

Reversibilidad espirométrica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Efecto diferencial del salbutamol sobre el volumen espiratorio forzado del primer segundo y el volumen pulmonar

Jorge Manríquez H, Orlando Díaz P, Gisella Borzone T, Carmen Lisboa B.

Spirometric reversibility to Salbutamol in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Differential effects on FEV₁ and on lung volumes

Background: In recent years it has been suggested that in COPD, lung volumes can be modified more than expiratory flows, with bronchodilators. **Aim:** To study the acute effects of salbutamol on FEV₁ and lung volumes at rest. **Subjects and Methods:** Forty stable COPD patients were studied using a single dose of salbutamol (200 µg). Forced expiratory volumen in 1 second (FEV₁), slow vital capacity (SVC), forced vital capacity (FVC), and inspiratory capacity (IC) were measured at baseline and after salbutamol administration. **Results:** After salbutamol, 39/40 patients exhibited a clinically significant increase in volumes (SVC, FVC or IC ≥10% predicted). A significant increase in FEV₁ (≥10% predicted) was observed in only 13 patients. **Conclusions:** Our results demonstrate that changes in lung volumes, and consequently in dynamic lung hyperinflation, take place more frequently than changes in maximal expiratory flows during the spirometric test in patients with COPD. Assessment of spirometric reversibility based only on changes in FEV₁ underestimates the effect of bronchodilator drugs in these patients (Rev Méd Chile 2004; 132: 787-93). **(Key Words:** Bronchodilator agents; Pulmonary disease, chronic obstructive; Respiratory functions tests; Spirometry)

Recibido el 4 de marzo, 2004. Aceptado en versión corregida el 29 de abril, 2004.
Trabajo financiado por Proyecto Fondecyt # 1010993.
Departamento de Enfermedades Respiratorias, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a: Dr. Carmen Lisboa B. Marcoleta 345, Piso 4. Departamento de Enfermedades Respiratorias, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. Fax: 6335255. E mail: clisboa@med.puc.cl

La forma habitual de evaluar la respuesta a la administración de un broncodilatador, consiste en medir los cambios del volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF₁) después de la administración de una dosis estándar de un agente β_2 -adrenérgico o un anticolinérgico. Si bien existen diferentes criterios para evaluar dicha respuesta¹⁻³, es un hecho conocido que en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada (EPOC) la respuesta broncodilatadora medida con el VEF₁ es muy leve o incluso nula, por lo que esta falta de respuesta se emplea como criterio de diagnóstico diferencial con el asma bronquial, enfermedad que se caracteriza por presentar cambios significativos del VEF₁ con los broncodilatadores. Sin embargo, la escasa o nula mejoría del VEF₁ después de inhalar broncodilatadores de los pacientes con EPOC contrasta con el alivio sintomático que muchos pacientes refieren^{4,5}.

Diversos estudios han demostrado que la magnitud del compromiso del VEF₁ se correlaciona débilmente con la intensidad de los síntomas y con la capacidad de ejercicio en estos pacientes^{6,7}. Por otra parte, recientemente, se ha demostrado que en los pacientes con EPOC la disnea y la intolerancia al ejercicio se correlacionan con el grado de atrapamiento aéreo más que con el VEF₁. Es así como los pacientes más disneicos tienen mayor atrapamiento aéreo y menor capacidad inspiratoria (CI)^{8,9}. Estas observaciones han llevado a postular que la respuesta broncodilatadora debería evaluarse, no sólo empleando el VEF₁, índice relacionado con el aumento de los flujos espiratorios, sino que también midiendo los cambios que se producen en el volumen pulmonar. La evaluación de los cambios de volumen pulmonar no requiere de equipos sofisticados, ya que con un simple espirómetro es posible medir la capacidad vital lenta (CVL), la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad inspiratoria. Se desconoce cuál es la magnitud de los cambios de volumen y cuántos pacientes podrían ser catalogados como respondedores frente a los broncodilatadores, basados sólo en los cambios de volumen, ya que los trabajos que han explorado esta aproximación adolecen de limitaciones entre las que destacan: el carácter retrospectivo de un estudio¹⁰, no existiendo la certeza de que los

