

Evaluación de la respuesta broncodilatadora con agonistas beta en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

J. Fernández Francés y J.L. Izquierdo Alonso*

Sección de Neumología. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

*Sección de Neumología. Hospital Universitario. Guadalajara.

Los objetivos de este estudio han sido establecer el índice más adecuado y la dosis mínima de beta-2-agonistas en el estudio de la reversibilidad funcional en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Se estudiaron 60 pacientes con EPOC ($FEV_1/FVC < 70\%$) en fase estable. Tras una espirometría forzada inicial, se administraron 0,2 mg de salbutamol cada 10 minutos hasta un máximo de 1 mg según la técnica dosis-respuesta acumulada, repitiendo la espirometría 10 minutos después de cada dosis. La respuesta fue evaluada con el FEV_1 en valores absolutos y mediante el porcentaje de mejoría con respecto al FEV_1 basal, al teórico y al posible. Se calculó el coeficiente de correlación entre el FEV_1 inicial y la respuesta medida por cada uno de los índices descritos.

En valores absolutos, así como en porcentaje del basal y porcentaje del teórico, no se encontraron mejorías significativas por encima de 0,4 mg de salbutamol. Como porcentaje del posible, la respuesta no fue significativa con dosis superiores a 0,2 mg. El porcentaje del teórico fue el índice que mostró una menor dependencia del FEV_1 inicial con cada dosis de salbutamol.

En la evaluación de la respuesta broncodilatadora del paciente con EPOC debe emplearse una dosis mínima de 0,4 mg de salbutamol o una dosis equivalente de otro simpaticomimético similar. Dicha respuesta será valorada como porcentaje del teórico.

Palabras clave: Respuesta broncodilatadora. Agonistas beta. LCFA.

Arch Bronconeumol 1995; 31: 270-275

Assessment of bronchodilatory response with β -agonists in patients with chronic obstructive pulmonary disease

The aim of this study was to analyze the functional reversibility and establish the most appropriate index and minimum dose of β -2-agonist in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Sixty patients with COPD ($FEV_1/FVC < 70\%$) in stable phase. After taking baseline forced spirometry readings, we applied the accumulated dose-response technique, administering 0.2 mg salbutamol every 10 minutes up to a maximum dose of 1 mg. Spirometric readings were taken 10 minutes after each dose. Response was evaluated with absolute values of FEV_1 and with percent improvement over baseline FEV_1 over the theoretical value and over the possible value. We calculated the correlation coefficient between baseline FEV_1 and response, as measured by each of the aforementioned indices.

No significant improvement was observed for doses higher than 0.4 mg salbutamol in either absolute values or percentage of baseline or theoretical values. Response was not significantly improved over 0.2 mg as measured by percent of possible response. Percent of theoretical value was the index that showed the least dependence on baseline FEV_1 for each dose of salbutamol.

A minimum dose of 0.4 mg salbutamol, or an equivalent dose of another similar sympathicomimetic drug, should be used for evaluation of bronchodilation response in patients with COPD. Response should be evaluated by percent of theoretical value.

Key words: Bronchodilatory response. β -agonists. COPD.

Introducción

El estudio de la respuesta frente a fármacos broncodilatadores forma parte de la valoración inicial y evo-

lutiva de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹. En nuestro medio, dicha respuesta habitualmente se analiza mediante la inhalación de 0,2 mg de salbutamol o una dosis equivalente de otro beta-2-agonista, considerándose positiva si se obtiene una mejoría en el FEV_1 superior al 15% del valor basal². En los últimos años han aparecido numerosos trabajos que demuestran una fuerte dependencia de esta respuesta broncodilatadora con el grado de

Correspondencia: Dr. J. Fernández Francés.
Sección de Neumología. Hospital Severo Ochoa.
Avda. Orellana, s/n. Leganés. 28911 Madrid.

Recibido: 28-4-94; aceptado para su publicación: 7-2-95.



obstrucción basal³⁻⁵, cuyo origen es multifactorial^{6,7}. Además, si en pacientes con obstrucción severa la prueba broncodilatadora se mide como porcentaje de mejoría con respecto al valor basal, será suficiente un pequeño incremento en el FEV₁ para alcanzar el límite generalmente aceptado a la hora de definir una mejoría como significativa.

