

Revisión de conjunto

*Sección de Fisiopatología Respiratoria.
Servicio de Neumología. Ciudad Sanitaria
de la Seguridad Social Virgen del Rocío.
Sevilla.*

LA ENFERMEDAD DE LAS PEQUEÑAS VIAS AEREAS

T. Montemayor Rubio.

Introducción

Cuando la mayor parte de los pacientes bronquíticos crónicos llegan a nosotros su proceso se encuentra en un estadio avanzado, con afectación de vías aéreas de grueso calibre y en un estadio que suele ser nada o poco reversible. En ese momento al fisiopatólogo respiratorio le queda como posibilidad de actuación refrendar lo que la observación clínica ya suponía y comprobar la poca reversibilidad del proceso, con la imposibilidad subsiguiente de instaurar un tratamiento resolutivo.

Si estas enfermedades pulmonares obstructivas crónicas se pudiesen detectar en un estadio inicial de comienzo, las posibilidades terapéuticas y epidemiológicas cobrarían gran importancia. De ahí que en los últimos diez años casi todas las escuelas de fisiopatología respiratoria del mundo han abordado el problema del diagnóstico precoz de estas afecciones.

Considerando la importancia en sí de estos hechos y las amplias y en ocasiones contradictorias aportaciones en la literatura al tema, consideramos el interés de revisar lo que hasta ahora se ha logrado y los caminos abiertos de investigación en este apasionante campo.

Deliberada y necesariamente, la revisión será parcial, dada la gran cuantía de publicaciones a ese respecto. Tampoco tocaremos aspectos importantes, como el de las distintas etiologías que pueden conducir a la enfermedad de las pequeñas vías aéreas (SAD).

Breve historia de la SAD

Las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas comienzan en las vías aéreas periféricas (menores de 2 mm.), antes de pasar a afectar al resto del árbol bronquial. A estos presupuestos se llegó fundamentalmente a través de una serie de trabajos fisiopatológicos, en los que la medición de presiones de vías aéreas con el catéter retrógrado tuvo una importancia decisiva.

En 1963 Weibel¹ publicó los datos anatomomorfológicos de sujetos fallecidos por causa extrarrespiratoria. Comprobó que a medida que el árbol traqueobronquial se divide, el área de la sección transversa de las vías periféricas aumenta rápidamente, por lo que consideró que su contribución a la resistencia total de las vías aéreas debía de ser pequeña.

De 1963 a 1965 Macklem^{2,3} muestra la existencia de dos variedades de resistencia al flujo aéreo en los bronquíticos o enfisematosos con obstrucción crónica de sus vías aéreas: una observada en la mitad de los sujetos, localizada en bronquios gruesos, variable sólo en la espiración y dependiente del volumen pulmonar; la otra observada en todos los sujetos que asienta a nivel de pequeñas vías aéreas, fija a la vez en inspiración y espiración y poco modificada por los cambios de volumen pulmonar.

El mismo autor, en 1967⁴, incorpora la técnica del catéter retrógrado para la medición de presiones del árbol bronquial, con lo que abre mayores posi-

bilidades que las hasta entonces logradas con catéteres introducidos por vía traqueal. En pulmones de perros⁵ mide la resistencia de los bronquios centrales y la de los periféricos y comprueba que la de estos últimos sólo suponía de un 10 a un 20 % de la cifra total de resistencias. Si se ocluían la mitad de los bronquios periféricos la resistencia total aumentaba solamente de un 10 a un 15 %⁵.

En 1968 Anthonisen y cols.⁶ comprueban, cómo algunos bronquíticos con normalidad en sus parámetros de rutina mostraban alteraciones de la distribución regional de la ventilación, que ellos atribuyeron a lesión obstructiva de las pequeñas vías aéreas.

También ese mismo año Hogg⁷, con la técnica del catéter retrogrado, observa que las vías aéreas periféricas contribuyen como máximo con un 25 % a la cifra de resistencias totales. Estos autores observan cómo en los pulmones resecaados de bronquíticos crónicos y enfisematosos la resistencia aérea de las vías menores de 2 mm. estaban muy aumentadas, siendo normal o casi la resistencia total. De aquí se derivan 2 conclusiones importantes: 1) parece que las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas puedan comenzar por alteraciones en las vías aéreas periféricas (menores de 2 mm.); 2) puede pensarse que estas alteraciones incipientes puedan detectarse de forma precoz.

Ya que la resistencia de estos pequeños bronquios es muy reducida, alteraciones debutantes a ese nivel no

modificaran ni los test espirográficos clásicos ni el valor de las resistencias de vías aéreas (Raw).

Puede pasar muchos años la enfermedad a este nivel sin que dé apenas manifestaciones; es por lo que Mead¹⁰ la llama la *zona tranquila del pulmón*. Parece ser que los cuestionarios de sintomatología y hábitos tabáquicos juegan muy poco papel en la detección de la SAD en estos estadios iniciales⁸⁻¹⁰.

Como ya hemos dicho, la SAD no puede detectarse por otros medios que los de exploración funcional. Por ello se desencadenó desde entonces una búsqueda de test precoces que fueran capaces de detectar esta obstrucción periférica, posible aviso del desarrollo de una bronquitis crónica o un enfisema en un futuro.

Histología de la SAD

Los trabajos ya citados de Weibel y posteriores de Horsfield y Cumming¹¹ describieron cómo el área de la sección de las vías aéreas va creciendo desde la tráquea a los bronquios terminales. Las vías aéreas periféricas suponían más del 90 % del total, incluyendo las localizadas más allá de los bronquios subsegmentarios (diámetros de 3 a 6 mm.), por tanto bronquios y bronquiolos terminales (menores de 2 mm.).

Siguiendo a Bignon¹² podíamos señalar cuatro apartados en la histología de las pequeñas vías aéreas: 1) estrechamiento de dichas vías; 2) pérdida de vías aéreas (por destrucción enfisematosa, poco importante en estos casos debutantes) 3) tapones de moco, y 4) modificaciones ultraestructurales del epitelio bronquiolar.

Estrechamiento de las vías aéreas

Bignon¹³ observa cómo en el curso de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) existía un aumento de los diámetros inferiores a 400 micrones.

Matsuba y Thurlbeck¹⁴, estudiando 49 pulmones resecaos, ven también cómo los pulmones de bronquíticos tenían estrechamiento de sus vías aéreas periféricas, sin encontrar alteraciones de su elasticidad. Comprobaron un aumento de las vías aéreas de 0,2 a 0,6 mm. de diámetro interno y un déficit de las mayores de 0,6 mm. Ya que el número total no estaba significativamente aumentado, suponían un estrechamiento de las vías aéreas menores de 4 mm. Estos hallazgos podían deberse a lesiones bronquiolares subagudas más o menos asociadas a esclerosis mural.

Tapones de moco

En pulmones con EPOC se ha encontrado obstrucción de vías aéreas periféricas por moco¹⁴. Matsuba consideraba el acúmulo de moco como un hallazgo significativo de bronquitis crónica y aún más de enfisema, suponiéndole un importante papel en la obstrucción intrínseca que pudiera existir.

Modificaciones ultraestructurales del epitelio bronquiolar

En bronquiolos de sujetos no fumadores se observan células cilíadas, son raras las células caliciformes (en bronquios menores de 500 m.) y existen células de Clara¹⁵. Estas células parecen tener una función secretora; unos dicen que podían ser productoras de surfactante¹⁶ y otros les hacen jugar un papel importante en la producción del sol del moco y las posibles alteraciones del transporte mucociliar¹⁷.

En sujetos fumadores las células caliciformes eran más numerosas¹⁵ y en ocasiones con gránulos de moco en vías de secreción. Las células de Clara parecen estar disminuidas; los cilios suelen estar conservados, aunque en ocasiones disminuyen, siendo sustituidas o no, contienen en ocasiones gránulos secretorios e inclusiones, que pueden tratarse, estas últimas, de materiales provenientes del humo de los cigarrillos fagocitados por el epitelio bronquiolar.

Nos parece que, a pesar de los hallazgos brevemente reseñados, son pocos aún los estudios morfológicos e histológicos de sujetos en estadio de SAD y aún menos numerosos los que consideren correlaciones anatomofuncionales.

