FVC no parece consistente. Además, de forma fisiológica, ambos parámetros no reflejan exactamente lo mismo en la respuesta al broncodilatador. El FEV<sub>1</sub> se ve más influido por las variaciones que experimentan los bronquios de mayor calibre mientras que la FVC lo está por los cambios en bronquios más pequeños, lo cual sumado al hecho de que el broncodilatador puede actuar de forma más selectiva sobre ciertos segmentos del árbol bronquial justifica que la respuesta al broncodilatador pueda observarse sólo en uno de estos parámetros o en ambos<sup>71</sup>. La discordancia de la respuesta entre el FEV<sub>1</sub> y la FVC al broncodilatador sucede más en pacientes con mayor obstrucción basal, posiblemente porque la hiperinsuflación puede comprimir los bronquios dificultando la mejoría de los flujos<sup>67</sup>. El hecho de que la FVC pueda verse influida por la duración de la espiración<sup>63</sup>, puede corregirse por la visualización de la curva espirométrica, que permite detectar sesgos debidos a este fenómeno y descartar las maniobras espirométricas de morfología incorrecta y finalizadas de forma prematura. Por este motivo, a la hora de valorar el cambio tras el broncodilatador es importante seguir de forma estricta los criterios señalados por las normativas de la espirometría<sup>72</sup> sobre la corrección de la maniobra.

**Reproducibilidad.** La reproducibilidad la podemos conocer mediante el coeficiente de correlación intraclassa (CCI)<sup>73-75</sup>, que ya se ha utilizado previamente en neumología con dicha finalidad<sup>37,76-78</sup>. Tiene la ventaja, respecto a otros sistemas que miden variabilidad o reproducibilidad, de ser adimensional<sup>73</sup>. El CCI obtenido al estudiar medidas repetidas de los valores espirométricos basales en pacientes con EPOC, en situación estable de su enfermedad, es de 0,83 para el FEV<sub>1</sub>, 0,85 para la FVC y bastante inferior, 0,78, para el PEF<sup>44</sup>. Al analizar sus cambios con el broncodilatador se observan CCI muy bajos, aunque también los mejores resultados corresponden al FEV<sub>1</sub> y la FVC (0,20 y 0,17, frente a 0,11 para el PEF), confirmando la mayor reproducibilidad de estos parámetros<sup>44</sup>. El CCI refleja la variabilidad intraindividual en relación a la variabilidad interindividual, por lo que el CCI bajo encontrado en estos pacientes nos indica que la mayor parte de la variabilidad es atribuible al propio individuo, más que a la existencia de diferencias entre los individuos.

Así pues, teniendo en cuenta que su variabilidad y reproducibilidad son similares y el hecho de que ofrecen información complementaria, tanto el FEV<sub>1</sub> como la FVC se deben considerar para valorar la PBD.

*Fórmulas para mediar la prueba broncodilatadora*

Se han propuesto múltiples formas de expresar la respuesta a la PBD (tabla I), si bien, en la práctica clínica, las más utilizadas son el cambio medido en valor absoluto y en porcentaje simple respecto al basal. Ambas tienen en común la simplicidad de cálculo. Sus desventajas son la elevada dependencia del valor basal<sup>79</sup>, otorgando una injustificada ventaja a los individuos que parten de valores basales bajos, que se ven afectadas por el error relacionado con la tendencia de cualquier resultado a la “regresión a la media” y que no tienen en cuenta la edad, el sexo y la altura<sup>80</sup>. El porcentaje ponderado, recomendado en la normativa de la espirometría de la SEPAR<sup>15</sup>, no ofrece ventajas claras con respecto a las anteriores formas de expresar la PBD y presenta similares inconvenientes. El porcentaje respecto al valor teórico fue recomendado junto con el valor absoluto en las normativas de la espirometría de la ERS de 1993<sup>18</sup>. Al primero se le ha atribuido que tiene en cuenta la edad, el sexo y la altura del individuo<sup>80</sup>, así como que tiene una buena reproducibilidad<sup>20</sup> y que es poco dependiente del valor basal<sup>79,81-84</sup>. Durante los últimos años se han propuesto otras formas de expresar la PBD como los residuos estandarizados, el porcentaje respecto al valor posible, el porcentaje respecto al valor alcanzable o el porcentaje respecto al valor máximo. Sin embargo, su utilización prácticamente se ha limitado a estudios sin llegar a implantarse en la práctica clínica. Los dos últimos tienen el inconveniente de precisar medidas repetidas previas de cada sujeto. Al porcentaje respecto al valor posible se le ha atribuido menor dependencia del valor basal y mayor reproducibilidad<sup>85</sup> que otras fórmulas, así como ser mejor predictor de mortalidad que el valor absoluto o el porcentaje simple respecto al valor basal<sup>86</sup>. A los residuos estandarizados se les atribuye la ventaja de evitar sesgos debidos a la altura o al sexo<sup>80</sup> y tener en cuenta el rango de los valores de referencia al introducir en su cálculo la dispersión de dichos valores, resultando así una medida adimensional que permite realizar comparaciones más exactas<sup>87</sup>.

La mayoría de estudios publicados hasta la fecha que comparan métodos de interpretar la PBD sólo analizan algunas de las fórmulas propuestas y se centran en algún aspecto concreto de éstas (su variabilidad, su dependencia del basal o su reproducibilidad). Por otro lado, parten de muestras heterogéneas al incluir pacientes con EPOC, asma y otros tipos de neumopatías obstructivas. A continuación se analizan las principales consideraciones que deben tenerse en cuenta para valorar una forma de expresar la PBD y los estudios realizados al respecto.

