

Reversibilidad espirométrica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ¿Debe emplearse 200 ó 400 µg de salbutamol?

JORGE MANRÍQUEZ***, ORLANDO DÍAZ P.*, LAURA MENDOZA I.****, GISELLA BORZONE T.* y CARMEN LISBOA B.*

Spirometric reversibility in COPD patients. 200 or 400 µg salbutamol should be used?

The optimal dose of salbutamol for testing spirometric reversibility in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has not been determined and either 200 or 400 µg are commonly used. The purpose of the present study is to test both doses in a group of patients with mild to severe COPD. Forty stable COPD patients were included to receive in random order both doses of salbutamol, with spirometry being performed before and after 15 min of their administration. Absolute and percent predicted changes were evaluated. For the latter, an increase in forced expiratory volume in one second (FEV₁), slow vital capacity (SVC), forced vital capacity (FVC) and inspiratory capacity (IC) equal or greater than 10% predicted was considered clinically significant. No differences were found in absolute post-bronchodilator values between the two doses. In addition, the proportion of responders to 200 and 400 µg of salbutamol according to the percent predicted changes was similar with both doses. This was particularly true when all variables related to volume changes (SVC, FVC, and IC) were included in the analysis. In conclusion, the present results indicate that for testing spirometric reversibility in COPD patients the 200 µg dose of salbutamol is as effective as the 400 µg dose.

Key words: spirometry, reversibility, albuterol, COPD.

Resumen

La óptima dosis de salbutamol que se debe emplear para evaluar la reversibilidad espirométrica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no ha sido establecida, por lo que 200 ó 400 µg son corrientemente utilizados. El propósito del presente estudio fue evaluar el efecto de ambas dosis de salbutamol en un grupo de pacientes con enfermedad leve a grave. El estudio incluyó a 40 pacientes con EPOC estable a los cuales se les realizó una espirometría antes y 15 minutos después de recibir en orden aleatorio 200 ó 400 µg de salbutamol en dos días consecutivos. Los cambios se evaluaron en valores absolutos y en porcentaje del valor teórico. Se midió los cambios en VEF₁, CVF, capacidad vital lenta (CVL) y capacidad inspiratoria (CI). Se consideró clínicamente significativo un aumento igual o mayor al 10% del valor teórico. No se observó diferencias en los valores absolutos post broncodilatador entre las dos dosis como tampoco expresados en porcentaje del valor teórico. Además, la proporción de pacientes que respondieron con 200 y 400 µg de salbutamol fue similar. Esto fue particularmente importante cuando se incluyó en el análisis todas las variables relacionadas con el cambio de volumen (CVL, CVF y CI). Concluimos que para evaluar la reversibilidad espirométrica en pacientes con EPOC, 200 µg de salbutamol son tan efectivos como 400 µg.

Palabras clave: espirometría, reversibilidad, salbutamol, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

* Departamento de Enfermedades Respiratorias. Pontificia Universidad Católica de Chile.

** Afiliación actual: Servicio Respiratorio, Hospital de la Fuerza Aérea de Chile.

*** Afiliación actual: Sección Neumología, Hospital Clínico Universidad de Chile

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha sido definida como una enfermedad prevenible y tratable, caracterizada por limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible^{1,2}. Los elementos básicos del diagnóstico son la presencia de factores de riesgo y una relación $VEF_1/CVF < 70\%$ después de la administración de un broncodilatador^{1,2}. De acuerdo a la iniciativa global para la enfermedad pulmonar obstructiva (GOLD) la reversibilidad con broncodilatador debe realizarse durante la evaluación inicial para descartar el diagnóstico de asma, establecer la mejor función pulmonar posible del paciente, y determinar el pronóstico del paciente¹.

En el diseño del protocolo del estudio PLATINO, destinado a evaluar la prevalencia de EPOC en 5 ciudades de Latinoamérica³ se discutió la dosis de β_2 agonistas a utilizar para evaluar la reversibilidad espirométrica y se propusieron 200 o 400 μg , con muy poca base para una u otra dosis, empleándose finalmente la dosis más baja para evitar posibles efectos secundarios en un estudio diseñado para realizarse en terreno. Estudios de curvas dosis respuesta no han demostrado diferencias significativas en el VEF_1 con dosis de 200 y 400 μg ^{4,5}, pero los autores no comunican diferencias individuales.

