

Respuesta post broncodilatadora en la capacidad vital forzada en pacientes con EPOC

Correspondencia:

Falco Jimena L.
Dirección: Caseros 275, Ezeiza, CP: 1804
e-mail: falcojimena@hotmail.com
Tel: 1161749651/ 42329630

Recibido: 11.11.2015

Aceptado: 03.05.2016

Autores: Jimena Falco, Vanina Martin, Leandro Marozzi, Marco A. Solís Aramayo, Marcos Hernández, Edgardo Sobrino, Silvia Quadrelli

Servicio de Neumonología, Sanatorio Güemes

Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), caracterizada por una limitación progresiva al flujo aéreo, es una patología frecuente, conocida y tratable que para su diagnóstico requiere de historia personal de tabaquismo o antecedentes exposicionales y una espirometría con mediciones pre y post broncodilatadoras con patrón obstructivo. El grado de reversibilidad al flujo aéreo difiere entre pacientes, no predice la respuesta al tratamiento broncodilatador y puede verse en términos de capacidad vital forzada o de flujo espiratorio forzado, dependiendo del grado de severidad de la enfermedad.

En el presente trabajo se detalla la diferencia en respuesta broncodilatadora en término tanto de respuesta en el flujo como en el volumen en pacientes con diagnóstico de EPOC y en diferentes estadios de GOLD, analizando la respuesta broncodilatadora y su relación con la severidad de la enfermedad.

Palabras clave: EPOC, espirometría, capacidad vital, volumen espiratorio forzado.

Abstract

Volume Response to a Bronchodilator in Patients with COPD

The chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent airflow limitation. It is a frequent, known and treatable disease. The diagnosis requires tobacco smoking personal history or expositional history and evidence of an obstructive pattern at the spirometry measured before and after bronchodilators.

The degree of reversibility of airflow differs between patients, and does not predict the response to bronchodilator therapy. It can be seen in terms of forced vital capacity or forced expiratory flow, depending on the severity of the disease.

This paper presents the differences in bronchodilator response in terms of measurements of the flow and the volume in patients diagnosed with COPD at different stages of GOLD. The bronchodilator response and its relationship to the severity of the disease were analyzed.

Key words: COPD, spirometry, vital capacity, forced expiratory volume.

Introducción

De acuerdo a las guías de interpretación de espirometría de la ATS/ERS, la respuesta broncodilatadora se mide utilizando el porcentaje de cambio en el FEV1 y/o FVC según su valor basal¹. Incrementos de 12% y 200 ml en el VEF1 y CVF comparados con el valor basal son sugestivos de una respuesta broncodilatadora significativa^{1,2}. Sin embargo, en pacientes con enfermedad pulmonar

obstructiva crónica severa (EPOC), se observa una respuesta broncodilatadora significativa en términos de capacidad vital forzada (CVF) mientras que el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) permanece sustancialmente sin cambio³⁻⁵. Esta respuesta aislada en el volumen es interpretada generalmente como un signo de broncodilatación⁶. La reducción en la hiperinsuflación⁷ y/o la presencia de enfisema severo⁸ han sido propuestos como los mecanismos

subyacentes en esta respuesta broncodilatadora en el volumen.

Considerando que el enfisema severo y la hiperinsuflación pulmonar alteran el calibre de la vía aérea, tanto por la pérdida de elasticidad pulmonar como por el aumento en su volumen, el calibre de la misma debería ser independiente respecto al tono del músculo liso en presencia de atrapamiento aéreo, explicado en parte por la falta de respuesta al broncodilatador evaluada en los cambios en el VEF1⁸. Esto significaría que la respuesta broncodilatadora aislada en el volumen debería ser más prevalente en enfermedad más severa. El objetivo del estudio fue evaluar la respuesta broncodilatadora en términos de volumen midiendo la reversibilidad en pacientes con diferentes estadios clínicos de EPOC (estadios GOLD I al IV) con el fin de evaluar si la asociación entre la respuesta en el flujo y el volumen se vuelve más débil a medida que la enfermedad se torna más severa.