Test funcionales de diagnóstico de la SAD

Compliance dinámica (C_{dyn}) y sus variaciones con la frecuencia

En el pulmón normal los millones de alveolos se llenan y vacían simultáneamente, a pesar de que la frecuencia sea elevada¹⁸. Este hecho se debe a la igualdad de las constantes de tiempo (constante de tiempo = compliance de los espacios aéreos por la resistencia de las vías aéreas de esos mismos espacios). Si existe una obstrucción periférica a ese nivel el aire entrará con más facilidad en la zona de baja resistencia (constante de tiempo baja) y más lentamente en las obstruidas (constante de tiempo alta). En la espiración se vaciarán primero también las zonas de menor resistencia. Se pueden considerar

entonces dos zonas pulmonares: una respirando normal y otra moviéndose más lentamente. Las pruebas que dependan de un llenado o vaciado pulmonar uniforme estarán aún más alteradas al aumentar la frecuencia respiratoria.

Woolcock¹⁹, en 1965, basado en los trabajos de Otis¹⁸ en pacientes bronquíticos crónicos poco afectados (test funcionales de rutina normales) y en asmáticos en intercrisis, propuso las variaciones de la C_{dyn} con la frecuencia como diagnóstico de la obstrucción periférica, cuando la curva estática Pst-V y la Raw fuesen normales. En sujetos sanos la C_{dyn} no cambiaba al aumentar la frecuencia respiratoria. En los sujetos por él estudiados disminuía conforme se elevaba la frecuencia. Woolcock comprueba estas aseveraciones viendo cómo en dos de sus pacientes con dependencia de la C_{dyn} con la frecuencia mostraban alteraciones histológicas a nivel de vías aéreas periféricas, demostradas mediante biopsia pulmonar.

Volumen de cierre (CV), capacidad de cierre (CC), Δ N_{zll}

El concepto de cierre de las vías aéreas periféricas, discutido desde antiguo, se ha afirmado claramente más recientemente²⁰⁻²².

Los alveolos y bronquios de las bases están más ventilados que los de los vértices. Estas diferencias están condicionadas en parte por 1) el propio peso del pulmón, que está suspendido por los vértices y hace que los alveolos a este nivel se encuentren más distendidos; 2) por el gradiente de presión pleural, que va aumentando de vértices a bases (hasta 7 cm. de agua) y hace que las bases con una compliance mayor se ventilen más. Si se respira próximo a RV los vértices inspiran primero; después, conforme va aumentando el volumen, el aire se distribuye fundamentalmente por las bases. En la espiración la zona que se vacía primero son las bases, hasta llegar a determinado nivel, en el que, por aumento de la presión pleural por fuera de las vías aéreas, se cierran los bronquios de la base, vaciándose seguidamente los vértices. Este fenómeno fue demostrado también por Hughes²³ sobre pulmones de perro.

El medir el volumen en el que se produciría este cierre de vías aéreas periféricas basales parecía en principio difícil, necesitando un utillaje isotópico complejo. Dollfuss, con la técnica del bolo de Xe¹³³, y Anthonisem²⁴, describieron un método simplificado. Par-



tiendo de RV e inhalando en una inspiración lenta y máxima hasta TLC un bolo de Xe^{133} o O_2 al 100 %, éste se distribuirá de la forma antes dicha, quedando en mayor concentración en los vértices. Midiendo la concentración de Xe^{133} o de N_2 en la siguiente espiración máxima lenta se obtiene la curva clásica con las 4 fases conocidas (fig. 1):

Fase I: Corresponde al vaciado del espacio muerto.

Fase II: Va aumentando lentamente hasta el plato de vaciamiento alveolar (fase III).

Fase IV: Aumento brusco de la concentración del trazador o del N_2 por vaciamiento de los vértices pulmonares.

Por tanto, podíamos resumir diciendo que el volumen de gas que puede ser exhalado hasta llegar a RV desde el momento en que las vías aéreas de la base se cierran es el *volumen de cierre*, normalmente expresado en % de la VC (CV/VC %). El volumen total de aire dentro del pulmón en el momento de cierre se denomina *capacidad de cierre*, expresada en % de su TLC (CC/TLC %), concepto introducido por Severinghaus²⁴.

En 1972 McCarthy²⁵, mediante la técnica de Dollfus, propone la medida del volumen de cierre en el diagnóstico de la enfermedad de las pequeñas vías aéreas. Comprueba cómo dicha medida estaba ya alterada cuando aún los test espirográficos y Raw eran normales en los bronquíticos por él estudiados.

Buist²⁶⁻²⁹ trabajando en un centro de screening de enfisema, aboga también por la medida del volumen de cierre como test de utilidad en el diagnóstico precoz de la SAD. También propone la medida de la capacidad de cierre con el mismo fin y el estudio de la pendiente de la fase III de la curva ($\Delta N_2/l$). La aparición de una pendiente notable de la fase III sería un signo debutante de alteraciones en la distribución regional de la ventilación. Sus trabajos y grupos de normalidad son de los más amplios y de los más empleados como referencia.

El aumento del CV puede deberse a una obstrucción intrínseca periférica o a una pérdida de la elasticidad pulmonar (enfisema pulmonar = predominante obstrucción extrínseca).

Volumen residual (RV)

El aumento de CV tendrá como consecuencia una elevación del aire atrapado dentro del pulmón al final de una espiración forzada o volumen residual. Por dicho hecho hay autores que han

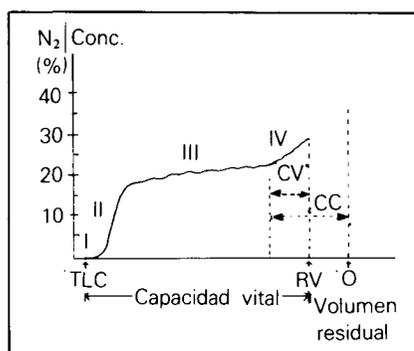


Figura 1.

propuesto el aumento del RV como test de diagnóstico de la SAD^{30,31}.

Gradiente (A-a) de oxígeno

La obstrucción de las vías aéreas periféricas conllevaría una elevación del CV, que a su vez ocasionaría un cociente V/Q bajo en las bases pulmonares, lo que produciría un efecto «shunt» y un aumento del gradiente (A-a) de O_2 , causa a su vez de una posible hipoxia si el proceso se exagera. El gradiente (A-a) de O_2 ha sido propuesto también como test precoz para el diagnóstico de la SAD³².

Tiempo 25-75 % en la curva espiratoria de CO_2

Dentro de otras pruebas de medida de la distribución pulmonar, y fundamentalmente Smidt³³, propone la medida del tiempo 25-75 % del análisis de la curva espiratoria de CO_2 (capnigrama) como test precoz. Estudia fumadores y no fumadores separados en grupo de diferentes edades, encontrando diferencias entre ellos con esa medición.

Difusión de CO

Existen autores que han propuesto la medida de la difusión del monóxido de carbono o transfer de CO basal o tras esfuerzo de los estadios iniciales de las EPOC^{34,35}.

Flujos espiratorios medidos en las curvas de espiración forzada.

En 1951 Dayman³⁶ observa las relaciones existentes entre flujos máximos (\dot{V}) y presión de retracción elástica (Pst). Al ser esta última función del volumen pulmonar indirectamente podría considerarse una descripción pionera de las relaciones \dot{V}/V .

Entre 1954 y 1960 Fry y Hyatt, en varios trabajos, fueron los que desarrollaron las relaciones entre \dot{V} y presión correspondientes (curvas isovolu-

men - presión - flujo —IVPV— y curvas flujo-volumen —MEFV—³⁷⁻⁴⁰).

Al empezar la espiración forzada los \dot{V} van aumentando, así como la presión pleural (Ppl) y la presión alveolar (Palv). Al aumentar las presiones se van comprimiendo las vías aéreas y aumenta la Raw hasta llegar a un punto (aproximadamente alrededor del 75 % de la VC), momento en el cual se alcanza un flujo máximo. Por mucho que aumente a partir de ese momento la Ppl los flujos no se incrementarán más sino que irán disminuyendo conforme vaya avanzando la maniobra de espiración forzada, ya que ese aumento de Ppl quedará contrarrestado por la elevación de la Raw. Por tanto, a partir de ese punto de \dot{V}_{max} el resto de la espiración forzada no dependerá del esfuerzo muscular.

Permutt⁴¹ comprueba los anteriores presupuestos con un sencillo modelo mecánico (resistor de Starling), en cuya descripción no entraremos aquí.