Recientemente, las Sociedades Americana del Tórax (ATS) y Europea de Enfermedades Respiratorias (ERS)⁶, en la estandarización de la prueba espirométrica, recomendaron el uso de 400 μg , pero no proporcionan las bases racionales para la elección de esta dosis.

Dado que los resultados promedio pueden ocultar respuestas individuales a los β_2 adrenérgicos, el objetivo del presente estudio fue evaluar la respuesta broncodilatadora individual a la administración de 200 y 400 μg de salbutamol en pacientes con EPOC leve a grave. Nuestro planteamiento es que si la broncodilatación no es diferente al utilizar 200 o 400 μg de salbutamol, los menores costos y el menor riesgo de efectos adversos proporcionarían bases para el uso de la dosis más baja, considerando que la dosis terapéutica recomendada es generalmente de 200 μg con diferentes intervalos de tiempo, según síntomas⁷.

Métodos

Pacientes

El grupo de estudio estuvo constituido por 42 pacientes portadores de EPOC de acuerdo a lo

propuesto por GOLD¹ y que cumplieran con los siguientes criterios: 1) enfermedad leve a grave; 2) fumador de ≥ 18 paquetes año; 3) con estabilidad clínica, definida como ausencia de cambios en la dosis o frecuencia de la medicación; y 4) ausencia de exacerbaciones en el último mes. Se excluyó a los fumadores actuales, a los pacientes con historia de asma o de otras enfermedades respiratorias crónicas, y a aquellos con cualquier enfermedad concomitante que fuera clínicamente significativa. Previo a la incorporación en el estudio, los pacientes firmaron un consentimiento informado aprobado por el comité de ética de nuestra institución.

Diseño del estudio

Estudio doble ciego, aleatorio y cruzado. En dos días los pacientes realizaron una espirometría en condiciones basales y después de la administración de broncodilatador (BD). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir 2 inhalaciones de 100 μg de salbutamol y dos de placebo o 4 inhalaciones de 100 μg de salbutamol en la primera visita. En la segunda visita, realizada al día siguiente, recibieron el tratamiento alternativo. La administración del broncodilatador se realizó empleando los inhaladores envueltos con una cinta adhesiva de color negro para evitar su identificación y empleando además una cámara de inhalación (Volumatic®).

Mediciones

Los pacientes fueron estudiados en la mañana, en posición sentada. Ningún paciente había recibido β_2 agonistas de acción corta en las 8 horas previas; β_2 de acción prolongada o bromuro de ipratropio en las 12 horas previas; o tiotropio o teofilina en las 24 horas previas. Ninguno estaba recibiendo β_2 agonistas orales o corticoides inhalados o sistémicos. Para asegurar la adecuada suspensión de la medicación broncodilatadora, los pacientes fueron contactados por teléfono el día anterior al estudio.

La espirometría se realizó en un espirómetro previamente calibrado (Koko, POS Instrumentation Inc., Louisville, CO), siguiendo las pautas de la ATS/ERS⁶. Los resultados se expresaron en valores absolutos y como porcentaje del valor teórico. Se hicieron mediciones basales y 15 minutos después de administrar el salbutamol. Se empleó como valores de referencia los comunicados por Knudson y colaboradores⁸.

Evaluación de la respuesta broncodilatadora

Los pacientes fueron calificados como respondedores o no respondedores al salbutamol si el

VEF₁ cambiaba o no por sobre el 10% del valor teórico, de acuerdo a lo recomendado por la ERS⁹. Aún cuando la ATS¹⁰ y el reciente consenso ATS/ERS¹¹ consideran que un aumento en 12% sobre el valor basal y un aumento de 200 ml es una respuesta significativa al broncodilatador, nos pareció más adecuado emplear el cambio del VEF₁ en porcentaje del valor teórico¹² por estar menos relacionado al valor basal y por lo tanto no proporcionar una ventaja injustificada a los pacientes con valores más bajos de VEF₁¹³⁻¹⁷. Dado que el VEF₁ post broncodilatador es un índice predictor de mortalidad en EPOC¹⁸ y se emplea para su diagnóstico¹ independientemente de los valores basales y de la magnitud de los cambios después de BD, los valores absolutos obtenidos post BD se incluyeron también en el análisis.

