ORIGINAL

PRUEBA BRONCODILATADORA CON TERBUTALINA Y BROMURO DE IPRATROPIO EN PACIENTES CON EPOC

M.Rodríguez-Carballeira, J.L.Heredia*, M.Rué**, S.Quintana[$], L.Gómez, C.Viñas*.

Servicio de Medicina Interna, Neumología*, Cuidados Intensivos[$] del Hospital de Mútua de Terrassa. Fundació Parc Taulí**. Sabadell. Barcelona.

Objetivo: analizar la aportación de diferentes dosis de bromuro de ipratropio (BI) a la prueba broncodilatadora (PBD) realizada con una dosis alta de terbutalina en pacientes con EPOC en fase estable.

Método: se incluyeron 60 pacientes con EPOC estable. Su edad media (DE) fue de 66,6 (9,4) años; el 93% fueron varones; su FEV1 basal fue de 1410 (470) ml y su FVC de 2620 (700) ml. A cada paciente se le practicó en dos ocasiones diferentes, separadas entre sí de 7 a 14 días, un estudio con varias espirometrías secuenciales: basal, post terbutalina (1500 µg) y post BI (40 µg un día y 200 µg el otro. Las variaciones del FEV1 y la FVC se analizaron mediante un análisis de la varianza multivariante (MANOVA) de medidas repetidas y el efecto de las dosis de BI se comparó mediante el test 't de Student'.

Resultados: tanto el FEV1 como la FVC presentaron un incremento significativo tras la administración de terbutalina y de BI. El incremento conseguido con la dosis alta de BI fue similar al conseguido con la dosis baja. El efecto del BI fue significativo tanto entre los que presentaban una respuesta positiva en la PBD tras la terbutalina como entre los que presentaban una respuesta negativa, sin que se detectaran diferencias significativas entre ambos grupos. La adición de BI a la terbutalina permitió detectar más de un 25% de pacientes con respuesta positiva en la PBD que no detectó el β_2-agonista.

Conclusiones: La adición de BI a una dosis alta de β_2-agonista permite detectar un mayor número de pacientes con broncorreversibilidad evitando así falsos

tropium bromide (IB) doses to the bronchodilatory test (BDT) performed with high terbutaline dose in stable COPD patients.

Procedure: 60 stable COPD patients were included. Their average age (SD) was 66.6 (9.4) years; 93% were males; Their mean baseline FEV1 value was 1410 (470) ml and FVC was 2620 (700) ml. Various sequential spirometries were taken in each patient: baseline, after-terbutaline (1500 µg) and after-IB (40 µg one day and 200 µg the another), on two different occasions, with a time interval of either 7 or 14 days. FEV1 and FVC variations were analyzed using a multivariate variance analysis (MANOVA) and the response to the IB dose was contrasted using the Student t test.

Results: both the FEV1 and FVC values increased significantly after the administration of terbutaline and IB. The increase in the rate achieved after administering a high-dose of IB was similar to that obtained with a low dose. The response to IB was also significant, both in patients who showed a positive reaction in the BDT after terbutaline administration, and in those with a negative response; although without significant differences between both groups. Adding IB to terbutaline allowed us to detect more than 25% of the patients with positive BDT responsiveness, undetected by the β_2-agonist.

Conclusions: Adding IB to a high dose β_2-agonist allows the detection of a higher number of patients with bronchial reactivity, thus avoiding false negatives. The response to low dose of BI does not improve with a higher dosage.

NEUMOSUR 2000; 12, 2: 97-103

Correspondencia:
Dra. M.Rodríguez-Carballeira
Departamento de Medicina Interna
Hospital Mútua de Terrassa
Plza. Dr. Robert, 5 08221 Terrassa. Barcelona
e-mail: 27630mrc@comb.es

negativos. El efecto conseguido con dosis bajas de BI no se mejora con dosis altas.

Palabras clave:
-Prueba broncodilatadora
-Bromuro de ipratropio
-Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

BRONCHODILATOR TEST WITH TERBUTALINE AND IPRATROPIUM BROMIDE IN COPD PATIENTS.