Materiales y métodos

Realizamos una evaluación retrospectiva de la función pulmonar en 598 pacientes consecutivos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que se atendieron en nuestro laboratorio pulmonar entre enero 2013 y junio 2014. Solo se incluyeron pacientes con diagnóstico de EPOC realizado por un neumólogo referente, con 40 años de edad o mayores y con una espirometría que confirme una relación VEF1/CVF < 0.70. Cuando dos o más estudios del mismo paciente eran incluidos en la base de datos, se elegía el más reciente. Pacientes que reportaron nunca haber fumado fueron excluidos. Pacientes con diagnóstico de asma, bronquiectasias u otra enfermedad pulmonar fueron también excluidos.

Todas las mediciones espirométricas fueron realizadas utilizando espirómetros idénticos, Pneumotrac 6800 de vitalograph, con neumotacógrafo de Fleisch y Software Spirotrac, de acuerdo a las normas de estandarización de espirometría ATS/ERS⁹

Las maniobras espiratorias forzadas fueron realizadas de manera estandarizada y los mejores valores de VEF1 y CVF con menos de 150 ml de diferencia fueron aceptados. Todos los estudios fueron realizados por 3 técnicos que cumplieran los requisitos de competencia para la utilización de los equipos y que demostraron la habilidad de realizar

pruebas de función pulmonar aceptables de acuerdo a los criterios de la ATS. Los pacientes fueron interrogados sobre la suspensión del broncodilatador inhalado de acción corta al menos 8 horas antes de la realización del estudio y al menos 12 horas para los agonistas beta de acción prolongada. La respuesta al broncodilatador fue evaluada realizando una espirometría basal y otra 15 minutos después que el paciente haya recibido 400 ug de salbutamol inhalado, utilizando un espaciador en 4 dosis separadas. La respuesta broncodilatadora se expresa como un cambio absoluto en mililitros y un porcentaje respecto al valor basal.

La respuesta en el VEF1 fue evaluada utilizando los criterios de la ATS, incrementos en el 12% y 200 ml^{10, 11} tanto en el VEF1 como en la CVF con respecto a los valores basales, dichos criterios fueron utilizados en la elaboración de nuestro estudio¹⁰.

Los pacientes fueron estratificados de acuerdo a la severidad en la obstrucción, dentro de uno de los cuatro estadios GOLD, leve (estadio I VEF1 > 80% predicho), moderado (estadio II VEF1 50-80% del predicho) severo (estadio III VEF1 30-50% del predicho) muy severo (estadio IV VEF1 30% del predicho)¹¹. No se encontró disponible información respecto a la presencia de insuficiencia respiratoria crónica, por consiguiente el criterio de un VEF1 < 50% del predicho y la insuficiencia respiratoria crónica para clasificar al paciente en estadio IV no fue utilizado.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como una media, más la desviación estándar de todo el grupo de datos. Se realizaron comparaciones mediante análisis de variables (ANOVA) para grupos múltiples. El test de Bonferroni demostró una diferencia significativa en todas las variables incluidas en el grupo de respondedores en el volumen, en comparación a los respondedores en el flujo y los no respondedores. De todas maneras el grupo de no respondedores no era diferente al de respondedores en el flujo. Las diferencias entre las respuestas en el flujo y volumen entre los estadios GOLD y la interacción entre la respuesta del flujo, la respuesta del volumen y el estadio de GOLD, se analizaron estadísticamente utilizando modelos de progresión lineal con delta CVF como variable dependiente. El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS versión 13,0 y un valor significativo fijado en 95% (p < 0,05).