La reversibilidad se evaluó también en términos de cambio de la CVF, CVL y CI. Se utilizó también un cambio $\geq 10\%$ teórico como una respuesta broncodilatadora significativa para estas variables, debido a que este porcentaje se sitúa por fuera del 95% del intervalo de confianza para cada una de estas mediciones¹⁹.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como promedio \pm ES. Para el análisis se empleó análisis de varianza de 2 vías incluyendo factores dependientes de la dosis, secuencia y de la interacción dosis \times secuencia. Se incluyó los cambios en valores ab-

solutos y en porcentaje del valor teórico del VEF₁, CVF, CVL, y CI. Se empleó la prueba de Mc Nemar para evaluar la diferencia entre proporciones pareadas de respondedores y no respondedores frente a las dos dosis. Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Dos de los 42 sujetos incluidos en el estudio se retiraron por deterioro clínico derivado de la suspensión de la terapia broncodilatadora previa al estudio espirométrico. La Tabla 1 resume las características antropométricas y funcionales al momento del reclutamiento.

El análisis de varianza demostró que la secuencia de la administración de las dosis del salbutamol no influyó en los cambios absolutos o porcentuales de los índices espirométricos estudiados.

Respuestas promedio del VEF₁, CVF, CVL y CI a 200 y 400 μ g de salbutamol

La Figura 1 muestra el histograma de la distribución de los cambios del VEF₁ en valores absolutos. Se observa que la distribución de la respuesta es normal.

Los cambios promedio de VEF₁, CVF, CVL y CI, expresados en valores absolutos y en porcentaje del valor teórico, observados tras administrar las dos dosis de salbutamol se muestran en la Tabla 2. No se observó diferencias signifi-

Tabla 1. Características antropométricas, espirométricas y gases arteriales de los 40 pacientes

Edad, años	69 \pm 1
Sexo, M/F	30/10
Tabaquismo, paquetes año	50 \pm 4
IMC, k/m ²	25 \pm 0,6
CVF, L	2,74 \pm 0,08
CVF, % teórico	91 \pm 3
VEF ₁ , L	1,08 \pm 0,05
VEF ₁ , % teórico	46 \pm 2
VEF ₁ /CVF, %	40 \pm 2
PaO ₂ , mmHg	64 \pm 1
PaCO ₂ , mmHg	41 \pm 0,8
DLCO, % teórico	74 \pm 3

Los valores se expresan como promedio \pm ES. VEF₁ = volumen espiratorio forzado en un segundo; CVF = capacidad vital forzada; PaO₂ = tensión arterial de oxígeno; PaCO₂ = tensión arterial de anhídrido carbónico; DLCO = capacidad de difusión de monóxido de carbono.

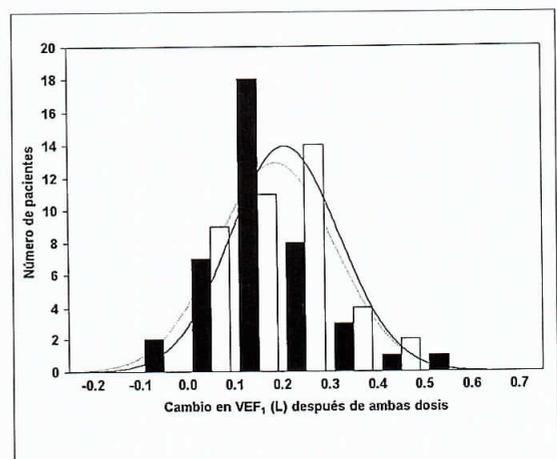


Figura 1. Histograma que muestra la distribución de los cambios del VEF₁ después de la administración de 200 μ g (barras negras) y 400 μ g (barras blancas) de salbutamol, expresadas en valores absolutos.

Tabla 2. Valores espirométricos obtenidos antes y después de la administración de 200 y 400 µg de salbutamol en 40 pacientes con EPOC

	Salbutamol 200 µg			Salbutamol 400 µg		
	Pre-dosis	Post-dosis	Δ	Pre-dosis	Post-dosis	Δ
VEF ₁ , L	0,82 ± 0,05	1,00 ± 0,05	0,18 ± 0,02	0,82 ± 0,05	1,02 ± 0,05	0,20 ± 0,02
VEF ₁ , % teórico	35 ± 2	43 ± 2	7,9 ± 0,9	35 ± 2	44 ± 2	8,8 ± 0,8
CVL, L	2,87 ± 0,13	3,38 ± 0,12	0,51 ± 0,07	2,86 ± 0,12	3,44 ± 0,13	0,59 ± 0,07
CVL, % teórico	96 ± 4	113 ± 3	17 ± 2	96 ± 4	115 ± 4	19 ± 2
CVF, L	2,33 ± 0,11	2,92 ± 0,12	0,59 ± 0,06	2,33 ± 0,12	2,98 ± 0,12	0,65 ± 0,06
CVF, % teórico	78 ± 3	98 ± 3	20 ± 2	78 ± 4	100 ± 3	22 ± 2
CI, L	1,81 ± 0,09	2,22 ± 0,09	0,41 ± 0,04	1,85 ± 0,09	2,29 ± 0,09	0,44 ± 0,04
CI, % teórico	72 ± 3	89 ± 3	16 ± 2	74 ± 3	91 ± 3	18 ± 2