**Reproducibilidad.** La reproducibilidad de la forma de expresar la PBD supone una valoración de la validez y fiabilidad del resultado de la medida. Varios estudios han intentado analizarla; sin embargo, la mayoría se han visto limitados por la utilización de muestras heterogéneas que incluyen pacientes con obstrucción al flujo aéreo debida a diferentes enfermedades y por analizar de manera selectiva sólo algunas de las formas de expresar la respuesta al broncodilatador. El estudio de Dompe-

TABLA I  
Fórmula para medir la prueba broncodilatadora

1. Incremento de IE en valor absoluto	$\text{IE post BD} - \text{IE pre BD}$
2. Incremento porcentual del IE respecto al basal	$\frac{(\text{IE post BD} - \text{IE pre BD}) * 100}{\text{IE pre BD}}$
3. Incremento porcentual del IE respecto al teórico	$\frac{(\text{IE post BD} - \text{IE pre BD}) * 100}{\text{IE teórico}}$
4. Incremento porcentual del IE ponderado	$\frac{(\text{IE post BD} - \text{IE pre BD}) * 100 * 2}{\text{IE pre BD} + \text{IE post BD}}$
5. Residuos estandarizados	$\left[ \frac{\text{IE post BD} - \text{IE teórico}}{\text{DE del IE teórico}} \right] - \left[ \frac{\text{IE pre BD} - \text{IE teórico}}{\text{DE del IE teórico}} \right]$
6. Porcentaje del IE máximo	$\frac{(\text{IE post BD} - \text{IE pre BD}) * 100}{\text{Incremento Máximo IE}}$
7. Porcentaje del IE posible	$\frac{(\text{IE post BD} - \text{IE pre BD}) * 100}{\text{IE teórico} - \text{IE pre BD}}$
8. Porcentaje del IE alcanzable	$\frac{(\text{IE post BD} - \text{IE pre BD}) * 100}{\text{IE máximo} - \text{IE pre BD}}$

IE: índice espirométrico con el que se mide la respuesta a la prueba broncodilatadora; DE: desviación estándar; BD: broncodilatador.

ling et al<sup>85</sup>, que adolece de ambas limitaciones, concluye que el porcentaje respecto al posible y el porcentaje respecto al alcanzable son las fórmulas más reproducibles. No incluyeron los residuos estandarizados, fórmula que aparece como la más reproducible junto al porcentaje respecto al teórico en el estudio de Kerjtjens et al<sup>37</sup>, quienes no incluyeron entre las cuatro fórmulas que estudiaron ni el porcentaje respecto al posible ni el porcentaje respecto al alcanzable. Otra diferencia entre ambos estudios es que en el primero se estudia la reproducibilidad mediante el coeficiente de variación (CV), mientras que en el segundo se utiliza el CCI. La ventaja de este último método es que considera la variabilidad intraindividual.

En un estudio reciente<sup>44</sup> se compararon las 8 fórmulas de expresar la PBD recogidas en la tabla I. Se aplicaron tanto al FEV<sub>1</sub> como a la FVC, en una población homogénea de pacientes con EPOC estable a los que se les realizaron PBD repetidas en días diferentes. Se analizó su reproducibilidad tanto mediante el CCI como mediante el CV. Según el CCI las fórmulas más reproducibles fueron el porcentaje respecto al valor posible, el porcentaje respecto al valor teórico y los residuos estandarizados. El CV presentó discordancia ya que estas 3 fórmulas eran aventajadas por el porcentaje respecto al valor alcanzable que, sin embargo, presentó un valor

muy bajo en el CCI. Ello se explica porque el CV mide la variación total, mientras que el CCI valora la variabilidad intraindividual en relación a la total. Es decir, que el porcentaje respecto al valor alcanzable tiene menor variabilidad total que las otras formas de expresar la PBD, pero la proporción de variabilidad intraindividual en relación a la total es superior al de otros métodos de cálculo. Esto explica que Dompeling et al<sup>85</sup>, que sólo utilizaron el CV, concluyesen que el porcentaje respecto al valor alcanzable era una de las fórmulas menos variables.

*Dependencia del valor basal.* Conocer la dependencia de cada fórmula de expresar la PBD respecto al valor basal es importante<sup>80,82</sup> y especialmente deseable cuando se compara la PBD de pacientes con espirometrías muy diferentes. Varios autores han constatado la gran dependencia de las distintas formas de expresar la respuesta a la PBD respecto al valor basal<sup>37,80,82</sup>. La menor dependencia se objetiva en el porcentaje respecto al alcanzable, pero su escasa reproducibilidad y su mayor complejidad de cálculo al requerir espirometrías repetidas no parece compensar esta ventaja<sup>44</sup>. Es de destacar el comportamiento del porcentaje respecto al posible, ya que su dependencia respecto al valor basal se incrementa a medida que aumenta el FEV<sub>1</sub> basal<sup>44,80,82</sup>. Esto se explica por el hecho de que pacientes con un FEV<sub>1</sub> basal alto tras el broncodilatador pueden alcanzar cifras próximas a su valor teórico, con lo que al expresar el resultado mediante el porcentaje respecto al posible el valor tiende a ser muy elevado. Esto sucede tanto al analizar los cambios del FEV<sub>1</sub> como los de la FVC mediante esta fórmula. De las restantes formas propuestas para expresar la PBD, tienen menor dependencia del valor basal el porcentaje respecto al teórico y los residuos estandarizados<sup>37,44,82</sup>, aventajando en este aspecto tanto al valor absoluto como al porcentaje simple respecto al basal.

*Comparación de los distintos métodos de expresar la PBD: sensibilidad, especificidad y puntos de corte.* Para analizar estos aspectos es necesario establecer previamente un estándar de referencia que indique cuándo existe un efecto broncodilatador real. Para ello debe tenerse en cuenta tanto la variabilidad espontánea de los índices espirométricos como el posible efecto placebo, a fin de delimitar el punto a partir del cual hay que considerar que una variación en estos índices es atribuible a un efecto farmacológico. Ambos factores se pueden estudiar realizando medidas repetidas en condiciones estables y aplicando un intervalo de normalidad<sup>88</sup> que permite delimitar tanto el efecto de la variabilidad intraindividual como del placebo en los cambios experimentados. De esta forma, se puede definir un margen a partir del cual los cambios del FEV<sub>1</sub> y de la FVC sean atribuidos a un efecto real del broncodilatador, estableciendo así un estándar de referencia que nos permita estudiar otras formas de interpretar la PBD<sup>44</sup>.