Resultados

Luego de aplicados los criterios de selección, 594 pacientes cumplieron los criterios de inclusión respecto a los datos de broncodilatación. En esta muestra la proporción global de hombres fue de 66,5% (n = 395). El rango etario fue de 40-93 años. La función pulmonar total de toda la población se muestra en la Tabla 1. Ni la media de la edad (p = 0,464) o BMI (p = 0,308) fueron diferentes en pacientes con distintos estadios GOLD. La mayoría de pacientes fueron clasificados como GOLD II (Tabla 2). 79 (13,3%) de los sujetos fueron respondedores en el volumen (solo respuesta broncodilatadora en la CVF), 30 sujetos (5,1%) fueron respondedores en el flujo (solo respuesta broncodilatadora en el VEF1), 118 (19,9%) fueron respondedores tanto en

el flujo como en el volumen y 367 (61%) fueron no respondedores. Las características de los 4 grupos se muestran en la Tabla 3. Los respondedores en el volumen tenían un VEF1 inferior (% predicho), CVF inferior (% predicho) y una relación VEF1/FVC menor. No hubo relación entre los cambios absolutos en el VEF1 respecto a su valor basal (r = 0,003, p = 0,945), por el contrario el cambio en la CVF post Respuesta broncodilatadora broncodilatador se relacionó significativamente con la disminución de los valores de VEF1 basal (r = 0,24; p = < 0,001).

La Tabla 4 muestra las respuestas sobre el flujo y el volumen luego de la administración de broncodilatadores en los diferentes estadios GOLD. Los valores medios para el cambio en el VEF1 (Δ VEF1) y en la CVF (Δ CVF) fueron $0,15 \pm 0,13$ L y $0,21 \pm 0,26$ L respectivamente. La magnitud de Δ VEF1 disminuyó a medida que el estadio GOLD

TABLA 1

	Media	DS
Edad	64,3	9,1
IMC	29,1	13,7
CVF (L)	2,88	0,9
CVF (% del predicho)	81,2	19,5
VEF1 (L)	1,63	0,67
VEF1 (% del predicho)	60,2	20,3
VEF1/CVF relación	0,55	0,10

TABLA 2

Estadio GOLD	n	%
I	149	25,1
II	304	51,2
III	120	20,2
IV	21	3,5
Total	594	100

TABLA 3

Grupo	Respondedores en el CVF (media \pm DS) (n: 79)	Respondedores en el VEF1 (media \pm DS) (n: 30)	Respondedores en el CVF y el VEF1 (media \pm DS) (n: 118)	No respondedores (media \pm DS) (n: 367)	P
Edad	66,6 \pm 9,3	61,6 \pm 8,8	63,8 \pm 8,4	64,1 \pm 9,1	< 0,001
CVF (L)	2,22 \pm 0,62	3,26 \pm 0,76	2,57 \pm 0,73	3,10 \pm 0,9	< 0,001
CVF (% predicho)	67,78 \pm 17,7	85,4 \pm 13,1	72,5 \pm 17,6	86,4 \pm 18,7	< 0,001
VEF1 (L)	1,11 \pm 0,45	1,82 \pm 0,4	1,37 \pm 0,468	1,81 \pm 0,69	< 0,001
VEF1 (% predicho)	45,4 \pm 19,2	62,4 \pm 14,1	50,6 \pm 16,2	66,2 \pm 19,5	< 0,001
VEF1/CVF (relación)	0,49 \pm 0,11	0,55 \pm 0,07	0,52 \pm 0,09	0,57 \pm ,10	< 0,001

TABLA 4

	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV	p
Δ VEF1 abs (L)	0,15 \pm 0,13	0,15 \pm 0,14	0,11 \pm 0,11	0,08 \pm 0,06	< 0,001
Δ VEF1 % basal	7,0 \pm 8,3	10,4 \pm 10,5	13,5 \pm 13,7	15,1 \pm 11,5	< 0,001
Δ CVF abs (L)	0,17 \pm 0,23	0,21 \pm 0,28	0,27 \pm 0,24	0,26 \pm 0,14	< 0,001
Δ CVF % basal	5,2 \pm 8,0	9,2 \pm 28,1	13,4 \pm 13,3	16,0 \pm 1,9	< 0,001

era más severo y el D FVC fue incrementando en los estadios GOLD más severos.

Hubo una correlación positiva entre Δ FEV1 y Δ CVF dentro de los estadios GOLD I a III (GOLD I: $r = 0,71$, $p = < 0,001$; GOLD II $r = 0,64$, $p = < 0,001$, GOLD III: $r = 0,689$, $p = < 0,001$) pero no así en los estadios GOLD IV ($r = 0,33$, $p = 0,135$) (Fig. 1).