Valores son promedio ± ES. VEF₁ = volumen espiratorio forzado en un segundo; CVL = capacidad vital lenta; CVF = capacidad vital forzada; CI = capacidad inspiratoria. Los cambios (Δ) están expresados como valores absolutos y en porcentaje del valor teórico.

Tabla 3. Proporción de pacientes respondedores al volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁); a la capacidad vital lenta (CVL); a la capacidad vital forzada (CVF); y a la capacidad inspiratoria (CI) con 200 y 400 µg de salbutamol de los 40 pacientes con EPOC

Criterio	Salbutamol 200 µg (%)	Salbutamol 400 µg (%)	p
ΔVEF ₁ ≥ 10% teórico	13 (33)	17 (43)	0,22
ΔCVL ≥ 10% teórico	30 (75)	30 (75)	1,00
ΔCVF ≥ 10% teórico	30 (75)	35 (88)	0,18
ΔCI ≥ 10% teórico	33 (83)	30 (75)	0,55
ΔCVL+ΔCVF+ΔCI ≥ 10% teórico	39 (98)	40 (100)	1,00

Para abreviaturas ver Tabla 2.

cativas al comparar los efectos de las dos dosis de salbutamol.

En la Tabla 3 se muestra la proporción de pacientes que respondieron a la administración de 200 y 400 µg de salbutamol de acuerdo al criterio de la ERS. La proporción fue semejante con ambas dosis. Esta situación es más evidente cuando se analiza los cambios relacionados con el volumen (CVF, CVL y CI).

Respuestas individuales a la administración de 200 y 400 µg de salbutamol

Los valores absolutos post broncodilatador de VEF₁, CVF, CVL y CI obtenidos con la administración de las 2 dosis de salbutamol se ilustran en la Figura 2, mediante un gráfico de identidad. Se observa que estos valores están agrupados a lo largo de la línea de identidad sin

que exista una ventaja con el empleo de 400 µg.

La Figura 3 muestra los cambios individuales de las variables espirométricas, expresados en porcentaje del valor teórico. Las líneas discontinuas horizontales y verticales representan un cambio de 10%, correspondiente al criterio de reversibilidad de la ERS. Cabe hacer notar que el cuadrante superior derecho generado por estas líneas representa a pacientes con cambios significativos obtenidos con ambas dosis, mientras que el cuadrante inferior izquierdo, la ausencia de cambios. Los dos cuadrantes restantes representan a pacientes con cambios discordantes. Esta figura ilustra los resultados de la Tabla 3 y muestra que el número de pacientes que respondió a una y otra de las dosis fue prácticamente igual.