Una vez delimitado el umbral, que permite identificar una respuesta significativa en la PBD, se puede completar el estudio de las mejores formas de expresarla comparando su sensibilidad y especificidad y analizando, para cada una, su mejor punto de corte. Aunque las pro-

puestas en la bibliografía han sido múltiples, casi nunca han estado basadas en trabajos contrastados<sup>3</sup>. De hecho, éste es el apartado que mayor atención presta el clínico y de los más problemáticos porque la broncodilatación es una variable continua, no dicotómica<sup>80</sup>.

En función del estándar de referencia definido mediante el intervalo de normalidad se puede calcular el área bajo la curva ROC correspondiente a las diferentes fórmulas para interpretar los cambios que tras el broncodilatador sufren el FEV<sub>1</sub> y la FVC y compararlos entre sí. En el caso del FEV<sub>1</sub>, de las 8 formas de expresar la PBD que figuran en la tabla I, las mejores son los residuos estandarizados y el porcentaje respecto al valor teórico, al ser los que presentan mayor área de curva ROC y un intervalo de confianza más estrecho<sup>44</sup>. Como hemos visto en los apartados anteriores, éstas son las fórmulas que presentan también mayor reproducibilidad y menor dependencia del valor basal. En el caso de la FVC el porcentaje respecto al valor posible es el método que presenta una mayor área bajo la curva ROC, aunque la diferencia con el porcentaje respecto al valor teórico y residuos estandarizados es escasa. Teniendo en cuenta que el porcentaje respecto al valor posible aplicado a la FVC tiene el mismo problema de dependencia del valor basal que el FEV<sub>1</sub><sup>44</sup>, resultan preferibles las otras dos formas de expresar la respuesta a la PBD.

No existe unanimidad sobre los umbrales de significación adecuados para interpretar las diferentes fórmulas de expresión de la respuesta al broncodilatador. Existen múltiples ejemplos en la bibliografía de la utilización arbitraria de umbrales de significación distintos<sup>11, 36-38,63,64,69,84,89</sup>. Dawson, en 1966<sup>3</sup>, publicó un estudio realizado en función del seguimiento durante 4 años de un grupo de 38 trabajadores de berilio a los que realizó un estudio funcional respiratorio cada 6 meses. Según el CV de los parámetros espirométricos proponía utilizar como umbrales para considerar PBD positiva incrementos del FEV<sub>1</sub> o de la FVC superiores al 10% o de los flujos medios (FEF 25-75%) superiores al 40%. Twendale et al<sup>66</sup>, a partir de intervalos de confianza, para delimitar la variabilidad natural obtuvieron límites de significación para el FEV<sub>1</sub> (160 ml) y la FVC (330 ml). Sin embargo, no consideraron el efecto placebo ni la variabilidad intraindividual.

En un estudio reciente<sup>44</sup>, de acuerdo con un estándar de referencia establecido mediante un intervalo de normalidad basado en medidas repetidas, los mejores puntos de corte para interpretar la respuesta a la PBD, en las fórmulas que presentaron una mayor área bajo la curva ROC, fueron de 0,3 para los residuos estandarizados y del 6% para el porcentaje respecto al valor teórico, tanto al aplicarlo a la FVC como al FEV<sub>1</sub>. Estos puntos de corte presentaron los mejores valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud para detectar pacientes con PBD positiva. La tabla II presenta los mejores puntos de corte para cada fórmula.

El porcentaje respecto al valor teórico tiene la ventaja de incluir información importante para el clínico como es la gravedad de la obstrucción inicial y la resultante

TABLA II

Descripción de los mejores puntos de corte de los distintos métodos de expresar la respuesta a la prueba broncodilatadora<sup>44</sup>

Índice espirométrico	Umbral	Sensibilidad	Especificidad	Área curva ROC
FEV <sub>1</sub>				
Valor absoluto	150 ml	88	89	93
% simple respecto al basal	12	82	85	79
% ponderado respecto al basal	10	84	79	89
% del teórico	6	83	89	92
% respecto al máximo	60	79	69	77
% respecto al posible	10	83	76	87
% respecto al alcanzable	50	81	57	67
Residuos estandarizados	0,3	90	81	94
FVC				
Valor absoluto	250 ml	74	93	91
% simple respecto al basal	5	84	67	89
% ponderado respecto al basal	5	84	67	86
% del teórico	6	75	86	86
% respecto al máximo	55	74	74	79
% respecto al posible	15	84	80	86
% respecto al alcanzable	50	76	69	76
Residuos estandarizados	0,3	84	77	90

tras el broncodilatador. También se le ha atribuido la ventaja de evitar el sesgo debido a la edad, el sexo y la altura, aunque este punto ha sido cuestionado<sup>87</sup>. Pero hay que considerar que un determinado porcentaje respecto al valor teórico en un parámetro no significa lo mismo, en términos de desviación respecto al valor predicho, que el mismo porcentaje respecto al valor teórico de otro parámetro<sup>87</sup>. Los residuos estandarizados reflejan la distancia de un resultado respecto al valor de referencia, por lo que no sólo son independientes de la edad, el sexo y la altura, sino que, además, su significado es el mismo independientemente del parámetro al que se aplique<sup>37,80,87</sup>. Por ello, se considera que matemáticamente son más exactos que el porcentaje respecto al valor teórico<sup>87</sup>. La dificultad que entraña su cálculo tiene fácil solución hoy con la informatización de la espirometría. Esta mayor precisión matemática de los residuos estandarizados hace que algunos autores<sup>21</sup> avalen su uso frente al porcentaje respecto al valor teórico a la hora de expresar el resultado de la espirometría. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que al hablar de la PBD no expresamos un resultado basal en relación a un valor de referencia, sino el cambio que experimenta este valor basal con el broncodilatador. En este caso creemos que las ventajas de los residuos estandarizados sobre el porcentaje respecto al valor teórico se atenúan y puede justificarse la utilización de cualquiera de los dos.