En 1967 Mead⁴² plantea su teoría del punto de igual presión (EPP). Durante la espiración forzada la Palv es más elevada que la presión en la boca (Pawo) o presión atmosférica (Patm). También es claro que la Ppl es siempre menor que la Palv; para que fuera de otra manera haría falta que el parénquima pulmonar se opusiera a la respiración. Por tanto, ya que en la espiración forzada la Ppl y la Palv son positivas, y la Pl es menos positiva que la Palv, la presión Ppl deberá ser intermedia entre la Palv y la Patm. Dentro de las vías aéreas la Palv irá descendiendo conforme nos vayamos acercando a la boca. Habrá entonces un punto en el que la presión por dentro y por fuera del bronquio sea la misma punto de igual presión (EPP), que dividirá a las vías aéreas en dos segmentos: 1) desde el alveolo hasta el EPP cuya presión motriz dependerá de la diferencia de presiones entre los dos extremos del segmento (Palv- P_{EPP} o Palv-Ppl, ya que $P_{EPP} = Ppl$) o, lo que es lo mismo, de la presión de retracción elástica pulmonar (Palv-Ppl = Pst) y de la resistencia de las vías aéreas de ese segmento periférico o Rus, y 2) un segmento entre el EPP y la boca, en el que pueden producirse compresiones mecánicas de las vías aéreas por ser mayor a partir del EPP hacia la boca la Ppl por fuera que la presión intrabronquial a ese nivel (presión transmural negativa) (fig. 2).

El EPP correspondería al punto de flujo máximo de la espiración forzada por tanto, podríamos considerar que $\dot{V}_{max} = Pst/Rus$. En el pulmón normal el EPP a grandes volúmenes pulmona-

res se sitúa cercano a la carina. En la parte media de la VC (75-25 %) el EPP se desplaza hasta el nivel de bronquios subsegmentarios. Por debajo de este volumen se encontrará aún más hacia el alveolo, posiblemente no más allá de bronquios de 1 mm. de diámetro.

Pride⁴³ analiza de forma parecida este fenómeno, pero considerando no un punto, sino un segmento limitante de flujo. Si existiese una obstrucción de las vías aéreas periféricas el EPP se desplazaría hacia el alveolo y las Rus aumentarían, con la subsiguiente disminución de los \dot{V} aéreos, disminución potenciada a su vez por los mecanismos de compresión extrínseca al aumentar la longitud del segmento colapsable. Basados en estos presupuestos se han propuesto como tests de diagnóstico de la SAD el estudio de los \dot{V} medidos en la porción de la espiración forzada no dependiente del esfuerzo muscular. Una disminución de la Pst, como ocurre en el enfisema, o un incremento de la Rus, como puede ocurrir en el asma bronquial en intercrisis o en bronquitis incipiente, reducirán los \dot{V} aéreos en esa porción de la curva de espiración forzada.

\dot{V} medidos en la curva espiratoria forzada volumen tiempo: espirografía

McFaden, en 1972³⁰, observa cómo en sujetos fumadores con normalidad del FEV₁, FEV₁ % y Raw, en algunos de ellos ya existían algunas alteraciones: del flujo mesoespiratorio medio medido entre el 25 y el 75 % de la FVC = MMEF_{25-75 %} (MMF de Leuallen y Fowler⁴⁴), del RV, del gradiente (A-a) de O₂ y del tiempo espiratorio forzado (FET de Lal⁴⁵). Proponía como test sencillo y precoz el MMEF_{25-75 %}, coincidiendo con Sobol⁴⁶ en la elección de ese parámetro por las mismas fechas. Cochrane⁴⁷ redundaba posteriormente en el interés del FET como test de interés y precoz en el diagnóstico de la obstrucción periférica.

Más recientemente se ha propuesto la medida de otros flujos espirográficos, medidos a más bajos volúmenes pulmonares con el mismo fin, sugiriendo fuesen más finos y precoces: MMEF_{50-75 %} y MMEF_{75-85 %}^{48,49}.

\dot{V} medidos en la curva flujo-volumen (MEFV)

Las curvas MEFV, descritas, como ya hemos dicho anteriormente, por Fry y Hyatt, relacionan en un sistema de coordenadas X-Y los \dot{V} máximos conseguidos a los distintos volúmenes de

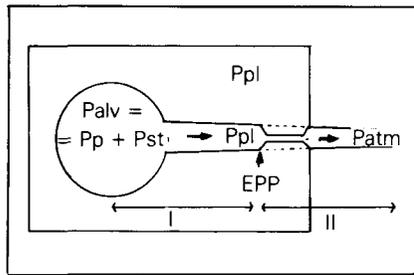


Figura 2.

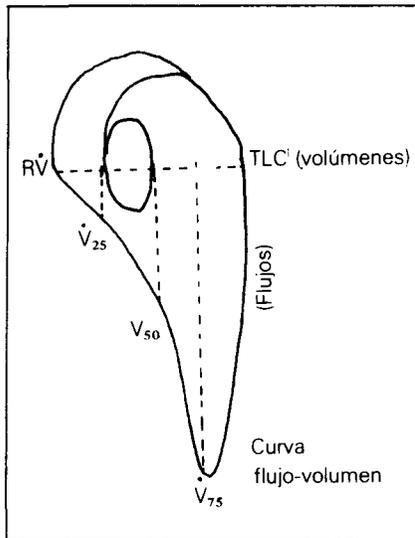


Figura 3.

su FVC. Dichos \dot{V} son instantáneos y máximos, y no medios como en la espirografía (fig. 3).

Los flujos propuestos fundamentalmente como de mayor utilidad en el diagnóstico de la SAD han sido: los medidos a bajos volúmenes con respecto a su FVC ($\dot{V}_{50 \%}$ y $\dot{V}_{25 \%}$ ⁵⁰⁻⁵³) los tomados con respecto a su TLC (\dot{V}_{60}), la relación de \dot{V} espiratorios inspiratorios ($\dot{V}_{E-25 \%} / \dot{V}_{I-25 \%}$, $\dot{V}_{E-50 \%} / \dot{V}_{I-50 \%}$), etc.⁵⁴⁻⁵⁵.

Incrementos de flujos y volumen de isoflujo en las curvas MEFV tras respirar una mezcla de helio-oxígeno

Se han sugerido como test diagnósticos de SAD la medida de los \dot{V}_E en la curva MEFV respirando una mezcla de helio oxígeno (He 80 %, O₂ 20 %), comparándolos con los obtenidos previamente en las mismas curvas respirando sólo aire.

El helio es menos denso y más viscoso que el aire. La Pst parece no depender de la densidad del gas⁵⁶; por tanto, los cambios de los \dot{V} dependerán de las variaciones de las Rus. La Rus consta de dos componentes: presiones debidas a aceleración con-

ductiva (Pca) y presión friccional (Pfr) (Rus = Pca + Pfr). La resistencia debida a flujo turbulento (Ptu) viene dada por la fórmula

$$Ptu = \frac{L \rho^{0.75} \eta^{2.5} \dot{V}^{1.75}}{D^{4.75}}$$

donde ρ = densidad del gas, η = viscosidad, D = diámetro de las vías aéreas, L = longitud bronquial. La resistencia debida a \dot{V} laminar viene dada por la fórmula: $Pla = \frac{8 L \dot{V}}{D^4}$.

Estas ecuaciones muestran que la resistencia a ambos tipos de flujos depende de la viscosidad del gas, pero sólo la resistencia debida a flujos turbulentos dependerá de la densidad del gas^{42,57}.

En las vías aéreas de grueso calibre los números de Reynolds son elevados y el área de la sección transversa es pequeña, característica ambas que acompañan al flujo turbulento. Por el contrario, en las vías aéreas periféricas los números de Reynolds son pequeños y el área de la sección transversa grande, lo que se acompaña de flujos laminares. En normales o en sujetos con obstrucción de vías aéreas gruesas el flujo turbulento será el predominante determinante de las Rus, por tanto densidad dependiente, y al hacerles respirar una mezcla de helio-oxígeno los \dot{V} aumentarán^{58,59}. Si el asiento de la obstrucción está situado a nivel periférico el principal componente de la Rus será el flujo laminar independiente de la densidad del gas, y tras respirar la mezcla dicha los flujos no aumentarán⁶⁰. Despau⁵⁶, con esta técnica, divide a los asmáticos en obstrucción de vías aéreas gruesas o finas, según respondieran aumentando o no los flujos aéreos, tras respirar la mezcla helio-oxígeno. Ha sabido otros autores que han aplicado este mismo método para el diagnóstico de SAD en bronquíticos poco afectados, fumadores y asmáticos en intercrisis. Los que no aumentaban sus flujos sugerían obstrucción periférica⁶¹⁻⁶⁵.

