



VALORACION DEL EFECTO BRONCODILATADOR EN LA CURVA DE FLUJO-VOLUMEN SEGUN DIFERENTES METODOS DE MEDIDA

P. MORALES MARIN, R. NAVARRO IVAÑEZ, B. TOGORES SOLIVELLAS, J. GIL CARBONELL, V. MACIAN GISBERT, E. BENLLOCH GARCIA y V. MARCO MARTINEZ

Servicio de Neumología.
Ciudad Sanitaria La Fe. Valencia.

En el asmático, la modificación que se produce en los volúmenes pulmonares, tras inhalación de un broncodilatador, puede resultar en un cambio del segmento de volumen al cual se midan los flujos espiratorios forzados. Nosotros hemos analizado en 15 asmáticos, el comportamiento de los volúmenes pulmonares tras la administración de 200 mcg de salbutamol y su repercusión en el flujo espiratorio al 50 % de la capacidad vital forzada (\dot{V}_{50}) en la curva de flujo-volumen, utilizando tres métodos: curvas basal y postbroncodilatador independientes; curvas superpuestas al punto de máxima inflación, midiendo el \dot{V}_{50} postbroncodilatador en el punto de la capacidad vital forzada correspondiente al \dot{V}_{50} de la curva basal; curvas situadas a partir del volumen residual correspondiente, midiendo el \dot{V}_{50} como en el método anterior. La capacidad vital forzada (FVC) aumentó un 6,6 % y el volumen residual (RV) disminuyó un 15,9 %. La capacidad pulmonar total (TLC) globalmente permaneció inmodificada aunque en tres casos disminuyó. En los pacientes en los que la TLC no se modificó, el incremento del \dot{V}_{50} fue significativamente mayor ($p < 0,01$) por los métodos II ($\Delta \dot{V}_{50}$; 69,9 %) y III ($\Delta \dot{V}_{50}$; 72,3 %), que por el método I ($\Delta \dot{V}_{50}$; 56,6 %), mientras que no hubo diferencias entre estos dos métodos excepto por pequeñas discrepancias debidas a la variabilidad en la determinación del RV. Por tanto, como en la mayoría de los casos la TLC no se modifica pero sí aumenta la FVC, el método I sistemáticamente infraestima la respuesta

broncodilatadora. Por el contrario en los que la TLC disminuye puede sobrestimarla el método II. Aunque el método III sería el ideal, no es práctico y se obtiene la misma información observando el comportamiento de la FVC además de los flujos espiratorios. Estos métodos podrían ser útiles, sin embargo, para estudios comparativos entre diferentes fármacos.

Evaluation of the bronchodilator effect in the flow-volume curve by different measuring methods

The changes in lung volumes that occur in the asthmatic patient after inhalation of a bronchodilator may result in a change of the volume segment used for estimating forced expiratory flows. We have analyzed in 15 patients the changes in lung volumes after the administration of 200 mcg of salbutamol and their influence on the expiratory flow at 50 % of forced vital capacity (\dot{V}_{50}) in the flow-volume curve by using three methods: baseline curves and independent post-bronchodilator curves; curves superposed to the maximal inflation point measuring post-bronchodilator \dot{V}_{50} on the forced vital capacity corresponding to the baseline curve \dot{V}_{50} ; curves situated from the corresponding residual volume by measuring \dot{V}_{50} as in the previous method. Forced vital capacity (FVC) increased 6.6 % and residual volume (RV) decreased 15.9 %. The overall total lung capacity was not

Recibido el 6-6-1983 y aceptado el 24-9-1983.



modified although it diminished in three cases. In those patients with non-modified TLC, the increase of \dot{V}_{50} was significantly higher ($p < 0.01$) by methods II ($\Delta \dot{V}_{50}$: 69.9 %) and III ($\Delta \dot{V}_{50}$: 72.3 %) than by method I ($\Delta \dot{V}_{50}$: 56.6 %), while there were no differences between these two methods except for small discrepancies due to the variability of RV determination. Therefore, since most of the times TLC is not modified but FVC increa-

ses, method I systematically underestimates the bronchodilator response. On the other hand, method II may overestimate it when TLC diminishes. Although the ideal method would be method III, it is not practical and the same information is obtained by observing the changes of FVC in addition to the expiratory flows. Nevertheless, it could be useful in comparative studies of different drugs.