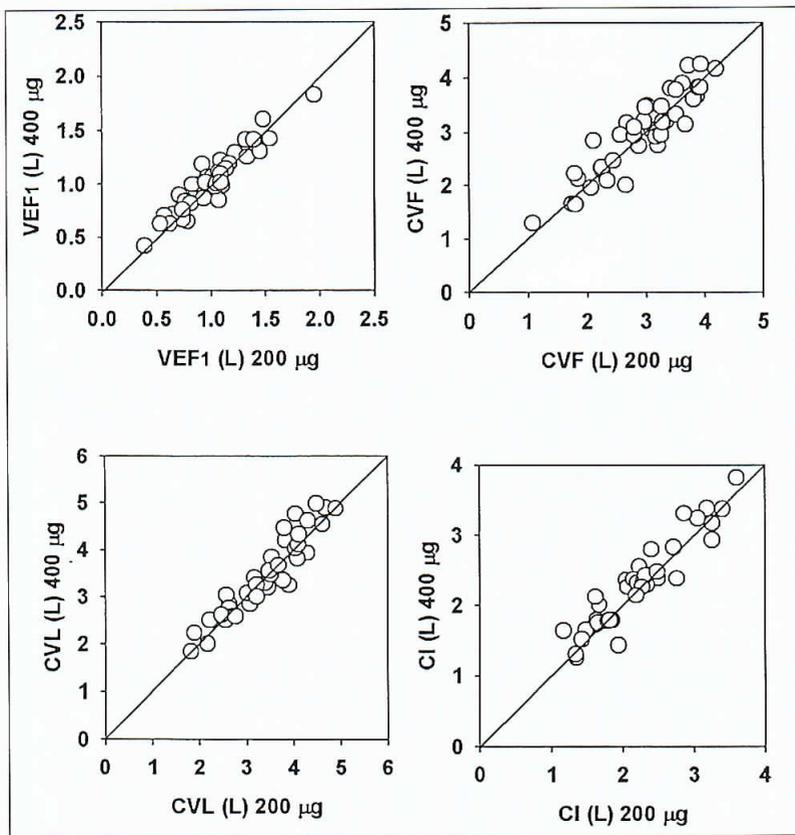


Figura 2. Gráficos de identidad comparando los valores absolutos obtenidos post broncodilatador del VEF₁, CVF, CVL y CI después de 200 (eje horizontal) y 400 µg de salbutamol (eje vertical).

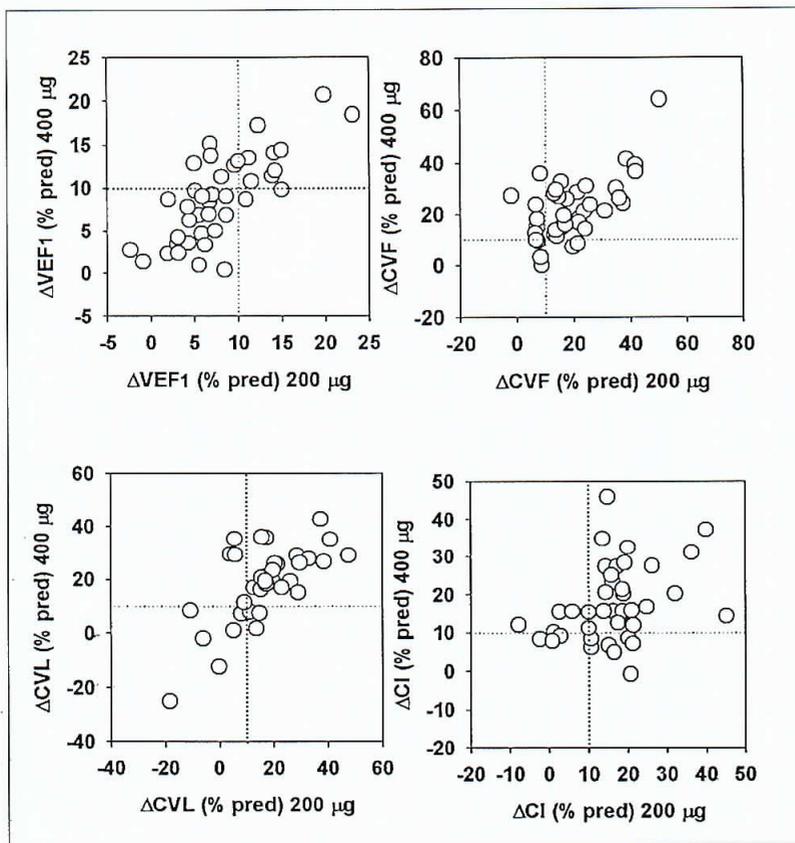


Figura 3. Cambios individuales (Δ) respecto del valor basal para VEF₁, CVF, CVL y CI con la administración de 200 (eje horizontal) y de 400 µg de salbutamol (eje vertical). Los cambios se han expresado en porcentaje del valor teórico. Las líneas horizontales y verticales corresponden al punto de corte significativo de acuerdo con el criterio de la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS).