Los \dot{V} más considerados han sido $\Delta \dot{V}_{50 \% FVC}$ y $\Delta \dot{V}_{25 \% FVC}$ tras respirar He-O₂

$$\left(\Delta \dot{V}_{50 \%} = \frac{\dot{V}_{50 \% He} - \dot{V}_{50 \% aire}}{\dot{V}_{50 \% aire}} \right)$$

Hutcheon, 1974⁶⁶, considera otro parámetro dentro de estos mismos presupuestos el volumen de isoflujo ($V_{iso-\dot{V}}$) o volumen al cual contactan las dos curvas (aire y He-O₂) y, por tanto, se consiguen iguales flujos (fig. 4). Se expresa en % de su FVC. Este autor comprobó cómo este punto de coincidencia se producía más precozmente (a



un % de FVC mayor) en los sujetos en los que se sospechaba una obstrucción periférica.

Nueva visión de los tests espirográficos en la SAD

Fletcher⁶⁷ tras un estudio prospectivo de 10 años, entre otros parámetros estudió el descenso del FEV₁ por año. Propuso ver en personas jóvenes el descenso de FEV₁ por año, y si éste era mayor que el descenso previsto en sujetos sanos suponer que dichos pacientes acabarán desarrollando una bronquitis crónica al cabo de los años. Barter⁶⁸, en otro estudio prospectivo de 5 años, hace un trabajo similar, pero tomando el descenso del FEV₁ por año, tras broncodilatadores, posiblemente más real que el de Fletcher¹.

Muy recientemente Dosman⁹⁰ ha utilizado la espirografía clásica con aire y tras respirar una mezcla de helio-oxígeno, y propone la medida del tanto por ciento de descenso del tiempo meoespiratorio entre el 60 % y el 40 % de la FVC (Δt) como test útil y bastante específico de obstrucción periférica y relativamente independiente de la elasticidad pulmonar. Ya hemos repetido varias veces que en realidad la espirografía habitual y la curva MEFV no dejan de ser maniobras similares de espiración forzada.

Concepto de reversibilidad de la SAD

Hemos señalado al principio que el interés del diagnóstico precoz de la SAD se basaría en la posibilidad de reversibilidad de estas alteraciones con las consecuencias terapéuticas resolutivas y amplias perspectivas en el campo epidemiológico.

En 1971 Ingran y O'Cain⁶⁹ ven la reversibilidad y desaparición de la dependencia de la Cdyn con la frecuencia en 6 de los sujetos jóvenes asintomáticos tras dejar de fumar de 1 a 8 semanas.

McFaden³⁰ observó cómo en sus fumadores, tras dejar de fumar un mes, el MMEF₂₅₋₇₅ espirográfico podía hacerse normal, habiendo sido previamente patológico. Bode⁷⁰, de la escuela de Montreal, en sujetos fumadores que detienen su hábito tabáquico durante un período de entre 6 a 14 semanas, ven cómo reversionan a la normalidad la Cdyn, V de iso- \dot{V} , $\Delta \dot{V}_{25\% \text{ He}}$, $\Delta \dot{V}_{50\% \text{ He}}$ y CV, y cómo la Cst, el $\Delta N_2/I$ y los \dot{V} respirando aire no mejoraban. La mayor parte de los trabajos restantes repiten estos mismos hallazgos en sujetos que dejan de fumar o en asmáticos tras broncodilatadores.

La no reversibilidad de la pendiente de la fase III ($\Delta N_2/I$) (anomalías de la distribución de la ventilación) posiblemente reflejaría diferencias en la ventilación por unidad de volumen entre espacios aéreos en el interior del pulmón, debido a alteraciones en las propiedades elásticas de los espacios aéreos. Este trastorno puede pensarse sea ya irreversible⁷⁰.

Parámetros de elección en la literatura

La discordancia de los resultados con los tests empleados por los distintos autores y los tests propuestos de elección por ellos ha sido importante y, por tanto, con la confusión subsiguiente.

Mientras que unos autores defendían el MMEF₂₅₋₇₅ % espirográfico y el FET^{30,46,71-77} otros proponían como de mayor interés los V medidos en la curva MEFV⁵⁰⁻⁵⁵. Otro gran grupo, desde Wolcook, defendían los mejores resultados conseguidos con las variaciones de la Cdyn con la frecuencia, cuya variación tomaban como ejemplo para seleccionar los sujetos afectados de SAD en los que fuesen a estudiar otros parámetros. Otro núcleo importante han sido defensores del CV, CC $\Delta N_2/I$ en el diagnóstico de la SAD; en este grupo esos parámetros salían favorecidos al compararlos con otros tests (no siempre los mismos)²⁵⁻²⁹. En los últimos años, desde la incorporación de las curvas MEFV respirando He-O₂, parece que las balanzas se inclinaban por estos últimos en cuanto a precocidad⁶⁰⁻⁶⁵.

Crítica a los diferentes tests y a la discordancia de resultados en la literatura

La Sección de Enfermedades Pulmonares del National Heart and Lung Institute, en cooperación con The

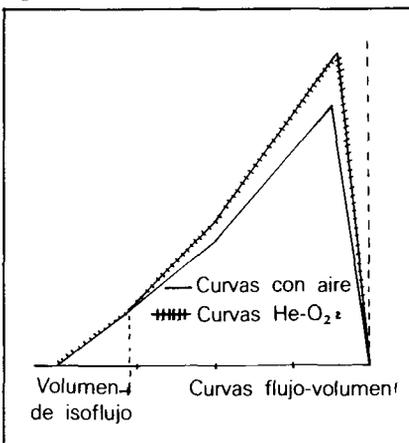
American Thoracic Society, realizaron unas sesiones de trabajo sobre la SAD y los diferentes test de diagnóstico. Participaron 35 fisiopatólogos respiratorios americanos y canadienses y 4 británicos, presidiendo y coordinando Macklem⁷⁸. Sistematizaron una serie de criterios que deben tener los tests para el diagnóstico precoz: 1) *Validez*: Que esté relacionado con la enfermedad a estudiar. 2) *Sensibilidad*: ¿Qué % de la enfermedad es capaz de identificar? 3) *Especificidad*: ¿Qué proporción de la población sin esa enfermedad identifica también? 4) *Precisión o reproductibilidad*: ¿Da los mismos resultados cuando se aplica repetidamente en condiciones comparables? 5) *Aceptabilidad*: ¿Es el test aceptable para la población a reconocer? Debe de ser no cuarento y no necesitar maniobras complicadas. 6) *Practicabilidad*: ¿Puede ser hecho con facilidad a gran número de masas?, y 7) *Bajo coste*: ¿Es el coste comparable con los resultados beneficiosos obtenidos? Por tanto, un buen test para la obstrucción precoz debía ser positivo en presencia de la enfermedad, no dar falsos negativos, separar claramente poblaciones con la enfermedad y sin ella, dar resultados reproductibles e identificar la enfermedad en un estadio precoz en el que los conocimientos médicos puedan ofrecer una cura o, por lo menos, un caro beneficio. Dentro de los parámetros estudiados los británicos se inclinaban por la disminución del FEV₁ %. El resto de los tests ofrecían opiniones contradictorias. Se admitió, en general, que el CV y la CC eran tests sensitivos, probablemente de baja especificidad y moderada precisión, y que su validez como test diagnóstico de SAD era aún desconocido. A pesar de todo suponen pueda ser el test de elección, no por ser mejor que otros, sino por conocerse mejor sus posibles variaciones y factores fisiopatológicos de variabilidad.

En 1976 Sobol⁷⁸ hace una serie de consideraciones de interés, fundamentalmente sobre tablas de normalidad, límites propuestos y tipos de población estudiados. Podíamos resumirlas así:

1) Los investigadores interesados en comparar una prueba nueva con otro test más antiguo toman como límite de normalidad las ecuaciones de regresión de otros autores, muy variables entre sí, por lo que la aparente sensibilidad de la prueba de introducción reciente puede deberse simplemente a la selección al azar de una ecuación en vez de otra.