Por otro lado, en la actualidad, existe una tendencia creciente a administrar dosis relativamente elevadas de broncodilatadores en el tratamiento de los pacientes con EPOC⁸, ante la evidencia de que las dosis convencionalmente empleadas pueden ser insuficientes en un importante número de casos. Todo ello nos lleva a plantearnos cuál es la forma idónea de estudiar la respuesta broncodilatadora en pacientes con LCFA. Un índice menos dependiente de la función pulmonar basal nos facilitaría una evaluación más objetiva de dicha respuesta. De la misma forma, el empleo de dosis de beta-2-agonistas, superiores a las actualmente recomendadas, podría permitir una mejor discriminación a la hora de identificar los pacientes con un componente significativo de reversibilidad bronquial. El objetivo de este estudio fue, por lo tanto, establecer el índice más adecuado y la dosis mínima de beta-2-agonistas que deben emplearse en la valoración del grado de reversibilidad de los pacientes con EPOC, independientemente de que en el estudio de estos enfermos pueda ser necesario determinar la eficacia adicional de otros fármacos o analizar longitudinalmente la influencia del tratamiento en el curso evolutivo del proceso.

Pacientes y método

Mediante un diseño transversal se estudiaron 60 pacientes diagnosticados de EPOC (FEV₁/FVC < 70%), todos varones, fumadores de más de 20 paquetes/año, con una edad media de 57 ± 9 años. Se excluyeron pacientes con manifestaciones clínicas evidentes de asma bronquial, de manera que nuestra población puede considerarse prototipo de la forma "no alérgica" de EPOC que habitualmente se observa en fumadores. A todos se les suspendió la medicación broncodilatadora con agonistas beta y bromuro de ipratropio al menos 12 horas antes del estudio, y ninguno había recibido teofilinas retardadas en las últimas 24 horas ni tratamiento con esteroides inhalados o sistémicos durante las 8 semanas anteriores al estudio. Todos se encontraban en fase estable, definida por la ausencia de reagudizaciones y de vacunación antigripal en las 8 semanas previas al día del estudio.

Previa obtención del consentimiento informado, se realizó una espirometría forzada basal según la normativa SEPAR⁹ mediante un espirómetro MS 200 (Zenith Data System Corp., Michigan, EE.UU.). Posteriormente se administraron 0,2 mg de salbutamol cada 10 minutos hasta un máximo de 1 mg, según la técnica dosis-respuesta descrita por Britton y Tattersfield¹⁰. Diez minutos después de cada dosis se realizó una nueva espirometría forzada. El salbutamol se administró mediante cartucho presurizado comercial que libera 0,1 mg por pulsación, utilizando en todos los casos cámara espaciadora. Tanto las espirometrías como la administración de salbutamol fueron realizadas por personal entrenado en ambas técnicas.

La respuesta fue evaluada como valor absoluto y mediante 3 índices diferentes: FEV₁ post-FEV₁ pre × 100/FEV₁ pre

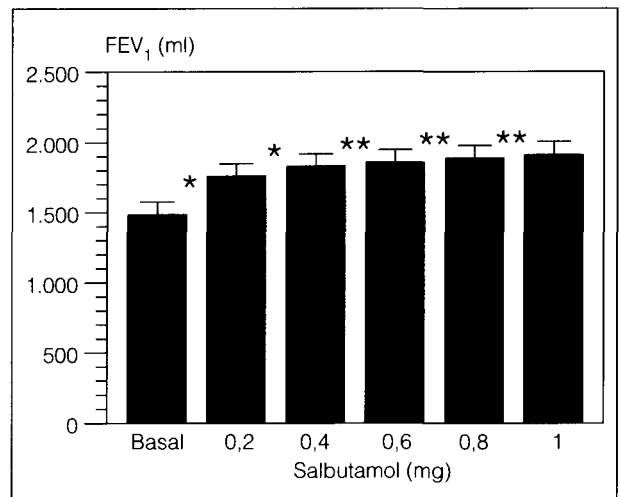


Fig. 1. La curva dosis-respuesta acumulada muestra un incremento en los valores absolutos del FEV₁ tras la administración de dosis progresivas de 0,2 mg de salbutamol cada 10 minutos ($\bar{X} \pm EE$). *p < 0,01; **p = NS.