#### Número de pruebas broncodilatadoras necesarias

Uno de los problemas para interpretar la PBD es la gran variabilidad que presenta<sup>11,63,66,90-92</sup>, con la consiguiente dificultad para extraer conclusiones a partir de una única prueba<sup>17,19, 36,37,93,94</sup>. Al realizar PBD seriadas en pacientes con EPOC en fase estable, se constata que la mayoría responden en alguna ocasión al broncodilatador<sup>37,45,90,92</sup>, y que existe una gran variabilidad intraindividual en esta respuesta<sup>11,37,45,63,90,92,95</sup>. El 80% presen-

tan respuestas variables en un período corto de tiempo<sup>96</sup>. Sin embargo, con dos PBD se detectan la mayoría de pacientes (el 88%) que ocasionalmente pueden responder al broncodilatador<sup>96</sup>. De forma que, si bien con una única PBD la capacidad de sacar conclusiones es muy limitada, con dos tenemos un grado de confianza suficiente como para evaluar la broncorreversibilidad del paciente.

#### Para qué sirve la prueba broncodilatadora

##### *Constatar objetivamente la respuesta al broncodilatador*

La necesidad de poder determinar de una forma objetiva cuándo la respuesta al broncodilatador es significativa viene determinada por la falta de correlación entre la percepción de mejoría y la constatada por diferentes sistemas de medida<sup>97-102</sup>. Los tests para medir la disnea pueden ser mejores indicadores de la respuesta al broncodilatador que las pruebas funcionales respiratorias<sup>97-99</sup>. La falta de estandarización de los umbrales para considerar positiva la prueba y de la forma de expresarla hace difícil comparar los distintos trabajos que han intentado correlacionar una respuesta al broncodilatador con la mejoría de la disnea. Además, la relación entre la mejoría de la espirometría y la mejoría subjetiva no tiene por qué ser exacta, ya que la percepción puede estar influida por otros factores ajenos a los reflejados por los valores espirométricos. Los broncodilatadores pueden tener otros efectos beneficiosos aunque no se modifique la espirometría como, por ejemplo, actuar sobre el sistema cardiovascular, sobre la musculatura, sobre el aclaramiento ciliar favoreciendo la expectoración e incluso mejorando la tos<sup>71</sup>. Aunque la PBD es un dato más a valorar, los cuestionarios sobre calidad de vida<sup>98,99,103</sup>, las escalas para medir la disnea<sup>104</sup> y el test de la marcha deben ser herramientas complementarias para valorar la respuesta al tratamiento.

### *Detectar precozmente la obstrucción bronquial y como marcador de riesgo de EPOC en estudios epidemiológicos*

La PBD permite una detección precoz de la obstrucción en pacientes con espirometría basal normal pero con PBD positiva o pacientes con alteración basal muy leve que se corrige al administrar un broncodilatador<sup>105</sup>. Por otra parte, la presencia de hiperreactividad bronquial es un marcador independiente del desarrollo y evolución de la EPOC<sup>33,106</sup>.

### *Establecer un pronóstico*

El mejor factor pronóstico de supervivencia conocido en la EPOC es la caída del FEV<sub>1</sub> a lo largo del tiempo<sup>107-109</sup>, pero presenta el inconveniente de precisar un seguimiento de varios años. Los factores que se correlacionan con el descenso del FEV<sub>1</sub> en pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo son el número de paquetes-año de tabaco fumados, la hiperreactividad medida como respuesta a un broncoconstrictor y la broncorreversibilidad medida como respuesta aguda a un broncodilatador<sup>33</sup>. De hecho, hay una relación inversa entre la respuesta a la PBD y el grado de decrecimiento anual del FEV<sub>1</sub><sup>11</sup>: a mayor respuesta en la PBD menor caída del FEV<sub>1</sub><sup>71,90</sup>. Así, la magnitud del incremento del FEV<sub>1</sub> con el broncodilatador ha demostrado ser un factor de pronóstico favorable en la supervivencia<sup>110</sup>. Cuando se estudia la supervivencia en relación con la forma de expresar la PBD, el porcentaje respecto al valor teórico<sup>108,109</sup> y el incremento respecto al valor posible<sup>33,86</sup> son los que mejores resultados han obtenido. También la FVC basal y su incremento con el broncodilatador se ha relacionado con una supervivencia más prolongada<sup>71</sup>. La falta de relación entre supervivencia y respuesta aguda al broncodilatador de algunos estudios<sup>111-113</sup> puede estar motivada por el hecho de que los pacientes no recibieron tratamiento crónico con broncodilatador, lo cual puede cambiar el curso de la enfermedad.

### *Hacer un diagnóstico diferencial*

La broncorreversibilidad es una característica del asma pero no es exclusiva de esta enfermedad, ya que puede observarse en otras neumopatías que cursan con una alteración ventilatoria obstructiva como la EPOC. Se ha intentado diferenciar ambas afecciones según la magnitud de la respuesta al broncodilatador, pero se ha visto que éste no es por sí solo un criterio suficientemente discriminante<sup>11,80,81,114,115</sup>. Aunque la magnitud de la respuesta de ambas enfermedades es diferente, hay un gran solapamiento. Así, la PBD es un dato más a considerar para establecer el diagnóstico junto con la información que proporciona la historia clínica, la exploración física y otras pruebas complementarias<sup>81,93</sup>.