Como ejemplo citan un estudio de 20 fumadores hecho por ellos, en los que

Figura 4.



las medidas espirográficas daban mejores resultados que la del CV (en principio más precoz y fino), porque en las primeras sus valores teóricos de referencia eran propios y los segundos ajenos. En ese mismo grupo comparan los valores con tablas propias y con otras 7 (de las más utilizadas) con resultados muy dispares.

2) Observa cómo algunas ecuaciones de predicción son muy sensibles a la edad o a la estatura y otras, por el contrario, no. La utilización de diferentes ecuaciones de predicción puede traducirse en una diferencia de estatura de hasta 60 cm. para un mismo límite de la normalidad.

3) Propone antes de nada la utilización del nuevo test en un grupo de sujetos con una obstrucción ya clara dada por los parámetros clásicos y ver si los resultados corrían paralelos. Cabe que un test pueda ser eficaz en la obstrucción periférica y, sin embargo, no guardar relación con la intensidad de la obstrucción en los procesos avanzados; en este caso se podrían comparar los resultados de la nueva prueba entre grupos sanos de fumadores y no fumadores.

4) La mayoría de los autores toman como límite de la normalidad el 80 % de los valores teóricos previstos. Sobol cita cómo de esa manera (con ejemplo sobre el $MMEF_{25-75}$) se puede considerar anormal el 21 % de la población sana y cómo este error descendería a un 2,5 % si se utilizan límites estadísticos (2 SD). Además, sugiere cómo el utilizar el límite del 80 % para todos los tests hace suponer que el coeficiente de variación (DE/media) es el mismo para todos ellos, hecho claramente erróneo. Los márgenes de anormalidad se ven más afectados por la curva de regresión. La desviación de los valores previstos basada en el error estándar (EE) permanece constante, independientemente del lugar de la ecuación de regresión en la que caiga el valor previsto. Proponen por todo ello como límite de interés $\pm 1,64 \times EE$.

5) Señala cómo la utilización de un número grande de tests simultáneos en el diagnóstico de la SAD puede hacer que alguno de ellos esté alterado sólo por cálculo de posibilidades.

También en 1976 Van de Woestjine ⁷⁹ hace una crítica sobre las dificultades de los diferentes tests y de su posible especificidad en el diagnóstico de las SAD. La resumimos así:

Variaciones de la Cdyn con la frecuencia: Coincide con la mayor parte de los autores en la complejidad de realización de dicho test, precisando técnicas muy estrictas, mantenimiento del

mismo nivel respiratorio a las distintas frecuencias, buena respuesta en frecuencia del utillaje, etc., lo que lo invalida para el diagnóstico de la SAD. Además, este autor, con un modelo sugerido por los trabajos de Otis, comprueba cómo la Cdyn no es específica de las vías finas, pues una alteración a nivel de bronquio grueso con valor de Raw en límites de la normalidad puede producir dependencia de la Cdyn. En trabajos posteriores otros autores han visto además que tampoco la Cdyn era más sensible que otros test: CV y ΔV_{He} ⁶⁰⁻⁶².

Volviendo a Van de Woestjine sobre, *los V espiratorios forzados*, dice que los V comprendidos entre el 40 y 50 % de la FVC son muy sensibles a los cambios de calibre de los bronquios centrales (generaciones 3 a 7 de Weibel) y poco modificables por alteraciones a la altura de los pequeños bronquios (generaciones 8 a 16). Esto lo comprueba en un modelo mecánico junto con Pardaens. Los flujos medidos a más bajos volúmenes pulmonares reflejarían más los cambios a nivel de vías finas, pero son muy influenciados por pequeñas variaciones de la elasticidad pulmonar, que habrá que descartar sea normal, sabiendo que es imposible de medir con precisión la elasticidad pulmonar en los alrededores de RV por la presencia de artefactos esofágicos.

En cuanto a los demás parámetros: CV y V de iso-V, dice no ser tampoco específicos de obstrucción intrínseca periférica, pues pueden estar alterados por pequeñas variaciones de la elasticidad pulmonar con curvas estáticas Pst-V en límites de la normalidad, pero no francamente anormales.

El CV y la CC está en función de la edad, cambian con el decúbito supino, precisan condiciones técnicas precisas y flujos espiratorios por debajo de 0,6 l/s. McFadden, en un trabajo con condiciones técnicas rigurosas, halló una mayor variabilidad intraindividual para estos tests que la señalada habitualmente (un 17 % para el CV y un 39 % para la CC), lo que hace también debamos valorar esta no desdeñable variabilidad.

Nosotros ^{80,81} en dos trabajos previos, vimos la no superioridad de la curva MEFV comparada con los tests espirográficos (incluyendo el MMEF) para el diagnóstico de la SAD. Señalamos también la mayor variabilidad intraindividual de los flujos medidos a bajos volúmenes pulmonares y mayor número de errores en cuanto a la simple medición de los trazados. Indicábamos la dificultad que encontrábamos

para los V medidos en la curva MEFV, ya que las tablas más frecuentes publicadas en la literatura al respecto no iban con nuestra población normal.

Bohadana y Peslin, en 1977, hacen una buena revisión sobre el tema hasta entonces, señalando una serie de consideraciones sobre su revisión y sobre la literatura: 1) Lo heterogéneo de los grupos estudiados, según los autores, unos eran asmáticos, otros pequeños fumadores asintomáticos y otros bronquíticos, habiendo fumado más de 50 paquetes año, de ahí la disparidad de resultados obtenidos. 2) De todas formas, hasta en trabajos con poblaciones comparables los resultados eran en ocasiones distintos. 3) Heterogeneidad de los valores de referencia. 4) La interpretación de los resultados podía conducir a resultados divergentes. Al final entresaca una serie de « conclusiones »: a) Que existen tests de fácil realización, cuya sensibilidad es mayor que los tradicionales. b) Que la estandarización de las técnicas y de los valores de referencia mejorarán su valor diagnóstico. c) Que las alteraciones pueden ser detectadas en un estadio aún reversible, por lo menos en parte, lo que justifica los esfuerzos hechos hasta ahora e incita a proseguirlos.

Ultimamente la mayor parte de los autores que fueron pioneros o más han trabajado sobre este tema dan visiones prudentes. Así, Macklem, desde uno de sus primeros trabajos ⁸⁵, muy esperanzador, pasa en 1977 ⁸⁶ a considerar que los test propuestos tienen un valor relativo y, salvo los V respirando He-O₂, poco específicos de SAD, y aun estos muy variables, ya que se suman la variabilidad propia intraindividual de la curva MEFV respirando aire a la que también tiene la curva MEFV respirando la mezcla He-O₂. Burrows ⁸⁷ dice no haber aún experiencia suficiente para saber lo que estas alteraciones de los tests representan y no conocerse si esto sugeriría que estos individuos desarrollarían una bronquitis crónica en un futuro; cita cómo estos tests finos pueden estar alterados por tapones de moco en sus vías aéreas periféricas; opta por los tests espirográficos clásicos y las variaciones del FEV₁ previsto. McFadden ⁸⁶, después de una descripción de los diferentes tests, también asegura que faltan aún datos para saber lo que estas alteraciones representan en sí.

Nuevas perspectivas

Dosman ⁶⁰, de la escuela de Montreal, en el año 1977 estudia un grupo de sujetos fumadores comparativa-

mente con otro de no fumadores. Observan cómo los tests que detectan más alteraciones en los fumadores seguía el siguiente orden: V de iso \dot{V} , $\Delta\dot{V}_{\max-50\% \text{ He}}$, $\Delta N_2/l$, CC, Cdyn, PI_{50} , MMEF, CV, $\dot{V}_{\max\text{-aire}}$ y FEV_1 .

Observan cómo entre los sujetos que mostraban un pobre aumento del $\Delta V_{\max-50\% \text{ He}}$ algunos de ellos tenían también alterado el $\Delta N_2/l$ y cómo la totalidad de los que tenían un $\Delta N_2/l$ patológico el $\Delta\dot{V}_{\max-50\% \text{ He}}$ lo era también. Entre los que presentaban un $\Delta N_2/l$ patológico algunos mostraban una PI_{50} anormal, y cómo todos los que tenían una PI_{50} patológica el $\Delta N_2/l$ lo era también. Por fin, entre los que presentaban una PI_{50} anormal algunos tenían unos $\dot{V}_{\max\text{-aire}}$ y FEV_1 patológicos y todos los que mostraban esta última eventualidad tenían una PI_{50} anormal.