Introducción

Al estimar la respuesta broncodilatadora en el asma mediante los cambios que se producen en los flujos espiratorios forzados, Olsen y Hale¹, Olive y Hyatt² y recientemente Sherter et al³ observaron, que variaciones en la capacidad vital forzada (FVC) pueden hacer que los flujos antes y después del broncodilatador se midan en diferente segmento de volumen y por consiguiente la presión transpulmonar corresponda a volúmenes pulmonares absolutos distintos, lo que llevará a infraestimar la magnitud de la respuesta¹. Esta es la causa de pruebas negativas en algunos pacientes, en los que, por otra parte, el volumen máximo espirado en el primer segundo (FEV_1), mostraba una mejoría significativa⁴.

Para obviar este problema se han propuesto dos tipos de correcciones: a) asumir que la capacidad pulmonar total (TLC) no se modifica tras la broncodilatación y superponer los espirogramas a partir del punto inspiratorio máximo, comparando los flujos al mismo segmento de volumen que en la curva basal^{3,5} y b) determinar el volumen residual (RV) antes y después de la broncodilatación y colocar las curvas en su situación real a partir del RV midiendo los flujos, en ambos casos, en el mismo segmento de volumen⁴.

La validez del primer método supone el que la TLC no varíe tras la broncodilatación y la del segundo, que los posibles cambios experimentados por el RV, determinado por cualquiera de los métodos corrientemente utilizados, pletismografía y dilución de helio, sean de mayor magnitud que el error inherente a la determinación. Pequeñas variaciones del volumen residual, posiblemente dentro del error de la determinación, podrán modificar el valor de la TLC y falsear la situación del espirograma⁶.

Nosotros, en un grupo de pacientes asmáticos en situación estable, hemos estudiado en primer lugar el comportamiento de la TLC tras broncodilatación. Luego hemos analizado la magnitud de los cambios experimentados en el flujo espiratorio forzado al 50 % de la capacidad vital forzada (\dot{V}_{50}) obtenido de la curva de flujo volumen, utilizando tres métodos: curvas independientes (método I); superposición de ambas curvas al punto inspiratorio máximo (método II) y colocando las curvas a partir del volumen residual obtenido antes y después de la broncodilatación (método III).

Material y métodos

Se estudiaron 15 sujetos asmáticos (siete hombres y ocho mujeres), colaboradores, en situación estable, con edades comprendidas entre 13 y 51 años (media 33 años). La medicación broncodilatadora, en caso de utilizarla, fue suprimida por lo menos doce horas antes de realizar el estudio.

Se practicaron las siguientes determinaciones antes y veinte minutos después de la administración de 200 mcg de salbutamol en aerosol: volúmenes pulmonares incluyendo volumen residual por dilución de helio, espirograma forzado y curva de flujo-volumen.

Los volúmenes pulmonares se determinaron con un espirómetro de nueve litros de capacidad (Volumeter Minijhardt) con analizador de helio incorporado. Las curvas de flujo-volumen utilizando un neumotacógrafo Jaeger (respuesta lineal de 0,1 a 14 l/seg) e integración del flujo para obtener el volumen; el neumotacógrafo fue calibrando antes de cada estudio, independientemente el flujo y el volumen, mediante un sistema de calibración de flujos (diseñado por el Instituto de Cibernética de Barcelona) y una jeringa de calibración de 1 litro (Jaeger). Se obtuvieron un mínimo de tres curvas en cada ocasión, seleccionándose aquellas con mejores flujos espiratorios dentro de una variabilidad de la capacidad vital forzada inferior al 5 %⁷.

El salbutamol se administró mediante un cartucho presurizado estandar de uso comercial.

El incremento del \dot{V}_{50} se expresó como el porcentaje de modificación ($\% \Delta \dot{V}_{50}$) sobre el valor basal. Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el test t de Student para muestras pareadas.

Resultados

En la tabla I pueden observarse los valores basales de FVC, RV y TLC y sus modificaciones tras la administración del broncodilatador, expresados en tanto por ciento del valor basal.

Tras el salbutamol la FVC aumentó globalmente un 6,6 %, que resultó ser significativo ($p < 0,001$). Asimismo el RV disminuyó significativamente, 15,9 % ($p < 0,001$), lo que en valor absoluto supone un decremento similar al aumento sufrido por la FVC, por tanto la TLC no se modificó apreciablemente. No obstante, considerando como variaciones reales de la TLC aquellas superiores al 5 %, un análisis individualizado de los casos permite observar que, de hecho, descendió en tres pacientes permaneciendo inmodificada en el resto. En estos casos el descenso de la TLC se debió a una importante reducción del RV.