pacientes estudiados fueran todos portadores de EPOC; el empleo de dosis muy elevadas de salbutamol (5 mg)¹¹, lo que no permite establecer si los resultados son aplicables a la práctica diaria; la exclusión de pacientes que mejoran los flujos espiratorios (VEF₁) frente a los broncodilatadores¹²; y el análisis de grupos pequeños de pacientes^{13,14}. De acuerdo con estos antecedentes, el propósito del presente trabajo fue estudiar si la administración de 200 μ g de salbutamol, dosis que se emplea habitualmente para evaluar la reversibilidad en la prueba espirométrica, produce mayores cambios de volumen pulmonar que del VEF₁ en pacientes portadores de EPOC con distinto grado de severidad de la obstrucción y en etapa estable de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes. Estudiamos 40 pacientes consecutivos, en control regular en los consultorios externos de la Red de Salud de la Universidad Católica de Chile, con el diagnóstico de EPOC de acuerdo con lo propuesto por la Sociedad Americana de Tórax (ATS)¹⁵. Todos los pacientes eran mayores de 55 años, con un amplio rango de VEF₁ (20-77% del valor teórico), ex fumadores con una larga historia de tabaquismo (más de 20 paquetes/año) y en etapa estable de su enfermedad. Se excluyeron aquellos con antecedentes de asma bronquial o de ser portadores de cualquier otra enfermedad respiratoria crónica. Antes de ingresar al protocolo, los pacientes fueron informados del estudio a realizar y aceptaron participar en él. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de nuestra institución.

Protocolo. Los pacientes fueron estudiados durante la mañana, en posición sentada. Se indicó suspender los β_2 -adrenérgicos de acción corta por 8 h, los β_2 -adrenérgicos de acción prolongada y el bromuro de ipratropio durante 12 h y la teofilina de acción prolongada por 24 h. Ningún paciente estaba recibiendo β_2 -adrenérgicos orales o corticoides inhalados o sistémicos.

Mediciones. La espirometría se realizó en un espirómetro (Koko, POS Instrumentation Inc.,

Louisville, CO, USA) previamente calibrado de acuerdo a las normas de la ATS¹⁶. Los valores espirométricos (VEF₁, CVL y CVF) se midieron en condiciones basales y 15 min después de recibir dos inhalaciones de 100 µg de salbutamol administrados a capacidad residual funcional (CRF) con un inhalador presurizado provisto de un espaciador (Volumatic®). La capacidad inspiratoria (CI) se midió inspirando lentamente a partir del nivel de reposo espiratorio, después de obtener un volumen corriente estable por varios ciclos respiratorios. Para los resultados se seleccionó el valor más alto entre tres maniobras técnicamente satisfactorias. Los valores espirométricos se expresaron en valores absolutos y en porcentaje del valor teórico de acuerdo a las tablas de Knudson y cols¹⁷. Los valores teóricos de capacidad inspiratoria se calcularon en forma indirecta como la diferencia entre la capacidad pulmonar total teórica y la CRF teórica, empleando los valores de referencia de la *European Community for Steel and Coal*³, debido a que no existen en la literatura valores de referencia para capacidad inspiratoria.

Dada la existencia de diferentes criterios para evaluar la respuesta broncodilatadora, ésta se expresó como: a) cambio en los valores absolutos (ml); b) porcentaje de cambio con relación al valor teórico^{3,4}.

Los pacientes fueron clasificados como respondedores o no respondedores al broncodilatador de acuerdo a los cambios del VEF₁ y a los cambios de la CVF usando los criterios específicos de la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS)³. De acuerdo a ellos se requieren cambios ≥10% del valor teórico para VEF₁ o CVF. Para la CVL se consideró también un aumento ≥10% del teórico y para la CI se utilizó el criterio de O'Donnell y cols¹², que considera significativo un aumento ≥10% del valor teórico. Dado que los pacientes estudiados presentaban grados variables de gravedad de la EPOC, se decidió emplear el criterio de la ERS por sobre los criterios propuestos por la ATS¹, GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)¹⁸ y la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (SER)², ya que todos estos criterios sobrestiman la respuesta broncodilatadora en los pacientes que tienen un VEF₁ basal muy bajo⁴.