Estos mismos autores, en unos trabajos previos, habían visto cómo el $\Delta\dot{V}_{\max-50\% \text{ He}}$ era relativamente específico de obstrucción de pequeñas vías aéreas. También en otro trabajo de la misma escuela⁶⁹ habían comprobado cómo el $\Delta N_2/l$ no variaba tras dejar de fumar y si lo hacía el $\Delta\dot{V}_{\max-50\% \text{ He}}$, indicando que el estrechamiento de las pequeñas vías aéreas no era el responsable del trastorno de la distribución de la ventilación. Por exclusión, estos hechos podrían sugerir que el $\Delta N_2/l$ reflejaría las propiedades mecánicas del alveolo. Es unánimemente admitido que la curva Pst-V es una medida de las propiedades elásticas del pulmón.

En base a lo antes dicho, y a esta historia de alteraciones progresivas, proponen la teoría de que la bronquitis crónica sería una serie de alteraciones que se irían produciendo progresivamente.

1) Existiría una alteración obstructiva de las vías aéreas menores de 2 mm. (alteración del $\Delta\dot{V}_{\max-50\% \text{ He}}$).

2) A esto se añadiría después una alteración de las propiedades mecánicas alveolares, que se traduciría por un $\Delta N_2/l$ patológico.

3) En un estadio posterior existiría una alteración de la PI_{50} , reflejando un descenso de la fuerza elástica de retracción pulmonar.

4) La disminución de los $\dot{V}_{\max\text{-aire}}$ y FEV_1 % indicaría la instauración de una bronquitis crónica propiamente tal.

Ya hemos visto anteriormente cómo un mayor descenso del FEV_1 por año que el previsto podría sugerir que el individuo desarrollaría una bronquitis crónica en un futuro; no se tenía igual constancia de lo que ocurriría al cabo de los años con los pacientes que presentaban una alteración de esa serie de tests de obstrucción periférica: V iso V, $\Delta V_{\max\text{-He}}$, $\dot{V}_{\max\text{-aire}}$, CV, CC,

MMEF, Cdyn, etc. ¿Desarrollarían una bronquitis crónica?

De lo anteriormente dicho nos parece que el trabajo de Mazarinni en 1977⁸⁹ tiene un interés indudable (actualmente hay otra serie de trabajos en la misma línea). Estudian 272 sujetos, de los que 100 presentaban una obstrucción de pequeñas vías aéreas (SAO) detectada por: una disminución del MMEF, un aumento del RV o un aumento del CV/VC % o RV/TLC y DLCO tras esfuerzo. Estudiados estos 100 sujetos 30 meses después, 43 habían desarrollado ya una bostrucción de vías aéreas gruesas; el resto seguía presentando una SAO. Intentaron ver qué parámetros de los estudiados que habían servido para seleccionar las SAO tenían mayor número de probabilidades de desarrollar una obstrucción de vías gruesas (bronquitis crónica, en definitiva, bajo su concepto fisiopatológico habitual) en un futuro. Sus conclusiones abogaban fundamentalmente a las alteraciones conbinadas del MMEF y CV/VC % como tests diagnósticos de SAO, con muchas posibilidades de producción de bronquitis crónica al cabo del tiempo.

Deliberadamente ponemos aquí punto final a esta revisión con esta sensación de inconclusa, pero es que pensamos refleja la posición general actual sobre el tema y que quedan aún muchos aspectos por aclarar en cuanto a lo que esta SAD representa y sus posibles medios de diagnóstico. Debemos esperar los resultados de los actuales y amplios trabajos prospectivos en curso para que podamos sacar algunas conclusiones quizá más claras.

Apéndice

SAD: Enfermedad de las pequeñas vías aéreas.
SAO: Obstrucción de las pequeñas vías aéreas.
VC: Capacidad vital.
FVC: Capacidad vital forzada.
RV: Volumen residual.
TLC: Capacidad pulmonar total.
FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la espiración máxima tras una inspiración máxima (VEMS).
FEV: Relación entre el FEV₁ y la VC en % (TI-FENEAU).
MMEF₂₅₋₇₅: Flujo mesoespiratorio medio forzado, medido entre el 25 y el 75 % de la FVC.
MMEF₅₀₋₇₅: Flujo mesoespiratorio forzado, medido entre el 50 y el 75 % de la FVC.
MMEF₇₅₋₈₅: Flujo mesoespiratorio forzado, medido entre el 75 y el 85 % de la FVC.
MEFV: Curva flujo-volumen.
 \dot{V} : Flujos.
 $\dot{V}_{\max-1}$: Flujos máximos instantáneos inspiratorios, medidos en la curva MEFV.
 $\dot{V}_{\max-E}$: Flujos máximos instantáneos espiratorios, medidos en la curva MEFV.
 $\dot{V}_{\max-50\%}$: Flujo máximo instantáneo, medido al 50 % de la FVC en la curva MEFV.
 $\dot{V}_{\max-25\%}$: Flujo máximo instantáneo, medido al 25 % de la FVC en la curva MEFV.
 $\Delta\dot{V}_{\max}$: Incremento de flujo obtenido comparando

los flujos medidos en la curva MEFV respirando helio-oxígeno con los conseguidos en la misma curva respirando sólo aire.

FET: Tiempo de duración de una espiración máxima forzada.

$t_{25-75\%}$: Capnigrama: Tiempo entre el 25 y el 75 % de la curva espiratoria de CO₂.

Dlco: Difusión para el monóxido de carbono.

(A-a)O₂: Gradiente alveoloarterial de oxígeno.

Raw: Resistencia total de vías aéreas.

Rus: Resistencias bronquiales periféricas. Corresponden a las resistencias del segmento comprendido entre el alveolo y el punto de igual presión.

CV: Volumen de cierre.

CC: Capacidad de cierre.

$\Delta N_2/l$: Pendiente de la fase III de la concentración espiratoria de N₂.

Cdyn: Compliance dinámica.

EPP: Punto de igual presión.

Palv: Presión alveolar.

Pawo: Presión boca.

Patm: Presión atmosférica.

Pst: Presión de retracción elástica pulmonar.

Pfr: Presión friccional.

Ptu: Presión turbulenta.

ρ : Densidad.

η : Viscosidad.

D: Diámetro.

L: Longitud.

DE: Desviación estándar.

EE: Error estándar.

Resumen

Los autores hacen una revisión de la literatura sobre la enfermedad de las pequeñas vías aéreas. Van viendo el concepto de enfermedad, su descubrimiento, su histología, los diferentes tests funcionales propuestos para su diagnóstico, la crítica y limitaciones de dichos tests y las nuevas perspectivas actuales sobre el tema. Concluyen sugiriendo que aún están por aclarar muchos aspectos de lo que la SAD representa y sus posibles medios de diagnóstico. Posiblemente debamos esperar los resultados de los trabajos prospectivos de larga duración actualmentemte en curso para poder sacar conclusiones quizá más claras.

Summary

DISEASE OF THE SMALL AIR DUCTS. OVERALL REVIEW

The authors review the medical bibliography on disease of the small air ducts, from the concept of the disease, its discovery, its hystology, the different functional tests proposed for its diagnosis, comments on and limitations of said tests, and the new current perspectives on this topic. They conclude by suggesting that many aspects of SAD must still be explained, and describing possible means for diagnosis. In order to be able to come to clearer conclusions, the authors suggest that it might be necessary to wait for the results of prospective studies of long duration that are currently in course.