(porcentaje del basal), FEV₁ post-FEV₁ pre × 100/FEV₁ teórico (porcentaje del teórico) y, finalmente, FEV₁ post-FEV₁ pre × 100/FEV₁ teórico-FEV₁ pre (porcentaje del posible). Los valores que se consideraron significativos fueron el 15, 12 y 10%, respectivamente, con un valor absoluto mínimo de 200 ml^{2,11,12}.

Los resultados expresados como medias ± error estándar (EE) se analizaron mediante el análisis de variancia (ANOVA). En el caso de que la respuesta fuera significativa, se utilizó el test de Neuman-Keuls para detectar diferencias entre medias. Previamente se confirmó que los datos presentaban una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En este estudio sólo se consideraron valorables las diferencias estadísticamente significativas, con un valor de p < 0,05, entre una respuesta y la inmediatamente anterior. Se calculó el coeficiente de correlación entre el FEV₁ basal y la respuesta obtenida con cada dosis, que fue evaluada mediante cada uno de los 3 índices previamente definidos.

Resultados

La tabla I presenta los valores de la espirometría basal de la población estudiada.

En la figura 1 pueden observarse los valores absolutos del FEV₁ basal y tras la administración de sucesivas dosis de salbutamol. Se observó un incremento progresivo en el FEV₁, que fue estadísticamente sig-

TABLE I
Valores espirométricos de la población estudiada

	Media	DE	Rango
FEV ₁ (ml)	1.459	638	640-3.500
FEV ₁ %	51	19	21-96
FVC (ml)	2.757	891	1.110-5.850
FVC%	75	20	31-114
FEV ₁ /FVC	54	10	29-69

DE: desviación estándar.

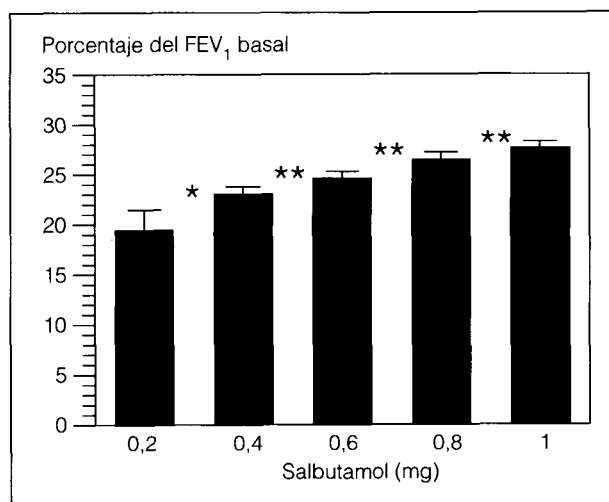


Fig. 2. Curva dosis-respuesta acumulada con salbutamol: porcentaje medio de mejoría con respecto al FEV₁ basal ($\bar{X} \pm EE$). *p < 0,01; ** p = NS.

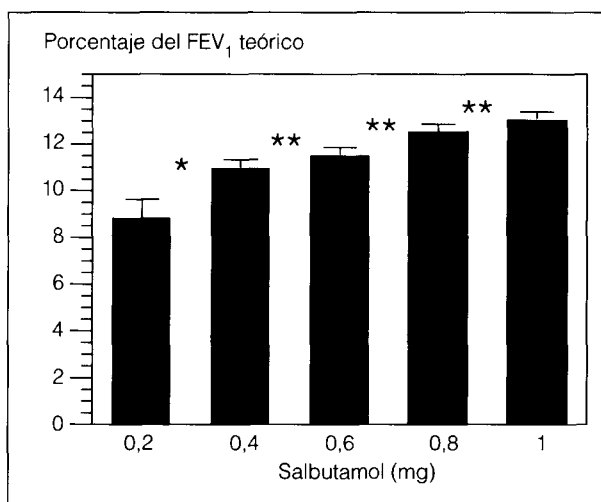


Fig. 3. Curva dosis-respuesta acumulada con salbutamol: porcentaje medio de mejoría con respecto al FEV₁ teórico ($\bar{X} \pm EE$). *p < 0,01; **p = NS.

nificativo hasta alcanzar una dosis acumulada de 0,4 mg. Por encima de 0,4 mg, aunque existieron incrementos, estos fueron poco relevantes y estadísticamente no significativos. En la figura 2 se representan los resultados de la curva dosis-respuesta acumulada expresados como incremento medio en el FEV₁ respecto al valor basal. Por encima de 0,4 mg no se detectaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la dosis inmediatamente anterior. Cuando la valoración se hizo mediante el porcentaje del teórico, los cambios observados presentaron una evolución similar, no observándose una broncodilatación adicional estadísticamente significativa con dosis superiores a 0,4 mg (fig. 3). Como porcentaje del posible (fig. 4), no hubo diferencias significativas en el FEV₁ por encima de 0,2 mg, destacando una mayor variabilidad en los valores obtenidos.