### *Participar en estudios clínicos*

Es frecuente que en los ensayos clínicos con pacientes con enfermedad respiratoria se considere como cri-

terio de inclusión o de exclusión una determinada respuesta a la PBD<sup>30,33-35,58,64,116,117</sup>. Sin embargo, la forma de realizar e interpretar la prueba de dichos estudios es muy variable, lo cual dificulta la comparación entre ellos y la extrapolación de los resultados. Esto es especialmente importante cuando se comparan broncodilatadores, ya que la PBD es la herramienta fundamental para su valoración. La estandarización u homogeneización en la forma de expresarla, máxime cuando se comparan pacientes con diferente grado de obstrucción, es esencial.

### *Predecir la respuesta al tratamiento broncodilatador crónico*

Algunos estudios han detectado que la PBD puede predecir la respuesta al tratamiento crónico con teofilina<sup>97</sup> y con  $\beta_2$ -adrenérgico<sup>71</sup>. Sin embargo, otros autores cuestionan este valor predictivo debido a la gran variabilidad y poca reproducibilidad de la prueba<sup>95</sup>, aunque estos inconvenientes pueden minimizarse unificando los criterios de realización e interpretación de la prueba. No obstante, la mayoría de los pacientes con EPOC presentan en algún momento mejoría sintomática con los broncodilatadores y este beneficio no siempre se observa funcionalmente, tal como se ha referido anteriormente. Así, una PBD negativa no justifica desaconsejar la utilización regular de broncodilatadores<sup>19</sup>. Por el contrario, cuando de forma repetida con el broncodilatador se obtiene una mejoría estaría justificado insistir en el tratamiento regular e incluso valorar la modificación de la pauta terapéutica del paciente.

### *Predecir la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados*

Los corticoides inhalados en pacientes con EPOC se utilizan con frecuencia a partir de la impresión de que proporcionan beneficio en algunos pacientes. Sin embargo, los datos disponibles actualmente no parecen apoyar su uso de forma indiscriminada<sup>118,119</sup>. Aunque debe tenerse en cuenta que los principales estudios excluyeron los pacientes con respuesta inicial al broncodilatador, por lo que sus resultados pueden no ser una buena referencia<sup>120-122</sup>. Cuando se consideran todos los pacientes con EPOC, varios estudios sugieren que la respuesta aguda a los broncodilatadores puede predecir también la mejoría con los corticoides inhalados<sup>123-130</sup>.

### *Predecir la respuesta al tratamiento con corticoides orales*

Entre el 60 y el 96% de los pacientes con una obstrucción crónica al flujo aéreo que tienen una PBD positiva responden a una tanda corta con corticoides orales<sup>36,37</sup>. Las diferencias encontradas entre los estudios pueden deberse a la utilización de diferentes dosis y tipo de broncodilatadores para la realización de la PBD, así como a criterios de interpretación distintos. Cuando se considera la magnitud de la respuesta a un broncodilatador, los pacientes que mejoran con el trata-