Discusión

Nuestro estudio demostró que una cantidad considerable de pacientes con EPOC muestran algún tipo de respuesta a los broncodilatadores y que cuanto más severa la obstrucción en la vía aérea mayor la probabilidad de presentar respuesta broncodilatadora sólo en el volumen.

La reactividad bronquial usualmente es evaluada mediante el cambio en el VEF1 luego de la administración de un broncodilatador. Otras medidas de función pulmonar, como los volúmenes pulmonares, no son evaluadas rutinariamente antes y después de la administración del agente broncodilatador en la mayoría de los laboratorios pulmonares. La proporción de pacientes clasificados como “respondedores” dependerá enteramente de la definición de respuesta broncodilatadora. Por ejemplo, en la cohorte estudiada por Tashkin et al, 65,6% cumplía los criterios de un incremento del 15% en el VEF1, 53,9% cumplían criterios de un aumento en el VEF1 de 12% y 200 ml (73% de los pacientes mostraron un incremento en el 12%, y 55% de 200 ml); 38,6% se caracterizaron como

reversibles basados en un incremento absoluto de un 10% en el porcentaje predicho de VEF1¹³. Mediante el uso de los criterios ATS/ERS actuales, la magnitud de la respuesta broncodilatadora fue mayor a la esperada con más del 40% de pacientes demostrando algún tipo de respuesta.

Hasta hace poco la EPOC había sido caracterizada como una enfermedad con una obstrucción al flujo aéreo en gran medida irreversible. Aunque en la actualidad es ampliamente aceptado que la EPOC se caracteriza por la obstrucción al flujo aéreo parcialmente reversible, la magnitud de la capacidad de respuesta aguda a fármacos broncodilatadores en la EPOC no se ha analizado rigurosamente¹³. De hecho la distinción de asma crónica con limitación en la reversibilidad sigue siendo difícil y muchos médicos aun utilizan en la práctica diaria la respuesta espirométrica al fármaco broncodilatador para ayudar al diagnóstico y en algunos casos para realizar recomendaciones sobre decisiones terapéuticas. A pesar de que algunos estudios no han encontrado ninguna distinción espirométrica clara en asma y la EPOC en su estadio más leve¹⁴⁻¹⁶ estos criterios han sido utilizados aun en la selección de pacientes para su inclusión en ensayos de tratamiento cuyos resultados continúan siendo utilizados^{17, 18}.

En nuestra población heterogénea de pacientes, 79 (13,3%) demostraron únicamente respuesta broncodilatadora en el volumen, un numero ligeramente mayor de pacientes ($n = 118$, 19,9%) exhibieron cambios en ambos, en el volumen y en el flujo, y solo un 5,1% incrementaron el VEF1