Con 0,2 mg de salbutamol, dosis actualmente recomendada por la SEPAR⁹, 15 pacientes, que fueron considerados como reversibles cuando se utilizó el porcentaje del basal, no alcanzaron un grado de respuesta significativo con el porcentaje del teórico. Como grupo, estos 15 enfermos presentaban una obstrucción más severa que el grupo en su totalidad (FEV₁% 40 ± 12 frente a 54 ± 19; p < 0,01).

En la figura 5 se muestran los coeficientes de correlación entre el FEV₁ basal (como porcentaje del teórico) y la respuesta con cada dosis de salbutamol medida mediante cada uno de los 3 índices previamente descritos. El empleo del valor absoluto del FEV₁ basal no modificó estos resultados.

Discusión

Los resultados de este estudio indican que el uso de dosis de beta-2-agonistas superiores a las habitualmente empleadas, junto con la evaluación de la respuesta como porcentaje del teórico, permite una valoración más objetiva de la reversibilidad bronquial en

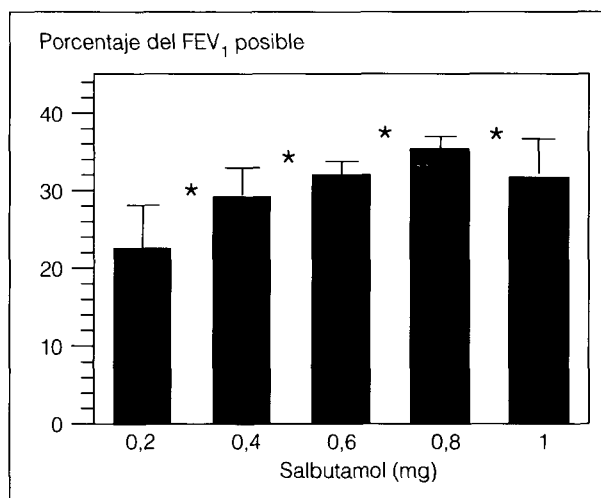


Fig. 4. Curva dosis-respuesta acumulada con salbutamol: porcentaje medio de mejoría con respecto al posible ($\bar{X} \pm EE$). * p = NS.

pacientes con EPOC. Estos hallazgos son directamente aplicables al test broncodilatador habitualmente realizado en los laboratorios de función pulmonar, pero también pueden extrapolarse a otros campos, como los seguimientos longitudinales del paciente con EPOC en los que el FEV₁ posbroncodilatador se relaciona mejor que el basal con el pronóstico de la enfermedad¹³.

Se han descrito diversos índices espirométricos para valorar la respuesta broncodilatadora en pacientes con EPOC. Dompeling et al¹⁴, en un estudio con un período de seguimiento de 2 años de duración, concluyen que el porcentaje del posible y el porcentaje del "alcanzable", definido este último como porcentaje de mejoría del FEV₁ con respecto a la diferencia entre el basal y el máximo conseguido a lo largo del período de duración del estudio, son los índices más