Estadística. Todos los resultados se expresan como promedio ± 1DE. Los cambios de los cuatro

índices medidos (VEF₁, CVF, CVL y CI) se analizaron mediante la prueba t de Student para muestras pareadas. La proporción de respondedores en términos de VEF₁, CVL, CVF y CI se comparó mediante la prueba de McNemar para proporciones pareadas. Se consideró significativo un nivel de p <0,05.

RESULTADOS

Las características antropométricas y espirométricas de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

Efectos del salbutamol en el grupo total de pacientes. La Tabla 2 muestra los cambios en VEF₁, CVL, CVF y CI después de la administración de 200 µg de salbutamol, expresados de acuerdo a lo señalado anteriormente. Se observa que todos los cambios son altamente significativos, aunque la magnitud de ellos en valores absolutos y en porcentaje del valor teórico es mayor para CVL, CVF y CI que para VEF₁.

Efectos colaterales del salbutamol. En ninguno de los pacientes se observó temblor o taquicardia con la dosis de salbutamol empleada.

Cambios individuales en los índices espirométricos. El análisis de los resultados individuales

Tabla 1. Características antropométricas y espirométricas en 40 pacientes con EPOC

	Promedio	Rango
Edad, años	69±6	57-82
Sexo, M/F	30/10	
Tabaquismo, paquetes/año	50±25	
IMC, kg/m ²	25±4	17-34
CVF, L	2,33±0,7	0,88-3,73
CVF, % teórico	78±19	33-129
VEF ₁ , L	0,82±0,3	0,35-1,75
VEF ₁ , % teórico	35±13	16-75
VEF ₁ /CVF %	35±13	17-67

Todos los valores se expresan como promedios ± 1DE. M= masculino; F= femenino; IMC= índice de masa corporal; CVF= capacidad vital forzada; VEF₁= volumen espiratorio forzado del primer segundo.

Tabla 2. Valores espirométricos obtenidos antes y después de administrar 200 µg de salbutamol a 40 pacientes con EPOC

	Pre-dosis	Post-dosis	Cambio	p
VEF ₁ , L	0,82±0,32	1,00±0,32	0,18±0,13	<0,0001
VEF ₁ , % teórico	35±13	43±13	7,9±6	<0,0001
CVL, L	2,87±0,82	3,38±0,76	0,51±0,37	<0,0001
CVL, % teórico	96±25	113±19	17±13	<0,0001
CVF, L	2,33±0,69	2,92±0,76	0,59±0,37	<0,0001
CVF, % teórico	78±19	98±19	20±13	<0,0001
CI, L	1,81±0,56	2,22±0,56	0,41±0,25	<0,0001
CI, % teórico	72±19	89±19	16±13	<0,0001

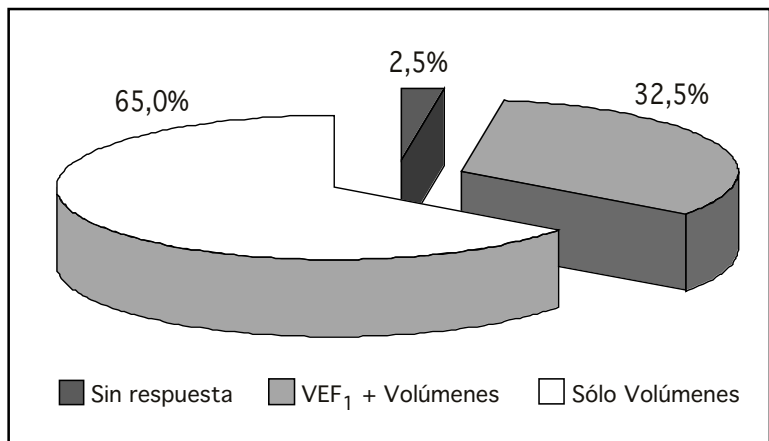
Todos los valores se expresan como promedios ± 1DE. VEF₁= volumen espiratorio forzado del primer segundo; CVL= capacidad vital lenta; CVF= capacidad vital forzada; CI= capacidad inspiratoria.