En los pacientes en los que la TLC no se modificó el \dot{V}_{50} postbroncodilatador fue mayor que el basal independiente del método de medida utilizado (tabla II). El incremento fue significativamente mayor por los métodos II y III que por el I, mientras que no hubo diferencias entre el obtenido por estos dos últimos.



TABLA I
Modificación de los volúmenes pulmonares en 15 asmáticos tras la inhalación de salbutamol

Sujetos	Edad	Sexo	FVC		RV		TLC	
			Basal	% Δ Br	Basal	% Δ Br	Basal	% Δ Br
1	28	M	3,00	10,0	1,28	-25,0	4,28	-0,5
2	51	M	2,65	5,7	1,50	-9,3	4,15	0,2
3	50	H	3,40	5,5	3,16	-11,8	6,76	-2,6
4	50	M	3,17	3,1	1,36	-15,7	4,54	-2,5
5	17	M	2,60	9,6	1,11	-19,5	3,71	0,9
6	33	M	2,90	3,4	1,54	0,0	4,40	3,2
7	15	H	4,00	0,0	1,14	0,0	5,14	0,0
8	35	M	3,15	4,8	1,62	-16,7	4,77	-2,5
9	35	H	5,20	5,8	1,93	0,0	7,13	4,2
10	32	H	4,00	22,5	2,71	-40,8	6,71	-3,1
11	23	H	5,00	2,0	1,83	6,0	6,83	3,1
12	42	M	3,15	7,9	2,42	-17,8	5,57	-3,2
13	16	H	4,40	4,5	2,05	-39,5	6,45	-9,4
14	13	H	3,50	0,0	1,12	-26,2	4,62	-6,4
15	50	M	1,80	13,9	3,26	-22,9	5,06	-9,9
\bar{X}	33		3,46	6,6	1,87	-15,9	5,34	-1,9
sd			0,91	5,8	0,72	13,9	1,14	4,2

TABLA II
Asmáticos que no modifican la TLC tras la inhalación de salbutamol.
% Δ \dot{V}_{50} respecto al \dot{V}_{50} basal según diferentes métodos

Sujetos	Basal \dot{V}_{50} (l/s)	Método I % Δ \dot{V}_{50}	Método II % Δ \dot{V}_{50}	Método III % Δ \dot{V}_{50}
1	1,20	150,0	195,8	191,7
2	1,90	47,4	57,9	71,0
3	1,50	30,0	36,7	50,0
4	1,82	78,6	81,3	89,6
5	1,65	57,9	63,7	63,7
6	2,05	24,4	39,0	22,0
7	2,25	42,2	42,2	42,2
8	1,55	61,3	74,2	90,3
9	2,10	71,4	83,3	47,6
10	2,50	36,0	70,0	82,0
11	3,30	42,4	43,9	42,4
12	1,60	37,5	51,2	75,0
\bar{X}	1,95	56,6	69,9*	72,3*
sd	0,56	33,7	42,9	43,2

Método I = determinación del \dot{V}_{50} en curvas de flujo-volumen independientes. Método II = determinación del % Δ \dot{V}_{50} situando el punto de máxima inflación de la curva postbroncodilatador al mismo nivel que el de la curva basal. El Δ \dot{V}_{50} se mide al mismo volumen pulmonar absoluto que en la curva basal. Método III = determinación del % Δ \dot{V}_{50} colocando las curvas basal y postbroncodilatador a partir de sus respectivos volúmenes residuales
 * Diferencia significativa ($p < 0,01$) respecto al método I.

TABLA III
Asmáticos con disminución de la TLC tras la inhalación de salbutamol.
% Δ \dot{V}_{50} respecto al \dot{V}_{50} basal según diferentes métodos

Sujetos	Basal \dot{V}_{50} (l/s)	Método I % Δ \dot{V}_{50}	Método II % Δ \dot{V}_{50}	Método III % Δ \dot{V}_{50}
13	1,90	63,2	73,7	94,7
14	2,65	18,9	18,9	37,7
15	1,10	9,0	72,7	104,7

Métodos I, II y III como en la tabla II.