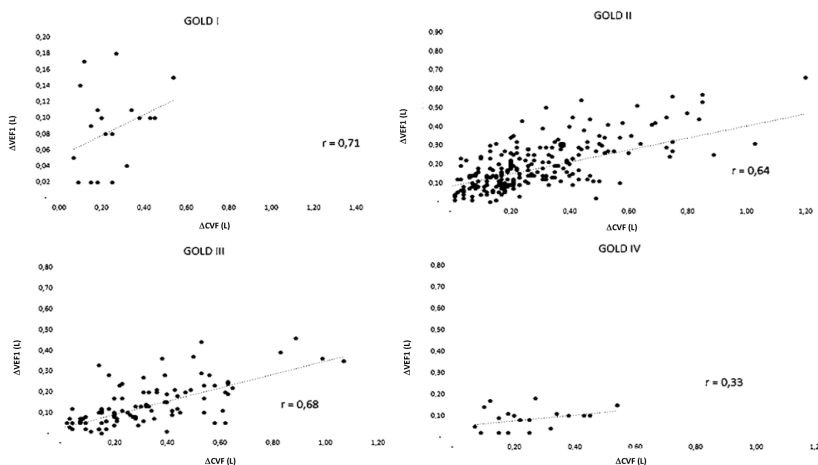


Figura 1

con un pequeño cambio en la CVF. Este último grupo presentaba una espirometría basal mejor. Esta distribución demuestra una prevalencia ligeramente más baja de respondedores que en la serie de Walker & Calverley con 266 pacientes EPOC que asistieron a su laboratorio pulmonar en Liverpool. Esto se puede explicar por diferencias en la definición de respondedores, ya que los sujetos de su estudio fueron clasificados como respondedores respecto al volumen si la CVF se incrementaba > 330 ml luego del broncodilatador y el VEF1 en < 160 ml¹⁹. De acuerdo a nuestros resultados, los pacientes que se encontraban en el grupo de respondedores en volumen que presentaban un valor de VEF1 basal significativamente menor, también mostraron una mayor reducción de la capacidad inspiratoria y un incremento en el volumen residual comparado con los pacientes no respondedores y aquellos que solo respondían en el flujo. En nuestros pacientes el grupo que respondía en el volumen, la relación VEF1/CVF tendía a empeorar luego del broncodilatador probablemente debido al aumento desproporcionado en el volumen en relación al flujo.

Los cambios en el VEF1, expresados en valores absolutos no fueron influenciados por el VEF1 pre broncodilatador. Sin embargo al expresarse en porcentajes de cambio respecto al valor basal, hubo una clara influencia por parte del VEF1 pre broncodilatador, cuanto más severa la obstrucción basal, mayor el porcentaje de cambio respecto al valor basal. Esto también se ha demostrado en el estudio Calverley en pacientes que fueron reclutados en consultas externas de 18 centros hospitalarios del Reino Unido²⁰. Se puede reflejar simplemente el hecho, demostrado en estudios anteriores, de que la respuesta en el VEF1 medida como un porcentaje respecto al valor basal tiene el peor ratio de probabilidad para diferenciar entre los respondedores y no respondedores, ya que sobreestima la respuesta broncodilatadora en pacientes con bajos valores de VEF1^{21, 22}.

En nuestro estudio, la respuesta broncodilatadora según los estadios GOLD demostró que la magnitud de respuesta en el VEF1 disminuye progresivamente en los estadios GOLD más severos mientras que la respuesta en la CVF aumenta en estadios severos. Hallazgos similares fueron descritos por Taskin et al quienes demostraron que la respuesta broncodilatadora en el flujo disminuía progresivamente según aumentara la severidad del

estadio GOLD¹³. Al mismo tiempo, la asociación entre la respuesta en el flujo y el volumen cambia a medida que la EPOC se torna más severa, demostrado en la significativa correlación entre el incremento en el VEF1 y CVF en estadios moderados de EPOC que se pierde cuanto más severa se torna la enfermedad. En una manera similar Schermer et al demostraron que el estadio GOLD produce un cambio en la asociación entre la respuesta en el flujo y el volumen desde los estadios GOLD I al III donde la pendiente de la recta se torna gradualmente más pronunciada, lo que indicaría que particularmente la respuesta en el VEF1 se acompañaba de una mayor respuesta en la CVF en la medida en que el estadio GOLD se hacía más severo²³. Esta disminución en la respuesta del flujo y el aumento en la respuesta del volumen a medida que la enfermedad se torna más severa puede explicarse debido a que el VEF1 se encuentra determinado por valores de volúmenes pulmonares en su capacidad máxima y media, mientras que la CVF se encuentra determinada por la limitación al flujo aéreo secundario al estrechamiento de la vía aérea²³. Esto podría significar que el cambio post broncodilatador en la CFV sin un cambio concomitante en el FEV1 estaría determinado por el tono en el musculo liso – sitio de acción de los broncodilatadores– el cual es un determinante importante en el calibre de la vía aérea en valores de volúmenes pulmonares bajos pero no así en valores mayores de volúmenes pulmonares⁸. Por otro lado, Newton et al²⁴ reportaron incrementos significativos en la CVF luego de la administración de salbutamol en pacientes EPOC moderados a severos con hiperinsuflación. Al mismo tiempo que la capacidad inspiratoria se incrementó y la capacidad pulmonar residual y el volumen residual disminuyeron a pesar de mejoras en el VEF1 en solo una minoría de pacientes.