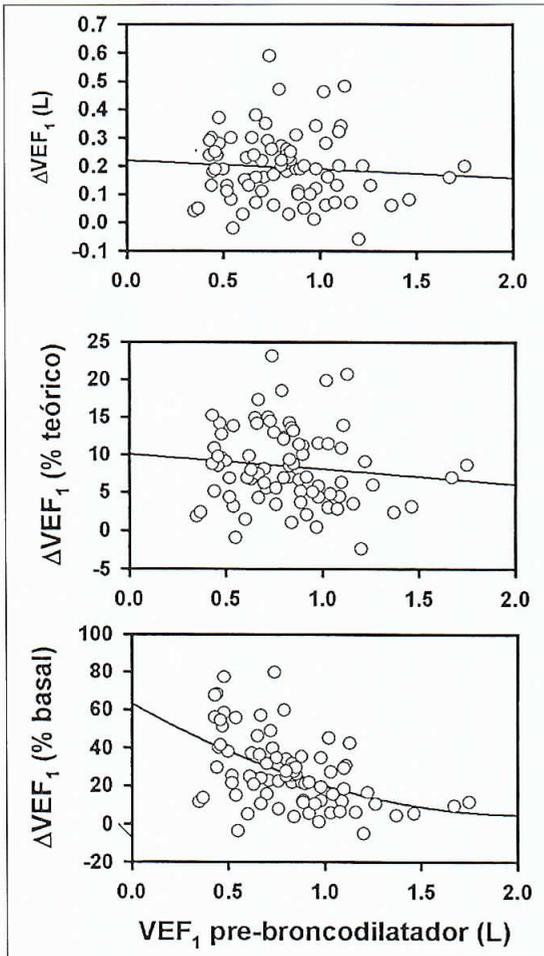


Figura 4. Cambios individuales del VEF₁ en relación al valor basal con las dos dosis de salbutamol: a) en valores absolutos; b) en porcentaje del valor teórico; y c) en porcentaje del valor basal. Los cambios son independientes del valor basal cuando se expresan en valores absolutos y en porcentaje del valor teórico, en cambio al expresarlos en porcentaje del valor basal, los cambios son mayores en los pacientes con un VEF₁ basal más bajo.

Discusión

Los resultados del presente estudio demuestran que una dosis de 200 μg de salbutamol en pacientes con EPOC leve a grave produce el mismo grado de broncodilatación que 400 μg . Resultados similares se obtuvieron para CVF, CVL y CI. Además, el análisis de los resultados individuales demuestra que tanto con 200 como con 400 μg de salbutamol cada individuo alcanza el mismo valor absoluto post broncodilatador.

Creemos que nuestros resultados no se deben a diferencias del compromiso funcional entre los días del estudio o a la secuencia de la administración de las dos dosis ya que el análisis

de varianza demostró que la secuencia no influyó en los cambios de los parámetros medidos y que no hubo interacción secuencia-dosis.

Comparación entre las dos dosis de salbutamol

Con la excepción de algunos escasos estudios de dosis respuesta^{4,5} no encontramos estudios específicamente diseñados para comparar el efecto de 200 y 400 μg de salbutamol en EPOC. Corris et al⁴ evaluaron el efecto de 200, 400, 800, y 1600 μg de salbutamol administrados en diferentes días en pacientes con EPOC moderada. Si bien en el artículo se exhiben la curva dosis respuesta, no se proporcionan valores numéricos, aunque el análisis visual muestra efectos similares con 200 y 400 μg de salbutamol. A su vez, Sitkauskiene y colaboradores⁵ estudiaron el efecto acumulativo de 100, 200, 400, 800, y 1.600 μg de salbutamol administrado cada 20 minutos en pacientes con EPOC considerados reversibles o no reversibles. El grupo reversible tuvo un aumento de 70 ml del VEF₁ cuando se administró 400 μg de salbutamol (equivalente a una dosis acumulativa de 700 μg) y el grupo no reversible aumentó 20 ml. En ambos estudios la dosis mayor (1.600 μg) produjo el mayor efecto broncodilatador, resultados que coinciden con los comunicados por Vathenen y cols²⁰, quienes encontraron el mayor beneficio con la administración de 1 mg, dosis que no es inocua desde el punto de vista clínico por sus potenciales efectos adversos.

Otros estudios realizados con propósitos diferentes al de evaluar reversibilidad espirométrica²¹⁻²⁴ han medido el efecto de la administración de 400 μg de salbutamol demostrando magnitudes variables en el cambio del VEF₁. Los resultados comunicados por Calverley et al²¹ y por Oga y cols²⁴ difieren significativamente entre sí: en el primero la respuesta al salbutamol fue modesta, probablemente porque sólo se incluyó pacientes sin respuesta significativa al broncodilatador (cambio post broncodilatador del VEF₁ < 10% del teórico); en cambio en el trabajo de Oga y asociados²⁴ el aumento del VEF₁ fue muy superior y prácticamente similar al observado en el presente estudio.

Los efectos de 200 μg de salbutamol en el VEF₁ también han sido variables^{19,25-27}. Sin embargo, en la mayoría de los estudios los cambios observados son muy semejantes a los del presente estudio.