demonstró que sólo 13 de los 40 enfermos aumentaron el VEF₁ ≥10% del valor teórico. Treinta de los 40 pacientes aumentaron la CVF y la CVL en 10% o más del valor teórico y esta respuesta fue concordante en 24 casos. A su vez, cuatro pacientes no mostraron una respuesta significativa de CVF como tampoco de CVL.

Proporción de pacientes con respuesta positiva. Trece pacientes (32,5%) mostraron cambios significativos en todos los índices espirométricos (VEF₁, CVF, CVL, CI), mientras que sólo un paciente tuvo falta de respuesta a todos estos índices. De los 26 pacientes restantes (65%), todos exhibieron una respuesta significativa en uno o más índices de volumen, sin cambios significati-

vos en el VEF₁ (Figura 1; p=0,053 al comparar con el grupo de 13 pacientes que respondieron concomitantemente a VEF₁). Al desglosar las respuestas de estos 26 pacientes se observó que 11 presentaron un aumento de los tres índices de volumen (CVF+CVL+CI); 6 de alguna combinación (CVF+CI= 2; CVL+CI= 4); y por último, 9 aumentaron en sólo uno de estos índices (CVF= 4; CVL= 3; CI= 2). Esto significa que al agregar las mediciones de la CVL o CI se detectó 9 pacientes respondedores que no habrían sido identificados con el VEF₁ o CVF. Aunque este número adicional de pacientes respondedores detectados sólo por CVL o CI no fue estadísticamente significativo (p= 0,27), resulta clínicamente relevante que 23% de la muestra estudiada haya demostrado un efecto

FIGURA 1. Respuesta a la inhalación de salbutamol de 40 pacientes con EPOC, empleando los criterios de la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS). Se observa que sólo 1 paciente (2,5% del total) no tuvo respuesta alguna. En 13 de los pacientes (32,5%) se observó una respuesta tanto de flujo espiratorio (VEF₁) como de volumen pulmonar (CVF y/o CVL y/o CI). La mayoría de los pacientes (n= 26; 65%) presentó sólo cambios en el volumen pulmonar (p= 0,053). Para detalles, ver texto.



benéfico del salbutamol en dos índices que pueden ser medidos fácilmente durante una espirometría. Por otro lado, el paciente que no respondió con ningún cambio significativo a la administración de salbutamol, no difería del resto de los pacientes estudiados.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que la administración de salbutamol, en la dosis que empleamos habitualmente para evaluar la reversibilidad en la prueba espirométrica en nuestro laboratorio, produjo en los pacientes con EPOC un mayor efecto en los volúmenes pulmonares que en el VEF_1 y que un número significativamente mayor de ellos respondió al agente broncodilatador con aumentos en la CVL, CVF y CI, sin cambios en el VEF_1 . La capacidad vital realizada, ya sea en forma lenta o forzada, aumentó significativamente en 75% de los pacientes y la CI en 83% de ellos, a diferencia de lo ocurrido con el VEF_1 , que aumentó en forma significativa sólo en 33% de los pacientes. Estos resultados demuestran que si sólo se utilizara el VEF_1 para evaluar la respuesta broncodilatadora, el efecto benéfico de reducción de la hiperinflación pulmonar dinámica (HPD) no sería detectado en un porcentaje muy alto de los casos estudiados, perdiéndose una información relevante, de utilidad en el tratamiento de los pacientes. Es importante destacar además, que la incorporación de la medición de la CVL y de la CI permitió identificar 23% adicional de pacientes que tuvieron una respuesta positiva a la administración de salbutamol.