En los pacientes en los que la TLC disminuyó, el \dot{V}_{50} postbroncodilatador fue mayor que el basal por cualquiera de los métodos empleados. Sin embargo, aunque por el método II el incremento era similar o algo mayor que por el método I, el obtenido utilizando el método III fue muy superior al observado por los otros dos métodos. El pequeño tamaño de la muestra no permite un análisis estadístico de los datos aunque éstos sean muy demostrativos (tabla III).

Discusión

El aumento de la TLC en algunos asmáticos durante una crisis o en el transcurso de pruebas de provocación ha sido constatado por numerosos autores^{4,8,9}. Ha sido atribuido habitualmente a una disminución de la retracción elástica del pulmón y, como consecuencia, que se traslade el punto de equilibrio entre la pared torácica y la retracción pulmonar hacia un nivel más alto¹⁰. La situación opuesta, un descenso de la TLC, se ha constatado también en algunos casos tras ceder la crisis o tras la broncodilatación farmacológica⁴. Nosotros también lo hemos observado en tres de los 15 asmáticos tras la administración de salbutamol, proporción similar a la de otros autores¹. El resultado global, al ser ésta una minoría al igual que en otras series^{2,3,5}, es que la TLC no se modifica. La FVC aumenta en una cuantía similar a la disminución del RV.

En aquellos casos en los que la TLC no se modifica con el broncodilatador, si se estima la respuesta broncodilatadora comparando el \dot{V}_{50} obtenido en la curva basal y en la postbroncodilatación independientemente, es evidente que al haber aumentado la FVC en la segunda, el punto correspondiente al volumen pulmonar absoluto a que se mide el \dot{V}_{50} es inferior al que se determinó el \dot{V}_{50} en la curva basal, por tanto estaremos comparando dos flujos que no han sido determinados al mismo volumen pulmonar y por ende a distintas presiones transpulmonares^{1,6}. Esto llevará, como demostraron Sherter et al³, a infraestimar la respuesta broncodilatadora. Por el contrario, si como hicimos en el método II colocamos las dos curvas de forma que coincidan a TLC y medimos la respuesta broncodilatadora al mismo volumen pulmonar absoluto que en la curva basal, este punto coincidirá en la curva postbroncodilatador con un volumen mayor que el correspondiente al \dot{V}_{50} en dicha curva contemplada independientemente y, por tanto, la respuesta será mayor. Esto es lo que sucedió con nuestro grupo; gráficamente se representa un caso demostrativo en la figura 1. Al no haberse modificado la TLC, si ambas curvas se colocan a partir de su correspondiente RV determinado previamente, el resultado será idéntico al obtenido por el método anterior, esto es, el flujo medido al volumen pul-

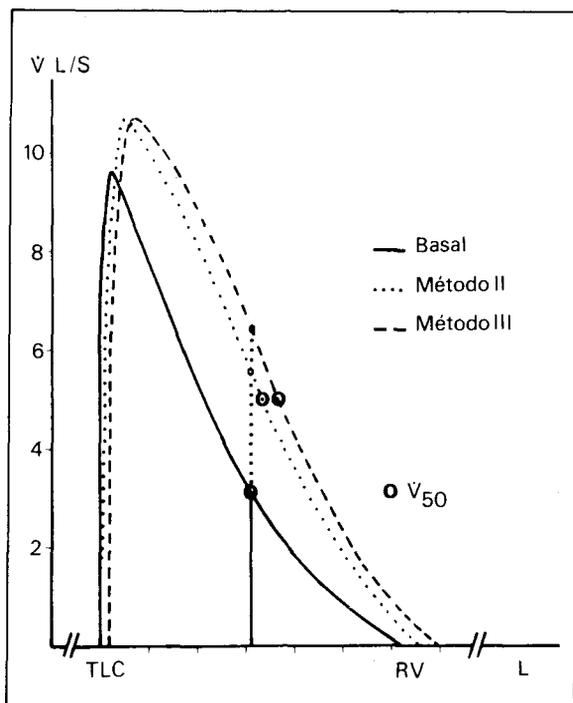


Fig. 1. TLC inmodificada. Representación gráfica de las diferentes curvas flujo-volumen obtenidas, según el método empleado. En línea de puntos se aprecia el desplazamiento que sufre el \dot{V}_{50} en ambas situaciones.

monar absoluto correspondiente al \dot{V}_{50} en la curva basal, será mayor que el que le corresponda al 50 % de la FVC en la curva postbroncodilatación. En la figura 1 puede verse igualmente representada esta composición. Las pequeñas diferencias entre los resultados obtenidos por los métodos II y III serán debidas únicamente a errores metodológicos, sobre todo en la determinación del RV^{11,12}.