Objective: To assess the addition of different Ipra-

Key words:
-Bronchodilator test
-Ipratopium bromide
-Chronic pulmonary obstructive disease

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las sociedades industrializadas[1,2]. Para su diagnóstico es imprescindible realizar una espirometría que generalmente se complementa con una prueba broncodilatadora (PBD), lo que la convierte en un test ampliamente utilizado. La PBD es de ayuda en el diagnóstico y en la planificación del tratamiento que debe recibir el paciente, pero también se le ha atribuido un papel pronóstico[3,4]. Cuando con la PBD se pretende conocer el efecto del broncodilatador que utiliza habitualmente el paciente debe realizarse la prueba con dicho fármaco y a la dosis que se le ha recomendado. Pero si con la PBD se quiere conocer la máxima broncodilatación aguda que puede conseguir el paciente, debería administrarse una dosis máxima de un broncodilatador potente o una combinación de fármacos con diferente mecanismo de acción.

Los broncodilatadores utilizados con mayor frecuencia para realizar la PBD son los β_2-adrenérgicos inhalados de corta duración. Su potencia y rápido efecto broncodilatador han sido el fundamento de su empleo. Sin embargo, los anticolinérgicos pueden inducir tanta o más broncodilatación que un β_2-adrenérgico en los pacientes con EPOC[5-8]. Esto ha llevado, junto a su práctica ausencia de efectos secundarios, a considerarlos como el medicamento de primera elección en los pacientes con EPOC[9,10]. Sin embargo, su uso en la realización de la PBD continúa siendo escaso. En la mayoría de laboratorios de funcionalismo pulmonar se realiza de forma sistemática la PBD con un β_2-adrenérgico inhalado a dosis generalmente no máximas y no se modifica la medicación según el diagnóstico, a pesar de que los pacientes asmáticos tienen una respuesta diferente que los pacientes afectos de EPOC. Los pacientes con asma, especialmente si son jóvenes, suelen tener una buena respuesta a los β_2-adrenérgicos pero no a los anticolinérgicos o, en todo caso, estos no dan lugar a una broncodilatación superior[11,12]. El mecanismo fisiopatológico de la broncoconstricción del paciente con EPOC es diferente. El incremento del tono muscular, mediado por receptores colinérgicos, contribuye significativamente a la obstrucción reversible en la EPOC[13,14,] de forma que el bromuro de ipratropio (BI) -que actúa sobre receptores muscarínicos y no sobre β_2-adrenérgicos- resulta ser un agente con un gran potencial broncodilatador. Por todo ello, parece lógico que si se quiere conocer la broncodilatación máxima aguda que puede conseguir un paciente con EPOC se utilicen dosis máximas de un anticolinérgico.

OBJETIVO

El objetivo del estudio fue analizar la aportación de diferentes dosis de BI a la PBD realizada con una dosis alta de terbutalina en pacientes con EPOC en fase estable. Se analizó si la adición de diferentes dosis de BI a una dosis alta de β_2-adrenérgico inhalado permitía detectar una mayor respuesta broncodilatadora y/o identificar un mayor número de pacientes con broncorreversibilidad, y si la respuesta era diferente en función de la dosis administrada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos de estudio

Se incluyeron en el estudio 60 pacientes afectos de EPOC en fase estable. Como criterios de estabilidad se exigía no haber sufrido ninguna descompensación ni cambio de tratamiento en los 2 meses previos ni durante el estudio. Ninguno de ellos tomaba corticoides sistémicos en el momento del estudio. La medicación se retiró 12h antes de la espirometría. Su edad media (desviación estándar, DE) fue de 66,6 (9,4) años; el 93% (56/60) fueron varones; su flujo espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) basal fue de 1410 (470) ml, lo cual correspondía al 50,4 (15,5)% de su valor teórico; y su capacidad vital forzada (FVC) fue de 2620 (700) mL, correspondiente al 68,5 (14,5)% de su valor teórico.