La importancia de la reducción de la HPD reside en que esta condición es un factor central en la génesis de la disnea y en la mala tolerancia al ejercicio de los pacientes con EPOC¹⁹. La HPD aumenta el trabajo que tienen que realizar los músculos inspiratorios porque el paciente debe respirar en la porción más horizontal de la curva presión volumen, necesitando generar mayores presiones para movilizar su volumen corriente; debe vencer la presión positiva generada en el alvéolo al final de la espiración como consecuencia del atrapamiento aéreo (PEEP intrínseco); y debe, a su vez, vencer la elasticidad del tórax, el

que al perder su posición de equilibrio por la hiperinflación tiende a la espiración y no a favorecer la inspiración como ocurre en el sujeto normal. Por otra parte, la HPD acorta los músculos inspiratorios y los coloca en desventaja mecánica para contraerse y vencer las mayores cargas respiratorias descritas. El desbalance entre el mayor trabajo respiratorio y la menor capacidad de generar fuerza por parte de los músculos inspiratorios se relaciona estrechamente con la disnea especialmente en ejercicio. En este sentido, el efecto beneficioso de los broncodilatadores en el alivio de la disnea y su relación con la reducción de la HPD en ejercicio ha sido claramente demostrado por Belman y cols²⁰ y por O'Donnell y asociados²¹.

Varios estudios previos han comparado el efecto de los broncodilatadores sobre el VEF_1 y los volúmenes pulmonares. En estos estudios se ha evidenciado que la respuesta afecta principalmente a los volúmenes pulmonares cuando la gravedad de la EPOC es mayor. Desafortunadamente, la gravedad de la EPOC ha sido clasificada de diferentes formas, haciendo difícil la comparación de los resultados entre los distintos estudios. Esta se ha definido según los criterios de GOLD¹⁸; de acuerdo a la magnitud de la hiperinflación pulmonar usando criterios arbitrarios¹⁰; según la presencia o no de limitación del flujo espiratorio (LFE) en reposo evaluada con la técnica de la NEP (*negative expiratory pressure*)^{13,14}, no disponible en la mayoría de los laboratorios; o bien, de acuerdo a la magnitud de la reducción de la CI en reposo²², asumiendo que una CI $\leq 80\%$ del valor teórico es altamente sugerente de LFE⁹. Factores adicionales que complican la comparación incluyen la naturaleza retrospectiva de uno de los estudios¹⁰, lo que pone en duda si todos los pacientes estudiados eran realmente portadores de EPOC; la exclusión de pacientes respondedores a VEF_1 ¹², con lo que evidentemente sólo se podrá apreciar respuestas de volumen; las diferentes dosis y tipos de broncodilatadores empleados; y el tiempo de suspensión de los medicamentos broncodilatadores antes de llevar a cabo la prueba espirométrica. Independientemente de esto, a partir de los estudios señalados se puede concluir que la respuesta, en términos de volumen sin cambios significativos en el VEF_1 , es muy frecuen-

te en la EPOC, es más marcada en los pacientes que tienen LFE en reposo y se hace más evidente cuando la suspensión de los broncodilatadores asegure que no existe un efecto residual de éstos que atenúe la respuesta. El presente estudio tiene la ventaja de ser prospectivo, no haber excluido pacientes no respondedores, haber empleado una dosis baja de broncodilatador, la que es además la recomendada para el tratamiento de estos pacientes por la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias²³, la ERS⁴, la ATS¹⁵ y GOLD¹⁸, y el haber asegurado un tiempo suficiente de suspensión de los broncodilatadores antes de la prueba.

Los mecanismos por los que el efecto de los broncodilatadores se evidencia más en los volúmenes pulmonares que en los flujos espiratorios máximos ha sido investigado por Cerveri y cols²⁴. Estos autores compararon los efectos del salbutamol sobre el calibre de la vía aérea pequeña, utilizando tomografía computada de tórax, en un grupo de pacientes en quienes la inhalación de este broncodilatador producía un cambio en la CVF sin cambios en el VEF₁ con otro grupo en los cuales el salbutamol aumentaba