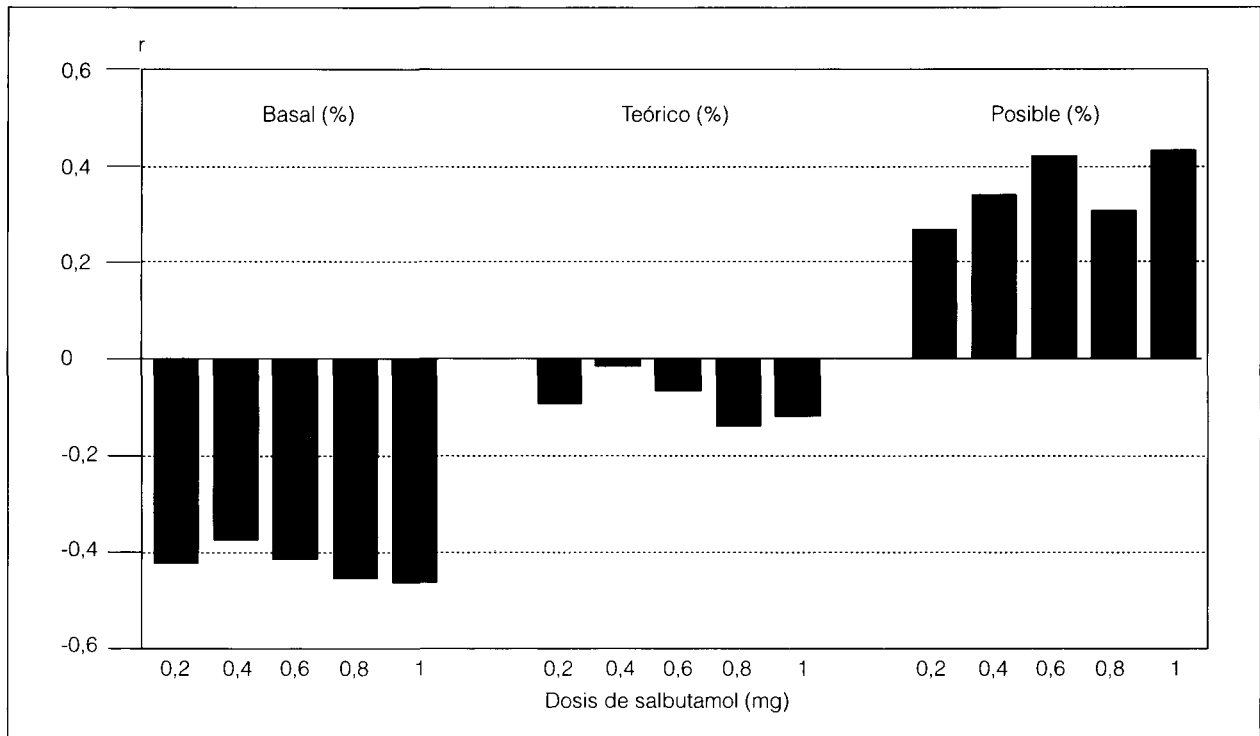


Fig. 5. Coeficientes de correlación entre el FEV₁ basal, expresado como porcentaje del teórico, y la respuesta medida mediante cada uno de los índices con las sucesivas dosis de salbutamol.

reproducibles y los que muestran un menor grado de dependencia del FEV₁ basal. Esta conclusión resulta paradójica por lo que respecta al porcentaje del posible, ya que, por su propia naturaleza, parece lógico pensar que será más probable obtener una respuesta significativa en pacientes con un menor deterioro funcional y, por lo tanto, una correlación positiva con el FEV₁ inicial, es decir, lo contrario de lo que ocurre con el porcentaje del basal. Esto es justamente lo que hemos detectado en el presente estudio. Por el contrario, con dosis progresivas de beta-2-agonistas se mantiene una baja correlación negativa entre el FEV₁ basal y la respuesta medida como porcentaje del teórico. Estos datos están en consonancia con estudios previos¹⁵, y apoyan el uso del porcentaje del teórico como el mejor índice a la hora de valorar la respuesta broncodilatadora en pacientes con EPOC. Con respecto al porcentaje del “alcanzable”, el hecho de necesitar varias pruebas a lo largo de un período de tiempo más o menos largo lo hace menos útil para su empleo en la práctica clínica.

La finalidad del test condiciona en gran medida cuál debe ser el criterio empleado para valorar la respuesta broncodilatadora. Si lo que se pretende es discriminar entre asma y EPOC, debería elegirse un criterio reproducible e independiente de la función pulmonar basal. En este contexto, la reproducibilidad adquiere una especial importancia, dada la típica variabilidad de la función pulmonar en el paciente asmático. Estudios previos^{3,16,17} han demostrado que la prueba de broncodilatación discrimina mal asma de