miento con corticoides orales presentan un incremento medio del FEV<sub>1</sub> tras el agonista  $\beta_2$  del 25%, mientras que los no respondedores presentan un incremento medio del 13%<sup>124</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Brown RH, Zerhouni EA, Mitzner W. Variability in the size of individual airways over the course of one year. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 51: 1159-1164.
- Hruby J, Butler J. Variability of routine pulmonary function tests. *Thorax* 1975; 30: 548-553.
- Dawson A. Reproducibility of spirometric measurements in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93: 264-268.
- Herold CJ, Brown RH, Mitzner W, Links JM, Hirsman CA, Zerhouni EA. High resolution computed tomography: a new method to assess pulmonary airway reactivity. *Radiology* 1991; 181: 374-396.
- Brown RH, Herold CJ, Hirsman CA, Zerhouni EA, Mitzner W. In vivo measurement of airway reactivity using high-resolution computed tomography. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 208-212.
- Wood SA, Zerhouni EA, Hoford JD, Hoffman EA, Mitzner W. Measurement of three-dimensional lung tree using computed tomography. *J Appl Physiol* 1995; 79: 1687-1697.
- Rozas CJ, Goldman AL. Daily spirometric variability: normal subjects and subjects with chronic bronchitis with and without airflow obstruction. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1287-1291.
- Nickereson BG, Lemen RJ, Gerdes CB, Wegmann MJ, Rodertson G. Within-subject variability and percent change for significance of spirometry in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 859-866.
- Nagai A, Yamawaki I, Takizawa T, Thurlbeck WM. Alveolar attachments in emphysema of human lungs. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 888-891.
- Wright J, Cagle L, Churg A, Colby TV, Myers J. Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 240-262.
- Anthonisen NR, Wright EC, y el IPPB Trial Group. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 814-819.
- Committee on emphysema American College of Chest Physicians. Criteria for the assessment of reversibility in airways obstruction. *Chest* 1974; 65: 552-553.
- Snider GL, Woolf CR, Kory RC, Ross J. Criteria for the assessment of reversibility in airways obstruction. Report of the Committee on Emphysema: American College of Chest Physicians. *Chest* 1974; 65: 552-553.
- Ries A. Response to bronchodilators. En: Clausen JL, editor. *Pulmonary function testing guidelines and controversies*. Orlando. Game? Stration 1984; 215-221.
- SEPAR. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 132-142.
- Cotes JE. *Lung function* (4.ª ed.). Londres: Blackwell Scientific, 1979.
- American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.
- Quanjer PhH, Tammeling GS, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yennault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests. European Community for steel and coal. *Eur Respir J* 1993; 6 (Supl 16): 5-40.
- ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (Supl): 77-120.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P et al, on behalf of the Task Force. ERS Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-1420.
- Díez Herranz A, Tobal González M. La interpretación de la espirometría: ¿dónde nos encontramos? *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 475-482.
- Harf A. How to express the reversibility of bronchial obstruction? *Eur Respir J* 1992; 5: 919-920.
- Selroos O, Pietinalho, Riska H. Delivery devices for inhaled asthma medication - Clinical implications of differences in effectiveness. *Clin Immunotherapy* 1986; 54: 287-288.
- Short Md, Singh CA, Few JD, Studdy PR, Heaf PJD, Spiro SG. The labelling and monitoring of lung deposition of an inhaled synthetic anticholinergic bronchodilating agent. *Chest* 1981; 80 (Supl): 918-921.
- Newman SP, Weisz AWB, Talaee N, Clark. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurized aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991; 46: 712-716.
- Zamuidin BN, Biddiscombe M, Tolfree SEJ, Short M, Spiro SG. Comparison of bronchodilator response and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurised aerosol metered dose inhaler, as a dry powder and as a nebulised solution. *Thorax* 1993; 45: 469-473.
- Borgstrom L, Bondesson E, Moren F, Trofast E, Newman SP. Lung deposition of budesonide inhaled via turbuhaler: a comparison with terbutaline in normal subjects. *Eur Respir J* 1994; 7: 69-73.
- Newman SP, Nillar AB, Lennard-Jones, Moren F, Clarke SW. Improvement of pressurized aerosol deposition with Nebuhaler spacer device. *Thorax* 1984; 39: 935-941.
- Melchor R, Biddiscombe MF, Mak VHF, Shooort MD, Spiro SG. Lung deposition patterns of directly labelled salbutamol in normal subjects and in patients with reversible airflow obstruction. *Thorax* 1993; 48: 506-511.
- Corris PA, Neville E, Nariman S, Gibson GJ. Dose-response study of inhaled salbutamol powder in chronic airflow obstruction. *Thorax* 1983; 38: 292-296.
- Britton J, Tatterfield A. Comparison of cumulative and non-cumulative techniques to measure dose-response curves for beta-agonists in patients with asthma. *Thorax* 1984; 39: 579-599.
- Shim C. Response to bronchodilators. *Clin Chest Med* 1989; 10: 155-164.
- Potsma DS, Vries KD, Koeter GH, Sluiter HJ. Independent influence of reversibility of airflow obstruction and nonspecific hyperreactivity on the long-term course of lung function in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 276-280.
- Tashkin DP, Ashutosh K, Bleecker ER, Birtt EJ, Cugell DW, Cummings JM et al. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaporterenol in chronic obstructive pulmonary disease. A 90 day multi-centre study. *Am J Med* 1986; 81 (Supl 5A): 81-90.
- Mayos M, González M, Casán P, García-Barbal J, Sanchís J. Comparación entre procaterol y salbutamol mediante dosis-respuesta acumulada en pacientes con limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 65-68.
- Nisar M, Walshaw M, Earis JE, Pearson MG, Calverly PM. Assessment of reversibility of airway obstruction in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1990; 45: 190-194.
- Kerstjens HAM, Brand PLP, Quanjer PH, Van deer Bruggen-Bogaarts BAHA, Koeter GH, Postma DS, on behalf of the Dutch CNSLD Study Group. Variability of bronchodilator response and effects of inhaled corticosteroid treatment in obstructive airways disease. *Thorax* 1993; 48: 722-729.
- Nisar M, Earis JE, Pearson MG, Calverly PMA. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 555-559.
- Braun SR, Mckenzie WN, Copeland C, Knight L, Ellersieck M. A comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. *Arch Intern Med* 1989; 149: 544-547.
- Newnham DM, Dhillon DP, Winter JH, Jackson CM, Clark RA, Lipworth BJ. Bronchodilator reversibility to low and high doses of terbutaline and ipratropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1993; 48: 1151-1155.
- Jenkins SC, Moxham J. High dose salbutamol in chronic bronchitis: comparison of 400 mg, 1 mg, 1.6 mg, 2 mg and placebo delivered by rotahaler. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 242-247.
- Lipworth BJ, Clark RA, Dhillon DP, McDevitt DG. Comparison of the effects of prolonged treatment with low and high doses of inhaled terbutaline on beta-adrenoceptor responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990, 142: 338-342.
- Gómez L, Rodríguez-Carballeira M, Quintana S, Esteban L, Viñas C, Heredia JL. The bronchodilator response with increasing dose of terbutalina. *Eur Respir J* 1994; 7: S330.