Las posibles explicaciones para las diferencias en la magnitud de la respuesta con cualquiera de las dos dosis exploradas son: a) tiempos variables de la suspensión de los bronco-

dilatadores de acción corta previo al estudio (alrededor de 4 horas en algunos estudios), la exclusión de pacientes con respuesta significativa al broncodilatador en otro¹⁹ y la naturaleza retrospectiva de otros 2 estudios^{19,26}. De hecho, la gran respuesta encontrada por Oga et al²⁴ puede ser atribuida en parte a la suspensión de los broncodilatadores 12 horas antes de efectuar la espirometría. Esta podría ser la situación de nuestro estudio, en el cual los broncodilatadores de acción corta se suspendieron 8 horas antes, los de acción prolongada por 12 horas y la teofilina y el tiotropio por 24 horas. Esta posibilidad fue también considerada por Corris y colaboradores⁴, quienes re-estudiaron a un grupo de pacientes no respondedores 10 días después de suspender el salbutamol y observaron que la mayoría presentó en la segunda oportunidad una respuesta significativa. En todos los otros estudios el tiempo de suspensión no fue mayor a 4 horas y en los estudios retrospectivos no es posible establecer adecuadamente el tiempo de suspensión del salbutamol.

Comparación de los criterios de la ATS y ERS de respuesta

Actualmente no existe acuerdo acerca del criterio más apropiado para definir reversibilidad. Tanto los criterios empleados por la ATS como por la ERS son arbitrarios y se basan en la variabilidad intrasujeto de las mediciones. El criterio de la ATS tiene limitaciones reconocidas que también observamos en el presente estudio. Estas provienen de la comparación con el valor basal, ya que los cambios expresados como porcentaje del valor basal son matemáticamente dependientes de éste. En otras palabras, los individuos con los valores más bajos pre broncodilatador son los que presentan mayores cambios porcentuales (Figura 4). Por esta razón, llama la atención que a pesar de las limitaciones expuestas, las sociedades americana y europea de nuestra especialidad en conjunto hayan decidido recientemente adoptar este criterio para evaluar reversibilidad¹¹.

Por otro lado, los criterios de la ATS¹⁰ y de la ERS⁹ usan puntos de corte arbitrarios para determinar una respuesta significativa. Esto es claramente equívoco, como lo muestra en el presente estudio la distribución continua de la respuesta broncodilatadora (Figura 1), concordante con estudios previos²¹. Para justificar puntos de corte se requeriría una distribución binomial de dicha respuesta broncodilatadora. Recientemente, Rodríguez-Carballeira y cols²⁸, quienes también plantean que la broncodilatación es un

continuo, realizaron un estudio en pacientes con EPOC para establecer la mejor forma de evaluar la reversibilidad en esta enfermedad. Sus resultados establecieron que los mejores valores de sensibilidad y especificidad, junto a las mayores áreas bajo la curva, se obtienen con el empleo de los cambios expresados en porcentaje del valor teórico. Aun más, se ha demostrado que existe una variabilidad diaria de la respuesta al broncodilatador, por lo que la presencia de una respuesta no significativa en una evaluación espirométrica no descarta una respuesta adecuada al broncodilatador en el largo plazo²¹. Si bien la reversibilidad a las drogas broncodilatadoras puede considerarse actualmente un concepto equívoco, especialmente en EPOC, el empleo de los valores post broncodilatador es útil para el diagnóstico, pronóstico y clasificación de la gravedad de la enfermedad. Nuestros resultados indican que en la prueba espirométrica en estos pacientes, los valores post broncodilatador del VEF₁ y CVF, que pudieran considerarse como la mejor función pulmonar alcanzable en la espirometría, son similares empleando 200 o 400 µg de salbutamol. Una situación similar se observó al incluir la CVL y la CI en el análisis.

En conclusión, los resultados del presente estudio indican que para evaluar la reversibilidad espirométrica en pacientes con EPOC una dosis de 200 µg de salbutamol es tan eficaz como 400 µg.