EPOC. Aunque aparentemente la inclusión de pacientes asmáticos hubiera enriquecido el estudio, pudiendo permitir comparar sensibilidades y especificidades, la ausencia de un criterio ampliamente aceptado para definir qué se entiende por asma bronquial hubiera dificultado la interpretación de los resultados. En este sentido, aunque en el estudio de Dompeling¹⁴ asma bronquial fue definida como la combinación de una reversibilidad mayor del 15% del valor basal, presencia de un test de provocación con histamina inferior a 8 mg · ml⁻¹, disnea y, al menos, un test cutáneo positivo, pocos autores dudarían en clasificar como EPOC un importante número de pacientes a pesar de que presenten dichas características. Por este motivo, el objetivo de nuestro estudio fue analizar exclusivamente un tipo de población bien definida, homogénea, altamente prevalente en la práctica clínica, caracterizada por presentar una menor variabilidad funcional que el asma, en la que esta menor variabilidad y las amplias diferencias en el grado de deterioro funcional entre pacientes hacen especialmente difícil la interpretación de la respuesta broncodilatadora. En este grupo de enfermos, un criterio de reversibilidad independiente de la función pulmonar basal adquiere una mayor importancia a la hora de valorar pacientes con distintos grados de deterioro funcional. Por otro lado, aunque nuestro diseño transversal refleja el proceder más habitual en la práctica clínica, esto no excluye que para la valoración de aspectos concretos, generalmente en el ámbito de los ensayos clínicos, sea necesario un abordaje diferente.

A la luz de los resultados de este trabajo, y dada su frecuente utilización en la mayor parte de los laboratorios de función pulmonar de nuestro entorno, debería revisarse el uso del porcentaje del basal a la hora de valorar la respuesta broncodilatadora en pacientes con EPOC. Su alta dependencia del FEV₁ inicial lo hace poco adecuado para comparar la respuesta entre diferentes pacientes, e incluso entre distintas pruebas realizadas en el mismo enfermo.

Se ha establecido un incremento superior al 12% como límite que define una respuesta significativa cuando se utiliza el porcentaje del teórico¹¹. Se podría objetar si este límite resulta apropiado en enfermos con obstrucción severa. Dado que la resistencia al flujo es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio⁶, pequeños aumentos en el radio de la vía aérea condicionan importantes reducciones de la resistencia al flujo, de manera que si el radio se duplica, la resistencia se reduce 16 veces. Debe tenerse en cuenta, además, el grosor de la pared de la vía aérea por dentro de la capa del músculo liso. Una relajación del músculo liso bronquial de un 20% producirá una reducción del 55% en la resistencia al flujo si el grosor de la pared interna a la capa muscular supone un 20% del grosor total; si el grosor de dicha capa es del 45%, el mismo 20% de relajación del músculo provocará una disminución de la resistencia del 70%⁷. Esto es precisamente lo que ocurre en las vías aéreas de los pacientes con LCFA, en los cuales, debido a la presencia de un componente inflamatorio crónico, el grosor de la pared por dentro de la capa del músculo liso está aumentado¹⁸. Por todo lo anteriormente expuesto, es justamente a los pacientes con un mayor grado de obstrucción a quienes más se les debe "exigir" para que su respuesta pueda ser considerada como indicativa de reversibilidad.

En un estudio transversal es de esperar un cierto grado de correlación entre el grado de respuesta bronquial y el nivel de función pulmonar basal, de modo que no se puede descartar que la dependencia que presentan los criterios de reversibilidad respecto al FEV₁ inicial se deba a un fenómeno de regresión a la media. Dada la conocida variabilidad del FEV₁, cuanto peor resulte una primera medida, más probable será que una segunda la supere, y a la inversa. Este fenómeno se verá exagerado si se valora la respuesta como porcentaje del basal. A pesar de que ninguno de los índices que se han descrito se ve libre de este problema, el empleo del porcentaje del teórico lo minimiza³.

El efecto de la dosis sobre los criterios de reversibilidad está poco estudiado. Nuestro trabajo demuestra que el uso de dosis más altas de beta-2-agonistas no modifica la elevada dependencia que la evaluación como porcentaje del basal tiene del FEV₁ inicial. Con el porcentaje del posible, existe una correlación positiva con el FEV₁ basal que se acentúa al aumentar la dosis de salbutamol. Por el contrario, con el porcentaje del teórico, la correlación negativa con la función pulmonar basal sigue siendo baja empleando dosis altas de salbutamol.