44. Rodríguez-Carballeira M. Prueba broncodilatadora en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica [Tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, 1999.
45. Jaesckie R, Guyatt GH, Cook D, Morris J, Willan A, McLlroy W et al. The effect of increasing doses of  $\beta$ -agonist on airflow in patients with chronic airflow limitation. *Respir Med* 1993; 87: 433-438.
46. Klock LE, Miller TD, Morris AH, Watanabe S, Dickman M. A comparative study of atropine sulfate and isoproterenol hydrochloride in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 371-376.
47. Ashutosh K, Dev G, Steele D. Non bronchodilator effects of pirbuterol and ipratropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995; 107: 173-178.
48. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Comparative dose-response study of three anticholinergic agents and fenoterol using a metered dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1993; 50: 62-66.
49. Wesseling G, Mostert R, Wouters EFM. A comparison of the effects of anticholinergic and beta-2-agonist and combination therapy on respiratory impedance in COPD. *Chest* 1992; 101: 166-173.
50. Lloberas P, Ramis L, Montserrat JM, Serra J, Campistol J, Picado C, Agustí-Vidal A. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988; 1: 536-539.
51. Braun SR, Levy SF, Grossman J. Comparison of ipratropium bromide and albuterol in chronic obstructive pulmonary disease: a three-center study. *Am J Med* 1991; 91 (Supl 4A): 28-32.
52. Imhof E, Elsasser S, Karrer W, Grossenbacher M, Emmons R, Perruchoud AP. Comparison of bronchodilator effect of fenoterol/ipratropium bromide and salbutamol in patients with chronic obstructive lung disease. *Respiration* 1993; 60: 84-88.
53. Petrie GR, Palmer KNV. Comparison of aerosol ipratropium bromide and salbutamol in chronic bronchitis and asthma. *Br Med J* 1975; 1: 430-432.
54. Douglas NJ, Davidson I, Sudlow MF, Flenley DC. Bronchodilation and the site of airway resistance in severe chronic bronchitis. *Thorax* 1979; 34: 51-56.
55. Hughes JA, Tobin MJ, Bellamy D, Hutchison DCS. Effects of ipratropium bromide and fenoterol aerosols in pulmonary emphysema. *Thorax* 1982; 37: 667-670.
56. Rodríguez-Carballeira M, Heredia JL, Gómez L, Quintana S, Viñas C. Contribution of Ipratropium Bromide of the bronchodilator test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmon Pharmacol Ther* 1999; 12: 43-48.
57. Rodríguez-Carballeira M, Rué M, Quintana S, Gómez L, Heredia JL. Bronchodilator test with terbutaline and ipratropium bromide in patients with COPD. *Eur Respir J* 1997; 10 (Supl 25): 37.
58. Marini JJ, Lakshminarayan S. The effect of atropine inhalation in "irreversible" chronic bronchitis. *Chest* 1980; 77: 591-596.
59. Passamonte PM, Martínez AJ. Effect of inhaled atropine or metaproterenol in patients with chronic airway obstruction and therapeutic serum theophylline levels. *Chest* 1984; 85: 610-615.
60. Quadrelli SA, Roncoroni AJ, Porcel G. Analysis of variability in interpretation of spirometric tests. *Respiration* 1996; 63: 131-136.
61. Light RW, Conrad SA, George RB. Clinical significance of pulmonary function tests. The one best test for evaluating the effects of bronchodilator therapy. *Chest* 1977; 72: 512-516.
62. Pennock BE, Rogers RM, McCaffree DR. Changes in measured spirometric indices. What is significant? *Chest* 1981; 80: 97-99.
63. Berger R, Smith D. Acute postbronchodilator changes in pulmonary function parameters in patients with chronic airways obstruction. *Chest* 1988; 93: 541-546.
64. Barrons MJ, Rees PJ. Bronchodilator responses to salbutamol followed by ipratropium bromide in partially reversible airflow obstruction. *Respir Med* 1990; 84: 311-315.
65. Noah MS, Kabiraj MM, Abdullah AK, Zaman AU. Measurement of reversibility of airways obstruction: which parameters to use? *Respiration* 1985; 48: 24-28.
66. Tweeddale PM, Alexandeer F, McHardy GJR. Short term variability in FEV<sub>1</sub> and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* 1987; 42: 487-490.
67. Ramsdell JW, Tisi GM. Determination of bronchodilation in the clinical pulmonary function laboratory. *Chest* 1979; 76: 622-628.
68. Kelly CA, Gibson GJ. Relation between FEV<sub>1</sub> and peak expiratory flow in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 1988; 43: 335-336.
69. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing of airway obstruction. *Thorax* 1992; 47: 162-166.
70. Armitage B, Berry G. Statistical methods for research workers (3.<sup>a</sup> ed.). Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994.
71. Ayres SM, Griesbach SJ, Reilmond F, Evans RG. Bronchial component in chronic obstructive lung disease. *Am J Med* 1974; 57: 183-191.
72. Baker TR, Oscherwitz M, Corlin R, Jarboe E, Teisch J, Nichaman MZ. Screening and treatment program for mild chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1970; 214: 1448-1455.
73. Prieto L, Lamarca R, Casado A. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclass. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 142-145.
74. Mora Ripoll R, Ascaso Terrén C, Sentís Vialta J. Uso actual de la estadística en investigación biomédica: una comparación entre revistas de medicina general. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 451-456.
75. Mora Ripoll R, Ascaso Terrén C, Sentís Vialta J. Tendencias actuales en la utilización de la estadística en medicina. Estudio de los artículos publicados en *Medicina Clínica* (1991-1992). *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 444-447.
76. Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S, Pugsley S, Keller J, Newhouse MT. Acute response to bronchodilator. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1949-1952.
77. Gabriel Sánchez R, Villasante Fernández-Montes C, Pino García JM, García Río F, Miravittles M, Jiménez Ruiz CA et al. Estimación de la variabilidad inicial interobservador de la espirometría forzada en el estudio epidemiológico multicéntrico IBERCOP. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 300-305.
78. Chinn S, Britton JR, Burney PGJ, Tattersfield AE, Papacosta AO. Estimation and repeatability of the response to inhaled histamine in a community survey. *Thorax* 1987; 42: 45-52.
79. Meslier N, Racinaux JL. Test of reversibility of airway obstruction. *Eur Respir Rev* 1991; 1: 34-40.
80. Brand PL, Quanjer PH, Postma DS, Kerstjens HAM, Koëter GH, Dekhuijzen PNR, Sluiter HJ, y el Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease (CNSLD) Study Group. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992; 47: 429-436.
81. Meslier N, Racineux JL, Six P, Lockhart A. Diagnostic value of reversibility of chronic airway obstruction to separate asthma from chronic bronchitis: a statistical approach. *Eur Respir J* 1989; 2: 497-505.
82. Weir DC, Burge PS. Measures of reversibility in response to bronchodilators in chronic airflow obstruction: relation to airway calibre. *Thorax* 1991; 46: 43-45.
83. Gayraud P, Orehek J. Mesure d'un effet bronchodilatateur par le VEMS: comment l'exprimer? *Rev Mail Respir* 1984; 1: 81-84.
84. Demedts M. The assessment of reversibility: what physiological tests? *Eur Respir J* 1990; 3: 1084-1087.
85. Dompeling E, Van Schayck CP, Molema J, Akkermans R, Folgering H, Van Grunsven PM et al. A comparison of six different ways of expressing the bronchodilating response in asthma and COPD; reproducibility and dependence of prebronchodilator FEV<sub>1</sub>. *Eur Respir J* 1992; 5: 975-981.
86. Postma DS, Gimeno F, Weele LTHVD, Sluiter HJ. Assessment of ventilatory variables in survival prediction of patients with chronic airflow obstruction: the importance of reversibility. *Eur J Respir Dis* 1985; 67: 360-368.
87. Miller MR, Pincock AC. Predicted values: how should we use them? *Thorax* 1988; 43: 265-267.
88. Chinn S. Repeatability and method comparison. *Thorax* 1991; 46: 454-456.
89. Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, Schechter M. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator. Epidemiologic considerations. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 317-320.
90. Anthonisen NR, Wright EC, e IPPB Trial Groups. Response to inhaled bronchodilators in COPD. *Chest* 1987; 91 5 (Supl): 36-39.
91. Pratter MW, Irwin RS. Predicting response to bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1909-1910.