BIBLIOGRAFIA

1. WEIBEL, E. R.: Morphometry of the human lung. Springer-Verlag, Berlin, 1963.
2. MACKLEM, P. T.; FRASER, R. G., y BATES, D. V.: Bronchial pressures and dimensions in health and obstructive airway disease. *J. Appl. Physiol.*, 1963, 18, 699.
3. MACKLEM, P. T.; FRASER, R. G., y BROWN, R. G.: Bronchial pressure measurements in emphysema and bronchitis. *J. Clin. Invest.*, 1965, 44, 897.
4. MACKLEM, P. T., y MEAD, J.: Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J. Appl. Physiol.*, 1969, 22, 395.
6. ANTHONISEN, R. R.; BASS, H.; ORIOL, A.; PLACE, R. E. G., y BATES, D. V.: Regional lung function in patients with chronic bronchitis. *Clin. Sci.*, 1968, 35, 494.
7. HOGG, A. F.; MACKLEM, P. T., y THURLBECK, W. M.: Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *New Engl. J. Med.*, 1968, 278, 1355.
8. FLETCHER, C. M.: Recent clinical and epidemiological studies of chronic bronchitis. *Scand. J. Resp. Dis.*, 1967, 48, 285.
9. FLETCHER, C. M.; TINKER, C. M., e HILL, I. D.: A five year prospective field study of early obstructive airways disease. Eleventh Aspen Conference, pág. 249. U.S.P.H.S. Publ. 1969.
10. MEAD, J.: The lung's «quiet zone». *New Engl. J. Med.*, 1970, 282, 1318.
11. HORSFIELD, K., y CUMMING, G.: Functional consequences of airway morphology. *J. Appl. Physiol.*, 1968, 24, 384.
12. BIGNON, J., y DEPIERRE, A.: L'obstruction des petites voies aériennes: essai de correlations structure-fonction. *Poumon et Coeur*, 31, 233, 1975.
13. BIGNON, J.; KHOURY, F.; EVEN, P.; ANDRE, J., y BROVE, G.: Morphometric study in chronic obstructive and broncho-pulmonary disease. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 99, 669, 1969.
14. MATSUBA, K., y THURLBECK, W. M.: Disease of the small airways in chronic bronchitis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 107, 552, 1973.
15. EBERT, R. V., y TERRACIO, M. J.: The bronchial epithelium in cigarette smokers. Observations with the Scanning Electron Microscope. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 111, 4, 1975.
16. AZZOPARDI, A., y THURLBECK, W. M.: The histochemistry of the non ciliated bronchiolar epithelial cell. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 99, 516, 1969.
17. KILBURN, K.: A hypothesis for pulmonary clearance and its implications. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 98, 449, 1968.
18. OTIS, A. B.; MCILROY, M. B.; SELVERSTONE, N. J., y RADFORD, Jr., E. P.: Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. *J. Appl. Physiol.*, 8, 427, 1956.
19. WOOLCOCK, A. J.; VINCENT, N. J., y MACKLEM, P. T.: Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. *J. Clin. Invest.*, 48, 1097, 1969.
20. MILIC-EMILI, J.; HENDERSON, T. A. M.; DOLOVICH, M. B.; TROP, D., y KANERO, K.: Regional distribution of inspired gas in the lung. *J. Appl. Physiol.*, 21, 749, 1966.
21. DOLLFUSS, R. E.; MILIC-EMILI, J., y BATES, D. V.: Regional ventilation of the lung, studied with boluses of ¹³³Xenon. *Respir. Physiol.*, 2, 234, 1967.
22. BURGER, E. T., y MACKLEM, P. T.: Airway closure: demonstration by breathing 100% O₂ at low lung volumes and by N₂ washout. *J. Appl. Physiol.*, 25, 139, 1968.
23. HUGHES, J. M. B.; ROSENZWEIG, D. Y., y KIVITZ, P. B.: Site of airway closure in excised dog lungs: histologic demonstration. *J. Appl. Physiol.*, 29, 340, 1970.
24. SEVERINGHAUS, J. W.: Report of informal session on closing volume determinations. National Heart and Lung Institute. New York, 1972, pág. 3.
25. MCCARTHY, D. S.; SPENCER, R.; GREENE, R., y MILIC-EMILI, J.: Measurement of «Closing volume» as a simple and sensitive test for early detection of small airway disease. *Am. J. Med.*, 52, 747, 1972.
26. BUIST, A. S.; VANFLEAT, D. L., y ROSS, B. B.: A comparison of conventional spirometric test and the test of closing volume in an Emphysema Screening Center. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 107, 735, 1973.
27. BUIST, A. S.; ROSS, B. B.: Quantitative analysis of the alveolar plateau in the diagnosis of early airway obstruction. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 103, 1078, 1973.
28. BUIST, A. S., y ROSS, B. B.: Predicted values for closing volumes using a modified single breath nitrogen test. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 107, 744, 1973.
29. BUIST, A. S.: Early detection of airways obstruction by the closing volume technique. *Chest*, 64, 495, 1974.
30. MCFADDEN, E. R., Jr., y LINDEN, D. A.: A reduction in maximum mid-expiratory flow rate, a spirographic manifestation of small airway disease. *Am. J. Med.*, 52, 725, 1972.
31. BOUHUYS, A.: Interet respectif de diferentes investigations chez le malade. Table ronde. Entretiens de Physio-Pathologie Respiratoire de Nancy, pág. 514. Maisson et Cie, 1971.
32. CORBET, A.; ROSS, J.; POPKIN, J., y BEADRY, P.: Relationship of arterial-alveolar nitrogen tension to alveolar-arterial oxygen tension, lung volume, flow measurements, and Diffusing capacity in Cystic Fibrosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 112, 513, 1975.
33. SMIDT, U.; LOLLGEN, P.; VONNIEDING, G., y KREKELER, H.: Early signs of chronic non-specific lung disease in dust exposed workers measured by the form analysis of expiratory partial pressure curves. *Bull. Physiopath. Resp.*, 11, 51, 1975.
34. GELB, A. F.; GOLD, W. M.; WRIGHT, R. R.; BRUCH, H. R., y NADEL, J. A.: Physiologic diagnosis of subclinical emphysema. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 107, 50, 1973.
35. TECULESCU, D. B., y STANESCU, D. C.: Lung diffusing capacity. Normal values in male smokers and non smokers using breathing holding technique. *Scand. J. Resp. Dis.*, 51, 137, 1970.
36. DAYMAN, H.: Mechanics of airflow in health and in emphysema. *J. Clin. Invest.*, 30, 1175, 1951.
37. FRY, D. L.; EBERT, R. V.; STEED, W. W., y BROWN, C. C.: The mechanics of pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with emphysema. *Amer. J. Med.*, 16, 80, 1954.
38. HYATT, R. E.; SCHILDER, D. P., y FRY, D. L.: Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation. *J. Appl. Physiol.*, 13, 331, 1958.
39. FRY, D. L., y HYATT, R. E.: Pulmonary mechanics: A unified analysis of the relationship between pressure, volume and gas-flow in the lung of normal and diseased human subjects. *Amer. J. Med.*, 29, 672, 1960.
40. FRY, D. L.: Theoretical considerations of the bronchial pressure flow-volume relationship with particular reference to the maximum expiratory flow volume curve. *Phys. Med. Biol.*, 3, 174, 1958.
41. PERMUTT, S.; BROMBERGER-BAUNEE, B., y BARRE, H. N.: Lung recoil and bronchial resistances. *Phys. Med. Biol.*, 3, 174, 1958.
42. MEAD, J.; TURNER, J. M.; MACKLEM, P. T., y LITTLE, J. B.: Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J. Appl. Physiol.*, 22, 95, 1967.
43. PRIDE, N. B.; PERMUTT, S.; RILEY, R. L., y BROMBERGER-BARNEA, B.: Determinants of maximal expiratory flow from the lungs. *J. Appl. Physiol.*, 23, 646, 1967.
44. LEUALLEN, E. C., y FOWLER, W. S.: Maximal midexpiratory flow. *Amer. Rev. Tuberc.*, 72, 783, 1955.
45. LAL, S.; FERGURSON, A. D., y CAMPBELL, E. J. M.: Forced expiratory time (F.E.T.): a simple test of airways obstruction. *Br. Med. J.*, 1, 814, 1964.
46. SOBOL, B. L.; PARK, S. S., y EMIRGIL, C.: Relative value of various spirometric test in the early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 107, 753, 1973.
47. COCHRANE, G. M.; BENATAR, S. R.; DAVIS, J.; COLLINS, T. V., y CLARK, T. J. H.: Correlation between test of small airways function. *Thorax*, 29, 172, 1974.
48. KALACIC, I.: Early detection of expiratory airflow obstruction in cement workers. *Bull. Physiol. Path. Resp.*, 21, 65, 1975.
49. MORRIS, J.; KORKI, A., y BREESE, J.: Normal values and evaluation of forced and expiratory flow. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 111, 752, 1975.
50. RAJA, A. T., y MORTON, J. W.: Comparison of maximal mid-expiratory flow, flow volume curves, and nitrogen closing volumes in patients with mild airway obstruction. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 111, 405, 1975.
51. KRISTUFEL, P.; VIRSIK, K.; BAJAN, A.; BADELIK, L., y DREVIANKOVA, V.: Early detection of airway abnormalities in a selected group of population. *Bull. Europ. Physiopath. Resp.*, 12, 467, 1976.
52. BALBI, L.: Comparaison entre le comportement du volume de fermeture et de la courbe V max V chez des patients avec obstruction des petites voies aériennes. *Poumon et Coeur*, 31, 283, 1975.
53. BOUHUYS, A.: Breathing Physiology. Environment and lung disease, pág. 177. Grune and Stratton. New York, 1974.
54. GELB, A. F., y MACANALLY, B. J.: Early detection of obstructive lung disease by analysis of maximal expiratory flow volume curves. *Chest*, 64, 749, 1973.
55. CARRILLI, A. D.; DEUSON, L. J.; ROCK, F., y MALABANAM, S.: The flow volume loop in normal subjects and in diffuse lung disease. *Chest*, 66, 472, 1974.
56. DESTAS, P. J.; LEROUX, M., y MACKLEM, P. T.: Site of airway obstruction in asthma as determined by measuring maximal expiratory flow breathing air and helium-oxygen mixture. *J. Clin. Invest.*, 51, 3235, 1972.
57. WOOD, L. D. H., y BRYAN, A. C.: Effect of increased ambient pressure on flow volume curve of the lung. *J. Appl. Physiol.*, 27, 4, 1969.
58. SCHILDER, D. P.; ROBERTS, A., y FRY, D. L.: Effect of gas density and viscosity on the maximal expiratory flow volume relationship. *J. Clin. Invest.*, 42, 1705, 1963.
59. BARNETT, T. B.: Effects of helium and oxygen mixtures on pulmonary mechanics during airway constriction. *J. Appl. Physiol.*, 221, 707, 1967.
60. DOSMAN, J. A.; GHEZZO, H.; BODE, F.; MARTIN, R. R., y MACKLEM, P. T.: Test of early diagnosis of airways obstruction: a perspective. *Rev. Fr. Mal. Resp.*, 5, 377, 1977.
61. DOSMAN, J. A.; BODE, F.; MARTIN, R. R., y MACKLEM, P. T.: Factors determining the response of maximum expiratory flow to changes in gas density. *J. Clin. Invest.*, 53, 20, 1974.
62. DOSMAN, J. A.; BODE, F.; URBANETI, J.; MARTIN, R. R., y MACKLEM, P. T.: The use of a helium-oxygen mixture during maximum expiratory flow to demonstrate obstruction in small airways in smokers. *J. Clin. Invest.*, 55, 1090, 1975.
63. MALO, J. L., y LEBLANC, P.: Functional abnormalities in young asymptomatic smokers with special reference to flow volume curves, breathing various gases. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 111, 623, 1975.
64. BENATAR, S. R.; CLARK, T. J. H., y COCHRANE, G. M.: Clinical relevance of the flow rate response to low density gas breathing in asthmatics. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 111, 126, 1974.