Métodos

Los pacientes acudieron al laboratorio de funcionalismo pulmonar en dos ocasiones diferentes separadas

entre sí de 7 a 14 días. Se excluyeron los pacientes que presentaron entre ambos días una variación superior al 15% en el FEV1 basal. Cada vez realizaron espirometrías secuenciales de la siguiente forma: basal, 30' post terbutalina (1500 μg) y 30' y 60' tras administrar BI (40 μg un día y 200 μg el otro). Se consideró que la PBD era positiva si el incremento experimentado por el FEV1 era superior a 160 ml.

Las espirometrías se realizaron según la normativa de la SEPAR[15]. Se utilizó un espirómetro de campana (PFT Horizon-Sensor-Medic^{R}). La medicación se administró mediante cartucho presurizado y con cámara de inhalación (Nebuhaler^{R}). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital y todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado a participar en el mismo.

Para el estudio de las variaciones experimentadas en el FEV1 y la FVC tras la administración de los broncodilatadores (β_2 y BI) se realizó un análisis de la varianza multivariante (MANOVA) de medidas repetidas. Se utilizó el contraste polinómico con la finalidad de constatar si existía una tendencia lineal en los cambios experimentados por los parámetros espirométricos con las dosis sucesivas de broncodilatadores, y el contraste Helmert para precisar si el efecto de la última dosis administrada (BI) suponía un incremento estadísticamente significativo. Para comparar el efecto conseguido por las diferentes dosis de BI sobre el FEV1 y la FVC se utilizó un test de 't de Student para datos apareados'. Para estudiar las posibles diferencias del efecto del BI entre los pacientes que tenían una respuesta positiva en la PBD tras la terbutalina y los que tenía una respuesta negativa, se utilizó la 't de Student para muestras independientes'. La comparación del número de respuestas positivas obtenidas en la PBD tras la administración de cada tipo de broncodilatador (β_2 y BI) se realizó mediante el test de Mc Nemar.

RESULTADOS

Tanto el FEV1 como la FVC mostraron un incremento progresivo estadísticamente significativo tras recibir terbutalina y posteriormente BI ($p<0,001$ en el contraste polinómico del MANOVA). Se constató que la broncodilatación conseguida por el BI era algo superior a los 60' que a los 30' por lo que se decidió considerar el efecto del BI a los 60'. El análisis específico de la broncodilatación conseguida a los 60' de administrar BI respecto a la broncodilatación conseguida por la terbutalina resultó también significativo, para ambas dosis de BI ($p<0,001$ en el contraste Helmert del MANOVA). Las Figuras 1 y 2 ilustran estos resultados para FEV1 y FVC.

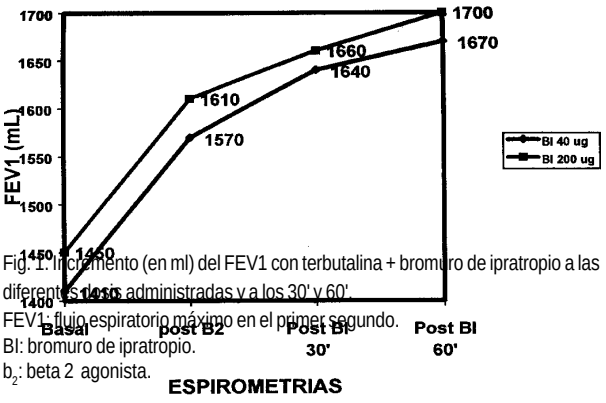
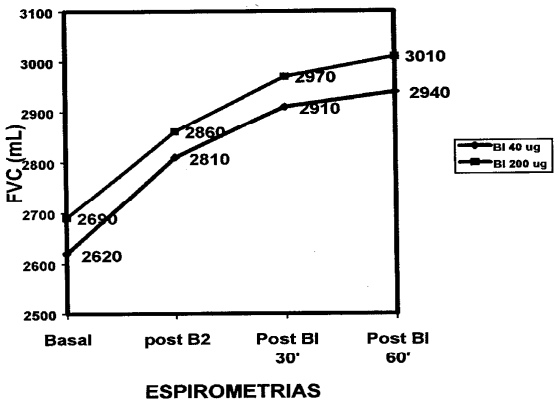


Fig. 1. Incremento (en ml) del FEV1 con terbutalina + bromuro de ipratropio a las diferentes dosis administradas y a los 30' y 60'.
FEV1: flujo espiratorio máximo en el primer segundo.
BI: bromuro de ipratropio.
b_2: beta 2 agonista.