92. Gómez L, Rodríguez-Carballeira M, Quintana S, Esteban L, Viñas C, Heredia JL. Espirometrías repetidas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: variabilidad de la prueba broncodilatadora. *Arch Bronconeumol* 1994; 30 (Supl 1): 152-153.
93. Eliasson O, Degraff AC. The use of criteria for reversibility and obstruction to define patients groups for bronchodilator trials. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 858-864.
94. Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1017-1022.
95. Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S, Pugsley SO, Keller JL, Newhouse MT. Acute response to bronchodilator. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1949-1952.
96. Rodríguez-Carballeira M, Gómez L, Quintana S, Rue M, Esteban L, Viñas C et al. Estudio de broncorreversibilidad en pacientes con EPOC severa. *Arch Bronconeumol* 1996; 32 (Supl 2): 8.
97. Dull WL, Alexander MR, Sadoul P, Woolson RF. The efficacy of isoproterenol inhalation for predicting the response to orally administered theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 656-659.
98. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-758.
99. Mahler DA, Rosiello RA, Harver A, Lentine T, McGovern JF, Daubenspeck JA. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements of respiratory sensation in obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1229-1233.
100. Mahler DA, Matthay RA, Snyder PE, Wells CK, Loke J. Sustained-release theophylline reduces dyspnea in nonreversible obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 22-25.
101. Eaton ML, MacDonald FM, Church TR, Niewoehner DE. Effects of theophylline on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1982; 82: 538-542.
102. Heredia JL, Rodríguez M, Quintana S, Mir I, Viñas C, Gómez L. Percepción de mejoría en el asma. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 612-614.
103. Jones PW. Issues concerning health-related quality of life in COPD. *Chest* 1995; 107 (Supl 5): 187-193.
104. Noseda A, Schmerber J, Prigogine T, Yernault JC. How do patients with either asthma or COPD perceive acute bronchodilation? *Eur Respir J* 1993; 6: 636-644.
105. Lorber DB, Kaltenborn W, Burrows B. Responses to isoproterenol in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 855-861.
106. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial Hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 389-413.
107. Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective study of 200 patients. *N Engl J Med* 1969; 280: 397-404.
108. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 895-902.
109. Postma DS, Sluiter HJ. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 1056-1057.
110. Postma DS, Burema J, Gimeno F, May JF, Smit JM, Steenhuis EJ et al. Prognosis in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 357-367.
111. Barter CE, Campbell AH, Tandon MK. Factors affecting the decline of FEV<sub>1</sub> in chronic bronchitis. *Aust NZ J Med* 1974; 4: 339-345.
112. Barter CE, Campbell AH. Relationship of constitutional factors and cigarette smoking to decrease in 1-second forced expiratory volume. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 305-314.
113. Vollmer WM, Johnson LR, Buist AS. Relationship of response to a bronchodilator and decline in forced expiratory volume in one second in population studies. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 1186-1193.
114. Pellicer Ciscar C, Perpiñá Tordera M, De Diego Damiá A, Macián Gisbert V. Aportación del test broncodilatador al estudio de la reversibilidad bronquial. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 492-497.
115. Kesten S, Rebeck AS. Is the short-term response to inhaled  $\beta$  adrenergic agonist sensitive or specific for distinguishing between asthma and COPD? *Chest* 1994; 105: 1042-1045.
116. Minette A. Spirometric study of the bronchodilation effects of hydroxyphenyloriprenaline (Th 1165 a) in various forms in a group of 124 coal miners suffering from bronchospasm. *Respiration* 1970; 27: 276-315.
117. Vathenen AS, Britton JR, Ebben P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 850-855.
118. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Supplement: efficacy and safety of inhaled corticosteroids: news developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S1-S59.
119. Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999; 54: 287-288.
120. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth F, Efthimiou J, on behalf of the International COPD Study Group. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 1998; 351: 773-780.
121. Van Grusven PM, Van Schayck CP, Derenne JP, Kerstjens HA, Renkema TEJ, Postma DS et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 1999; 54: 7-14.
122. Pawles RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-1953.
123. Harding SM, Freedman SA. A comparison of oral and inhaled steroids in patients with chronic airways obstruction: features determining response. *Thorax* 1978; 33: 214-218.
124. Mendella LA, Manfreda J, Warren CPW, Anthonisen NR. Steroids response in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1982; 96: 17-21.
125. Weiner P, Weiner M, Azgad Y, Damir D. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. *Chest* 1995; 109: 1568-1571.
126. Van Schayck CP, Van Grusven PM, Dekhuijzen PNR. Do patients with COPD benefit from treatment with inhaled corticosteroids? *Eur Respir J* 1996; 9: 1969-1972.
127. Kerstjens HA, Overbeek SE, Shouten JP, Brand PL, Postma DS, and the Dutch CNSLD Study Group. Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV<sub>1</sub> during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 1993; 6: 868-876.
128. Dompeling E, Van Schayck CP, Van Grusven PM, Van Herwaarden CLA, Akkermans R, Molema J et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4-year prospective study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 770-778.
129. Kerstjens HA, Brand PL, Hughes MD, Robinson NJ, Postma DS, Sluiter HJ et al, and the Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease Study Group. A comparison of bronchodilator therapy for obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1413-1419.
130. Rutten-Van Mólken MP, Van Doorslaer EK, Jansen MC, Kerstjens HA, Rutten FF. Costs and effects of inhaled corticosteroids and bronchodilators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 975-982.