65. HUTCHEON, M.; GRIFFIN, P.; LEVINSON, H., y ZAMEL, N.: Point of identical flow. A New test to detect small airway disease. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 109, 705, 1974.
66. FLETCHER, CH.; PETO, R.; TINKER, C., y SPEIZER, F. E.: The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford University Press. Nueva York, 1976.
67. BARTER, C. E., y CAMPBELL, A. H.: Relationship of constitutional factors and cigarette smoking to decrease in 1-second forced expiratory volume. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 113, 405, 1976.
68. INGRAM, R. H., Jr., y O'CAIN, C. F.: Dependence of compliance in apparently healthy smokers versus non smokers. *Bull. Physiopathol. Resp.*, 7, 195, 1971.
69. BODE, F. R.; MCDOSMAN, J.; MARTIN, R. R., y MACKLEM, P. T.: Reversibility of pulmonary function abnormalities in smokers. A prospective study of early diagnostic test of small airways. *Am. J. Med.*, 59, 43, 1975.
70. PREFAUT, CH.; TOURNOUX, A.; DAVID, P.; MICHEL, F. B., y CHARDON, G.: Le débit maximum expiratoire 25/75 %. Données physiologiques. Intérêt physiopathologique. *Rev. Franç. Mal. Resp.*, 11, 923, 1974.
71. PREFAUT, CH.; TOURNOUX, A.; MICHEL, F. B.; BIANCHI, M., y CHARDON, G.: Débit maximum expiratoire 25/75 % (DME 25-75). Son intérêt chez le sujet normal et chez les astmatiques. *Poumon et Coeur*, 28, 79, 1972.
72. KREMPF, M.; JOVER, A., y MIQUERES, J.: Etude du débit maximum expiratoire 25-75 chez 305 sujets normaux et obstructifs. *Rev. Franç. Mal. Resp.*, 11, 935, 1975.
73. KREMPF, M.; JOVER, A., y MIQUERES, J.: Le débit moyen expiratoire 25-75. Valeur normale et corrélation avec l'âge et le sexe. Intérêt dans le dépistage précoce des broncho-pneumopathies chroniques obstructives. *Poumon et Coeur*, 31, 303, 1975.
74. LOPEZ MEJIAS, J., y RAMIS, P. B.: El flujo máximo expiratorio medio (MMEF 25-75) en los asmáticos. *Arch. Bronconeumol.*, 11, 104, 1975.
75. KUPERMAN, A. S., y RIKER, J. B.: The predicted normal maximal mid-expiratory flow. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 107, 231, 1973.
76. MARTIN, R. R.; LINDSAY, D.; DESPAS, P.; BRUCE, D.; LEROUX, M.; ANTHONISEN, N. R., y MACKLEM, P. T.: The mid-expiratory flow. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 111, 119, 1975.
77. MACKLEM, P. T.: Conference report: Workshop on screening programs for early diagnosis of airway obstruction. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 109, 67, 1974.
78. SOBOL, B. J.: Diagnóstico precoz de la obstrucción de las vías respiratorias: otra perspectiva. *Am. J. Med.* (ed. esp.), 5, 543, 1976.
79. VAN DE WOESDIJNE, K. P.: Spécificité des test proposés pour le dépistage de la maladie des petites voies aériennes. *Bull. Europ. Physiopath. Resp.*, 12, 477, 1976.
80. MCFADDEN, E. R., Jr.; HOLMES, B., y KIKES, R.: Variability of closing volume measurements in normal men. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 111, 135, 1975.
81. MONTEMAYOR, T.; CASTILLO, J.; DIAZ, M.; RODRIGUEZ, E.; RAMIS, P., y LOPEZ MEJIAS, J.: La curva de flujo-volumen como test de broncodilatación. *Arch. Bronconeumol.*, 1, 21, 1977.
82. MONTEMAYOR, T.; CASTILLO, J.; DIAZ, M.; RODRIGUEZ, E.; RAMIS, P., y GONZALEZ, J.: Curva flujo-volumen (MEFV); comparación con los tests espirográficos habituales. *Arch. Bronconeumol.*, 12, 119, 1976.
83. BOHADANA, A. B., y PESLIN, R.: Editorial: A propos du diagnostic précoce de l'obstruction. *Bull. Europ. Physiopath. Resp.*, 13, 205, 1977.
84. MACKLEM, P. T.: Editorials: Obstruction in small airways. A challenge to medicine. *Am. J. Med.*, 53, 721, 1972.
85. MACKLEM, P. T.: Airways obstruction and collateral ventilation. *Physiol. Rev.*, 2, 18, 1971.
86. MCFADDEN, E. R., y INGRAM, R. H.: Obstrucción de las vías respiratorias periféricas. *J. Amer. Med. Ass.* (ed. esp.), 2, 18, 1976.
87. BURROWS, B.: Editorials: Early detection of airways obstruction. *Chest*, 65, 239, 1974.
88. MACKLEM, P. T.: Diagnóstico temprano de la obstrucción de las vías aéreas pequeñas. *Bull. Intern. Tuberc.*, 52, 23, 1977.
89. MARAZZINI, L.; PELOSI, V.; VEZZOLI, F.; PENNASI, R., y LONGHINI, E.: Prospective study of airway obstruction in a population with small airway disease. *Bull. Europ. Physiopath. Resp.*, 13, 219, 1977.
90. DOSMAN, J. A.; CHONG, P., y COTTON, D. J.: Detection of peripheral airways obstruction in smokers using air as helium spirometry. *Bull. Europ. Physiopath. Resp.*, 14, 137, 1978.