tanto el VEF₁ como la CVF. En el segundo grupo, el calibre de la vía aérea aumentó con el broncodilatador, poniendo en evidencia que el tono del músculo liso es un factor predominante del calibre bronquiolar. En cambio, los que sólo respondieron con aumento de la capacidad vital no modificaron el calibre bronquiolar y se caracterizaron por tener un enfisema muy severo.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio se suman a trabajos de otros autores que sugieren que la forma tradicional de estudiar la reversibilidad de la obstrucción bronquial en la EPOC subestima el efecto beneficioso de los medicamentos, en especial en el grupo con enfermedad más avanzada. Proponemos que el procedimiento espirométrico en los pacientes con EPOC debe incluir la medición de la capacidad vital lenta y de la capacidad inspiratoria pre y post broncodilatador y que los cambios de estos volúmenes, que ponen en evidencia el efecto benéfico del salbutamol sobre la hiperinflación dinámica, deberían ser incorporados al informe espirométrico.

REFERENCIAS

1. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-18.
2. MORENO R, OYARZÚN M. Recomendaciones sobre informe espirométrico. Segunda parte. *Enferm Respir Cir Tor* 1988; 4: 136-49.
3. QUANJER PH, TAMMELING GJ, COTES JE, PEDERSEN OF, PESLIN R, YERNAULT JC. 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.
4. SIAFAKAS NM, VERMEIRE P, PRIDE NB, PAOLETTI P, GIBSON J, HOWARD P ET AL. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-420.
5. GUYATT GH, TOWNSEND M, NOGRADI S, PUGSLEY SO, KELLER JL, NEWHOUSE MT. Acute response to bronchodilator. An imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1949-52.
6. ELTAYARA L, BECKLAKE MR, VOLTA CA, MILIC-EMILI J. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1726-34.
7. O'DONNELL DE, WEBB KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1351-7.
8. O'DONNELL DE, REVILL SM, WEBB KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-7.
9. DÍAZ O, VILAFRANCA C, GHEZZO H, BORZONE G, LEIVA A, MILIC-EMILI J ET AL. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2000; 16: 269-75.
10. NEWTON MF, O'DONNELL DE, FORKERT L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large

- population of patients with severe hyperinflation. *Chest* 2002; 121: 1042-50.
11. HADCROFT J, CALVERLEY PMA. Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 713-20.
 12. O'DONNELL DE, FORKERT L, WEBB KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with «irreversible» emphysema. *Eur Respir J* 2001; 18: 914-20.
 13. TANTUCCI C, DUGUET A, SIMILOWSKI T, ZELTER M, DERENNE J-P, MILIC-EMILI J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1998; 12: 799-804.
 14. BONI E, CORDA L, FRANCHINI D, CHIROLI P, DAMIANI GP, PINI L ET AL. Volume effect and exertional dyspnoea alter bronchodilator in patients with COPD with and without expiratory flow limitation at rest. *Thorax* 2002; 57: 528-32.
 15. AMERICAN THORACIC SOCIETY STATEMENT. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S78-S121.
 16. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
 17. KNUDSON RJ, LEBOWIST MD, HOLBERG CI, BURROWS B. Changes in the normal expiratory flow-volume curve with growth and age. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 725-34.
 18. PAUWELS RA, BUIST AS, CALVERLEY PMA, JENKINS CR, HURD SS. 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.
 19. LISBOA C, BORZONE G, DIAZ O. Hiperinflación pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Importancia funcional y clínica. *Rev Chil Enf Respir* 2004; 20: 9-20.
 20. BELMAN MJ, BOTNICK WC, SHIN JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 967-75.
 21. O'DONNELL DE, LAM M, WEBB KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 542-9.
 22. DI MARCO F, MILIC-EMILI J, BOVERI B, CARLUCCI P, SANTUS P, CASANOVA F ET AL. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur Respir J* 2003; 21: 86-94.
 23. SOCIEDAD CHILENA DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS. Consenso nacional en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Rev Chil Enf Respir* 1998; 14: 69-82.
 24. CERVERI I, PELLEGRINO R, DORE R, CORSICO A, FULGONI P, VAN DE WOESTIJNE P ET AL. Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1989-95.