En este estudio hemos empleado la técnica dosis-respuesta acumulada para la valoración de la respuesta broncodilatadora con beta-2-agonistas, alcanzando una dosis máxima de 1 mg que ya ha sido empleada previamente con total seguridad^{19,20}. Un posible inconveniente de esta técnica lo constituye el hecho de que, comparada con la técnica no acumulada, los resultados no son absolutamente equiparables¹⁰. En pacientes con EPOC, el depósito de las partículas inhaladas tiene lugar preferentemente en las vías aéreas centrales²¹. Esto hace que, tras la broncodilatación conseguida con las primeras dosis, las dosis posteriores logren una penetración más periférica, lo cual permitirá ulteriores grados de broncodilatación, hecho que no ocurrirá si se usa la técnica no acumulada. Britton y Tattersfield¹⁰, comparando directamente ambas técnicas mediante el estudio del área bajo la curva de la respuesta del FEV₁, obtuvieron una mejoría significativa a favor de la técnica dosis-respuesta acumulada, aunque no existieron diferencias con las dosis iniciales. Adicionalmente, tanto en un caso como en otro, no se observó una meseta de respuesta con las dosis empleadas, por lo que creemos que tiene pleno valor utilizar en nuestro trabajo el término de dosis mínima al establecer el límite en 0,4 mg. Lógicamente, se pueden administrar dosis más elevadas con un alto grado de seguridad, consiguiendo un mayor grado de broncodilatación, aunque por encima de 0,4 mg la mejoría es poco relevante y estadísticamente no significativa.

En conclusión, del presente estudio se puede deducir que, en los estudios transversales que valoran la respuesta broncodilatadora con beta-2-agonistas en pacientes con EPOC, debe emplearse una dosis mínima de 0,4 mg de salbutamol o una dosis equipotente con un beta-2-agonista similar. Por su menor grado de dependencia con el grado de obstrucción basal, la respuesta debe valorarse como porcentaje de mejoría del FEV₁ con respecto al teórico.

BIBLIOGRAFÍA

1. ATS. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-234.
2. Nisar M, Walshaw M, Earis JE, Pearson MG, Calverley PMA. Assessment of reversibility of airways obstruction in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1990; 45: 190-194.
3. Eliasson O, De Graft AC. The use of criteria of reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 858-864.
4. Gross NJ, Co E, Skorodin MS. Cholinergic bronchomotor tone in COPD. *Chest* 1989; 96: 984-987.
5. Meslier N, Racineux JL. Test of reversibility of airflow obstruction. *Eur Respir Rev* 1991; 1: 34-40.
6. Moreno RH, Hogg JC, Paré PD. Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1.171-1.180.
7. Paré PD, Wiggs BJ. Baseline airway calibre. A confounder in interpreting bronchoconstriction and bronchodilatation [editorial]. *Chest* 1989; 96: 964-965.
8. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrod HJ, Tattersfield AE. High dose albuterol in severe chronic airway limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 850-855.
9. Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio. Grupo de Trabajo para la práctica de la espirometría en clínica.



- Normativa para la espirometría forzada. Recomendaciones SEPAR n.º 1. Barcelona: Ed. Doyma, 1984.
10. Britton J, Tattersfield AE. Comparison of cumulative and non-cumulative techniques to measure dose-response curves for beta agonists in patients with asthma. *Thorax* 1984; 39: 597-599.
 11. Quanjer H, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forces ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6 (Supl 16): 5-40.
 12. Postma DS, Gimeno F, Van der Weele LTH, 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.
 13. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgking JE. IPPB trial group. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 14-20.
 14. 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 FEV₁. *Eur Respir J* 1992; 5: 975-981.
 15. Weir DC, Burge PS. Measures of reversibility in response to bronchodilators in chronic airflow obstruction: relation to airway calibre. *Thorax* 1991; 46: 43-45.
 16. Meslier N, Racineux JL, Six P, Lockhart A. 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.
 17. Kesten S, Rebuck A. Is the short-term response to inhaled β -adrenergic agonist sensitive or specific for distinguishing between asthma and COPD? *Chest* 1994; 105: 1.042-1.045.
 18. Bosken C, Wiggs B, Paré PD, Hogg J. Small airway dimensions in smokers with obstruction to airflow [resumen]. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 16.
 19. Mayos M, González M, Casán P, García Barbal J, Sanchis J. Comparación entre procaterol y salbutamol mediante dosis-respuesta acumulada en pacientes con limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 65-68.
 20. Jenkins SC, Moxham J. High dose salbutamol in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 242-247.
 21. Agnew JE, Pavia D, Clarke SW. Airways penetration of inhaled radioaerosol: an index to small airways function. *Eur J Respir Dis* 1981; 62: 239-255.