Cerveri et al mostraron, en un elegante estudio de 10 pacientes, que hubo una relación inversa entre los incrementos en el FEV1 inducidos por el salbutamol y varios grados de enfisema a pesar de incrementos notables en la CFV. Ellos demostraron que el calibre de la vía aérea se incrementó en los respondedores tanto en el FEV1 como en la CVF pero disminuyó o permaneció sin cambios en la mayoría de los respondedores en CVF⁸. Midieron el calibre de la vía aérea inferior mediante tomografía computada de alta resolución en capacidad funcional y capacidad pulmonar total en 5 pacien-

tes con EPOC que mostraron incrementos solo en la CVF (respondedores en CVF) y en 5 pacientes que respondieron tanto en el volumen como en el flujo (respondedores en la CVF y FEV1) luego de la inhalación de salbutamol. En los respondedores en CVF y FEV1 el diámetro de la vía aérea se incrementó con la raíz cubica del aumento en el volumen pulmonar permaneciendo sin cambios o hasta disminuyendo en 4 de los 5 pacientes que respondían en la CVF. Llegando a la conclusión que la sola respuesta en el volumen al broncodilatador es característica de enfisema severo afectando más del 40% del parénquima pulmonar.

Una limitación en nuestro estudio surge del diseño que fue basado en la recolección de datos estandarizados de manera retrospectiva recolectados en un grupo no seleccionado de pacientes con diagnóstico clínico y fisiológico de EPOC. Una de las limitaciones teóricas del estudio realizado por el uso de datos de la función pulmonar obtenidas con fines de diagnóstico de rutina en la atención primaria es la baja proporción de pacientes con EPOC moderados, sin embargo más de un cuarto de nuestros pacientes fueron clasificados como estadio I de GOLD. Se utilizó la antigua clasificación de GOLD debido a que en el laboratorio pulmonar no se contaban con todos los datos clínicos necesarios para clasificar a los pacientes más allá del FEV1.

Solo utilizamos salbutamol (practica estándar en nuestro laboratorio) en lugar de la combinación de salbutamol con ipratropio, lo que hubiera agregado efectos adicionales tanto en bajas como altas dosis de la combinación²⁵. Sin embargo, el efecto adicional al combinar las drogas es considerado modesto y no debería tener un impacto significativo en los resultados.

Solo incluimos pacientes con diagnóstico de EPOC realizado por un neumonólogo, sin embargo algunos reportaban síntomas respiratorios como hiperreactividad bronquial o alergia. Se sabe que ninguna de estas características es específica de asma²⁶, sin embargo no se pudo excluir que EPOC y ASMA podrían haber coexistido en el mismo paciente en algunos de nuestros casos. Esto podría tener influencia en el grado de respuesta bronquial. La exclusión de pacientes sin historia de tabaquismo disminuye pero no excluye totalmente la posibilidad de solapamiento entre los pacientes²⁷. Una limitación adicional de nuestro estudio es que no incluimos (debido a la baja proporción de

pacientes en quienes se podía realizar) mediciones de volúmenes pulmonares y DLCO para certificar la presencia de hiperinsuflación y o parámetros sugestivos de enfisema.

Esta disociación en la respuesta en el volumen y el flujo podría explicar hallazgo clínico frecuente: los pacientes con EPOC – aun los que no responden en términos de VEF1- podrían beneficiarse con los broncodilatadores. Este podría ser el resultado de ser capaz de respirar a un bajo volumen pulmonar debido al menor atrapamiento aéreo, aunque aún están limitados en el flujo²⁸. El significado clínico de estos cambios en concordancia con la observación del incremento en la tolerancia al ejercicio y en la disnea luego de la terapia broncodilatadora, se correlaciona mejor con los incrementos en la capacidad inspiratoria que con los incrementos en el VEF1²⁹.