Una situación diferente se produce en aquellos casos, los menos, en los que la TLC disminuye tras la broncodilatación. Si como hicimos en el grupo anterior, colocamos las dos curvas comenzando a la TLC basal (método II), introduciremos un error al colocar la curva postbroncodilatador a un volumen pulmonar absoluto mayor que el real. El resultado será que la respuesta postbroncodilatadora se magnificará artificialmente. Esto no sucederá utilizando el método III, ya que en este caso los flujos basal y postbroncodilatador estarán medidos a un mismo volumen pulmonar absoluto. Un caso demostrativo puede observarse en la figura 2. En nuestro estudio, el reducido número de asmáticos en los que disminuyó la TLC tras el aerosol de salbutamol, no permite un análisis estadístico de los resultados.

Así pues, en la mayoría de los asmáticos, al no modificar su TLC pero si aumentar la FVC a expensas de una reducción del RV, encontramos, al igual que Sherter et al³ con el flujo mesoespirato-

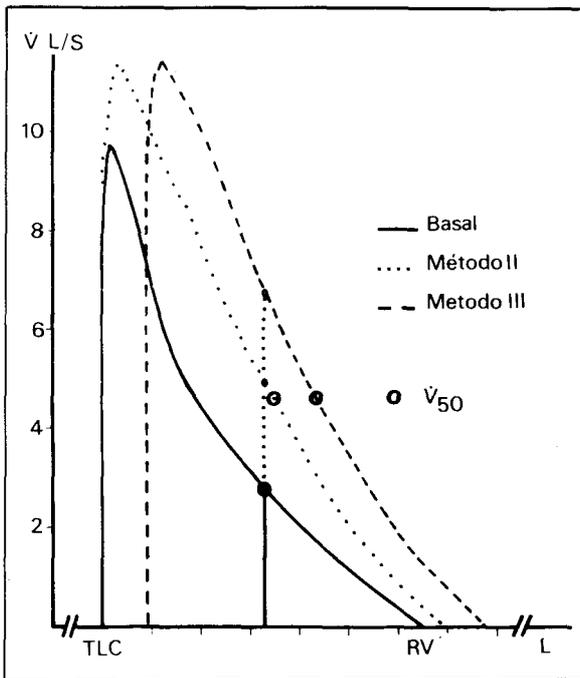


Fig. 2. TLC disminuida. Representación gráfica de las diferentes curvas flujo-volumen obtenidas, según el método empleado. En línea de puntos se aprecia el desplazamiento que sufre el \dot{V}_{50} en ambas situaciones.

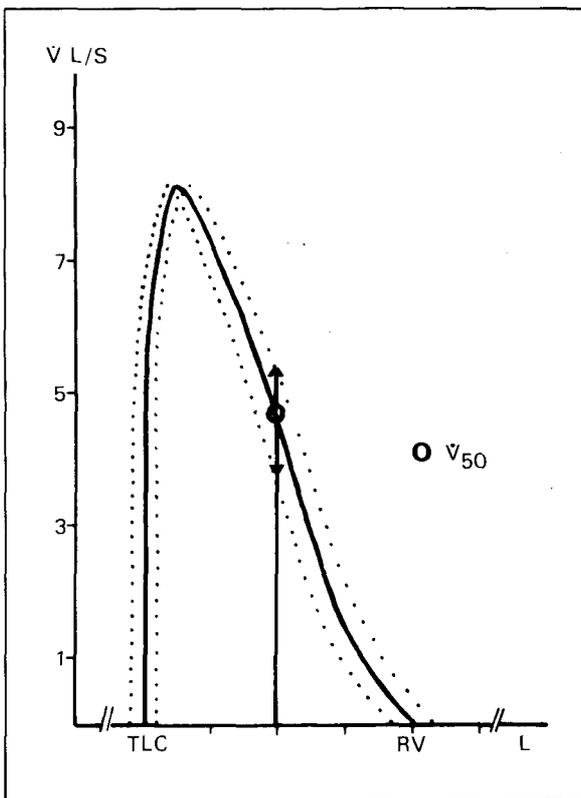


Fig. 3. Representación esquemática de las variaciones que puede sufrir el volumen pulmonar absoluto a que se mide \dot{V}_{50} teniendo en cuenta la variabilidad de la determinación del RV ($\pm 12\%$). Los datos corresponden a un varón sano de 30 años de edad y 170 cm de talla.