Bibliografía

- 1.- PAUWELS R A, BUIST A S, CALVERLEY P M A, JENKINS C R, HURD S. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.
- 2.- CELLI B R, MAC NEE W AND COMMITTEE MEMBERS. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *ATS/ERS TASK FORCE. Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
- 3.- MENEZES A M, VICTORIA C G, PÉREZ-PADILLA R. The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Med Res Methodol* 2004; 4: 15-22.
- 4.- CORRIS P A, NEVILLE E, NARIMAN S, GIBSON G J. Dose-response study of inhaled salbutamol powder in chronic airflow obstruction. *Thorax* 1983; 38: 292-6.
- 5.- SITKAUSKIENE B, SAKALAIUSKAS R, MALAKAUSKAS K, LÖTVALL J. Reversibility to a β_2 -agonist in COPD: relationship to atopy and neutrophil

- activation. *Respir Med* 2003; 97: 591-8.
- 6.- MILLER M R, HANKINSON J, BRUSASCO V et al. Standardization of Spirometry. ATS/ERS Task Force: Standardization of lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
 - 7.- RAM F S F, SESTINE P. Regular inhaled short acting β_2 agonists for the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2003; 58:580-4
 - 8.- KNUDSON R J, LEBOWIST M D, HOLBERG C I, BURROWS B. Changes in the normal expiratory flow-volume curve with growth and age. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 725-34.
 - 9.- QUANJER P H, TAMMELING G J, COTES J E, PEDERSEN O F, PESLIN R, YERNAULT J C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report of the working party: "Standardization of lung function tests". European Community for Steel and Coal. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl 16): 5-40.
 - 10.- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-18.
 - 11.- PELLEGRINO R, VIEGI G, BRUSASCO V et al. Interpretative strategies for lung function tests. ATS/ERS Task Force: Standardization of lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
 - 12.- SIAFAKAS N M, VERMEIRE P, PRIDE N B, PAOLETTI P, GIBSON J, HOWARD P, YERNAULT J C, DECRAMER M, HIGENBOTTAM T, POSTMA D S, REES J. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-420.
 - 13.- WEIR D C, BURGESS P S. Measures of reversibility in response to bronchodilators in chronic airflow obstruction: relation to airway caliber. *Thorax* 1991; 46: 43-5.
 - 14.- ANTHONISEN N R, WRIGHT E C, AND THE IPPB TRIAL GROUP. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 814-9.
 - 15.- DOMPELING E, VAN SCHAYCK C P, MOLEMA J, AKKERMANS R, FOLGERING H, VAN GRUNSVEN P M, VAN WEEL C. 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: 975-81.
 - 16.- HARF A. How to express the reversibility of bronchial obstruction? *Eur Respir J* 1992; 5: 919-20.
 - 17.- DALES R E, SPITZER W O, TOUSIGNANT P, SCHECHTER M, SUISSA S. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator. Epidemiologic consideration. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 317-20.
 - 18.- HANSEN E F, PHANARETH K, LAURSEN LC, KOK-JENSEN A, DIRKSEN A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1267-71.
 - 19.- NEWTON M F, O'DONNELL D E, FORKERT L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest* 2002; 121: 1042-50.
 - 20.- VATHENEN A S, BRITTON J R, EBDEN P, COOKSON J B, WHARRAD H J, TATTERSFIEL A E. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 850-5.
 - 21.- CALVERLEY P M A, BURGE P S, SPENCER S, ANDERSON J A, JONES P W. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 659-64.
 - 22.- TAUBE C, LEHNIGK B, PAASCH K, KIRSTEN D K, JÖRRES R A, MAGNUSSEN H. Factor analysis of changes in dyspnea and lung function parameters after bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 216-20.
 - 23.- BELLAMY D, HUTCHISON D C S. The effects of salbutamol aerosol on lung function in patients with pulmonary emphysema. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 190-6.
 - 24.- OGA T, NISHIMURA K, TSUKINO M, SATO S, HAJIRO T, MISHIMA M. A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD. *Chest* 2003; 123: 1810-6.
 - 25.- PELLEGRINO R, RODARTE J R, BRUSASCO V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 1998; 114: 1607-12.
 - 26.- O'DONNELL D E, FORKERT L, WEBB K A. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur Respir J* 2001; 18: 914-20.
 - 27.- DI MARCO F, MILIC-EMILI J, BOVERI B, CARLUCCI P, SANTUS P, CASANOVA F, CAZZOLA M, CENTANNI S. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur Respir J* 2003; 21: 86-94.
 - 28.- RODRÍGUEZ-CARBALLEIRA M, HEREDIA L, RUÉ M, QUINTANA J L, ALMAGRO P. The bronchodilator test in chronic obstructive pulmonary disease: Interpretation methods. *Respiratory Medicine*. En prensa.

Correspondencia a:

Carmen Lisboa B.

Marcoleta 352, primer piso. Santiago, Chile.

Fono: 633 1541- Fax: 633 5255

E-mail: clisboa@med.puc.cl