En conclusión, nuestro trabajo identificó un grupo de pacientes con EPOC que expresan una respuesta broncodilatadora significativa sólo en el volumen. También se demostró que una población de pacientes EPOC en estadios moderados de GOLD difieren de manera significativa con los más severos en términos de respuesta en el flujo (FEV1) y volumen (CVF) luego de la administración del broncodilatador. Futuros estudios deberían identificar la reproducibilidad y valores de corte más precisos de la definición basada en el volumen que aparenta ser útil en definir el efecto broncodilatador en pacientes EPOC sintomáticos.

Bibliografía

1. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *EurRespir J* 2005; 26 (5): 948-968.
2. Garay SM. Pulmonary Function Testing. In: Rom WM, editor. *Environmental and Occupational Medicine*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 4th edition, 2007. p. 200-235.
3. Ayres JM, Griesbach SJ, Reimold F, Evans RG. (1974) Bronchial component in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 57: 183-191.
4. Girard WM, Light RW. (1983) Should the FVC be considered in evaluating response to bronchodilators? *Chest* 84: 87-89.
5. Ramsdell JW, Tisi GM. (1979) Determination of bronchodilatation in the clinical pulmonary function laboratory: role of changes in static lung volumes. *Chest* 76: 622-628.
6. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. (1993) Lung volumes and forced ventilatory flows. *EurRespir J* 6 Suppl 16: 5-40.
7. Tantucci C, Duguet A, Similowski T, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinfla-

- tion in chronic obstructive pulmonary disease patients. *EurRespir J* 1998; 12(4): 799-8047.
8. Cerveri I, Pellegrino R, Dore R, Corsico A, Fulgoni P, van de Woestijne KP, Brusasco V. Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Jun; 88(6): 1989-1995.
 9. M.R. Miller, J. Honkinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Standardisation of spirometry. *EurRespir J* 2005; 26: 319-338.
 10. American Thoracic Society (1991) Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 144: 1202-1218.
 11. Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest* 2003; 123: 1441-1449.
 12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) en <http://www.goldcopd.com> (accessed: 30.1.06)
 13. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, Kesten S. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *EurRespir J*. 2008 Apr; 31(4): 742-750.
 14. Brand PL, Quanjer PH, Postma DS, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. The Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease (CNSLD) Study Group. *Thorax* 1992; 47: 429-436.
 15. Dompeling E, Van Schayck CP, Molema J, et al. A comparison of six different ways of expressing the bronchodilating response in asthma and COPD: reproducibility and dependence of prebronchodilator FEV1. *EurRespir J* 1992; 5: 975-981.
 16. Quadrelli S, Roncoroni AJ, Montiel GC. Response to bronchodilators among patients with bronchial asthma]. *Medicina (B Aires)*. 1994; 54(4): 311-8.
 17. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
 18. Lofdahl CG, Postma DS, Laitinen LA, et al. The European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP) recruitment methods and strategies. *Respir Med* 1998; 92: 467-472.
 19. Walker PP, Calverley PM. The volumetric response to bronchodilators in stable chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2008 Jun; 5(3): 147-152.
 20. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003 Aug; 58(8): 659-664.
 21. Quadrelli SA, Roncoroni AJ, Montiel GC. Evaluation of bronchodilator response in patients with airway obstruction. *RespirMed*. 1999 Sep; 93(9): 630-6.
 22. Dompeling E, Van Schayck CP, Molema J, et al. A comparison of six different ways of expressing the bronchodilating response in asthma and COPD: reproducibility and dependence of prebronchodilator FEV1. *EurRespir J* 1992; 5: 975-981.
 23. Schermer T, Heijdra Y, Zadel S, van den Bemt L, Boonman-de Winter L, Dekhuijzen R, Smeele I. Flow and volume responses after routine salbutamol reversibility testing in mild to very severe COPD. *Respir Med*. 2007 Jun; 101(6): 1355-1362.
 24. 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: 1042-1050.
 25. Hadcroft J, Calverley PMA. Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 713-720.
 26. Chanez P, Vignola AM, Shaugnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1529-1534.
 27. Grootendorst DC, Rabe KF. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 77-87.
 28. Tantucci C, Duguet A, Similowski T, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *EurRespir J* 1998; 12(4): 799-8047.
 29. O'Donnell D, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *EurRespir J* 2004; 23: 832-840.