rio, que la estimación de la respuesta broncodilatadora midiendo el \dot{V}_{50} de forma independiente en ambas curvas, resulta en una infraestimación de la misma. La superposición de ambas a TLC, que es un método sumamente sencillo, proporcionará en estos casos la cuantía real del efecto broncodilatador. Sin embargo, la generalización del método a todos los asmáticos conducirá a una sobrevaloración del mismo en algunos de ellos en los que la TLC disminuye. Esto es lo que llevó a Cockcroft y Berscheid⁴ a recomendar que se colocaran ambas curvas, espirogramas forzados, a su RV real determinado previamente, lo cual, aunque teóricamente sería lo correcto, tiene dos grandes inconvenientes: uno, la pérdida considerable de tiempo que supone el determinar por dos veces el RV aunque se haga por pletismografía y otro, como sugirió Sherter⁶, el error inherente a la determinación del RV que puede falsear los resultados¹³. Este último inconveniente puede comprenderse fácilmente con el análisis de la figura 3. Si la curva de flujo-volumen teórica de un individuo, colocada asimismo a partir de su RV teórico, la desplazamos a la derecha o a la izquierda dentro del margen de variabilidad de la determinación del RV, que en nuestro laboratorio es de $\pm 12\%$, esto supondrá una variación posible del \dot{V}_{50} entre $+12,3$ y $-22,25\%$. Por ello, tendrán que aceptarse con mucha cautela pequeñas modificaciones del RV. Como, en general, los descensos que se producen tras una prueba broncodilatadora no son muy grandes, el valor de este método es limitado.

A la vista de estos resultados, en nuestra opinión, para la estimación rutinaria del efecto broncodilatador nos parece adecuado el método I, ya que suele ser suficiente para evidenciar la existencia de respuesta, además de proporcionar información sobre la configuración de la curva de flujo-volumen que es también de gran interés¹⁴. Por otro lado no queda claro que el hecho de que la respuesta sea todavía mayor por alguno de los otros dos métodos, tenga alguna significación clínica⁶. Si la observación de las curvas independientes se complementa, como debe hacerse siempre, con la del comportamiento de la FVC, las ventajas de los otros dos métodos no resultan aparentes. Quizá la utilidad principal de éstos sería la comparación de la potencia broncodilatadora relativa de diversos fármacos.

BIBLIOGRAFIA

1. Olsen CR, Hale FC. A method for interpreting acute response to bronchodilators from the spirogram. *Am Rev Respir Dis* 1968; 98: 301-303.
2. Olive JT Jr, Hyatt RE. Maximal expiratory flow and total respiratory resistance during induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 366-376.
3. Sherter CB, Connolly JJ, Schilder DP. The significance



of volume-adjusting the maximal midexpiratory flow in assessing the response to a bronchodilator drug. *Chest* 1978; 73: 568-571.

4. Cockcroft DW, Berscheid BA. Volume adjustment of maximal midexpiratory flow. Importance of changes in total lung capacity. *Chest* 1980; 78: 595-600.

5. Teculescu DB. Letter to the editor. *Chest* 1981; 80: 765.

6. Sherter CB. Volume-adjusting the FEF₂₅₋₇₅ %. When is change significant? *Chest* 1980; 78: 551.

7. American Thoracic Society. Epidemiology standardization project. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118, 6 (Part 2): 75-77.

8. Woolcock AJ, Read J. Lung volumes in exacerbations of asthma. *Am J Med* 1966; 41: 259-273.

9. Meisner P, Hugh-Jones P. Pulmonary function in bronchial asthma. *Brit Med J* 1968; 1: 470-475.

10. Mc Fadden ER Jr, Kiser R, De Groot WJ. Acute

bronchial asthma. Relations between clinical and physiologic manifestations. *N Eng J Med* 1973; 288: 221-226.

11. Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967; 22: 95-108.

12. Woolcock AJ, Rebuck AS, Cade JF, Read J. Lung volume changes in asthma measured concurrently by two methods. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104: 703-709.

13. Rodenstein DO, Stanescu DC. Reassessment of lung volume measurement by helium dilution and by body plethysmography in chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 1040-1044.

14. Hyatt RE, Mead J, Rodarte JR, Wilson TA. Changes in lung mechanics: flow-volume relations. En Macklem PT, Permutt S, ed. *The lung in the transition between health and disease*. New York, Marcel Dekker Inc 1979; 73-112.