Al comparar entre si la broncodilatación conseguida por las diferentes dosis de BI no se apreció ninguna diferencia de acuerdo con el test de t-Student para datos apareados, tanto en el caso del FEV1 como de la FVC (Tabla 1). Tampoco se objetivaron diferencias significativas al analizar el incremento conseguido por el BI en función de la respuesta al β_2-adrenérgico (PBD positiva o negativa) . Los resultados se muestran en la Tabla 2 . Aunque el incremento con BI fue algo superior en el grupo con PBD negativa tras el β_2-adrenérgico la diferencia no alcanzó niveles de significación estadística ni en el caso del FEV1 ni en el de la FVC.

TABLA 1

MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DEL INCREMENTO EXPERIMENTADO POR FEV1 Y LA FVC TRAS LAS DIFERENTES DOSIS DE BRONCODILATADOR, PARA EL CONJUNTO DE PACIENTES ESTUDIADOS. LOS RESULTADOS SE EXPRESAN EN ml.

	DOSIS BI		
	40μg	200μg	p
FEV1			
Post-Terbutalina	160 (140)	160 (170)	0,85
Post-BI	104 (105)	94 (105)	0,41
FVC			
Post-Terbutalina	183 (202)	182 (230)	0,98
Post-BI	137 (188)	146 (196)	0,74

BI: bromuro de ipratropio.

TABLA 2

MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DEL INCREMENTO EXPERIMENTADO POR EL FEV1 Y LA FVC TRAS LAS DIFERENTES DOSIS DE BROMURO DE IPRATROPIO EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA AL β_2 (TERBUTALINA). LOS RESULTADOS SE EXPRESAN EN ml.

	PBD CON β_2		
	POSITIVA	NEGATIVA	P
CON 40 μg de BI			
FEV1	91 (115)	115 (97)	0,40
FVC	115 (192)	153 (186)	0,44
CON 200 μg de BI			
FEV1	97 (130)	92 (88)	0,86
FVC	131 (204)	157 (193)	0,63

β_2: beta2 agonista. BI: bromuro de ipratropio. PBD: prueba broncodilatadora.

En cuanto a las respuestas en la PBD, el número de pacientes en los que se detectó broncorreversibilidad fue significativamente mayor al añadir BI, pero no se apreciaron diferencias entre el número de respuestas positivas conseguidas con la dosis alta de BI respecto a las conseguidas con la dosis baja (Tabla 3). Al analizar la respuesta al BI en función del grado de obstrucción basal, observamos que los pacientes con obstrucción grave (FEV1<45% del teórico) presentaban un 10% más de PBD positivas que los pacientes con obstrucción leve (FEV1>65% del teórico), si bien la diferencia no alcanzó niveles de significación estadística (Tabla 4). No se observaron diferencias entre el grado de obstrucción bronquial y el número de respuestas a terbutalina.

TABLA 3

NÚMERO DE PRUEBAS BRONCODILATADORAS POSITIVAS CON TERBUTALINA Y CON TERBUTALINA+BROMURO DE IPRATROPIO.

DOSIS BI	TERBUTALINA	TERBUTALINA + BI	P
40 μg	26(43%)	26+19(75%)	0,003
200 μg	22(37%)	22+16(60%)	0,04

BI: bromuro de ipratropio. PBD: prueba broncodilatadora.

TABLA 4

RESPUESTA A BROMURO DE IPRATROPIO EN FUNCIÓN DEL GRADO DE OBSTRUCCIÓN BASAL

GRADO DE OBSTRUCCIÓN	Nº DE PBD positivas	Nº DE PBD negativas
CON 40 μg DE BI (P_1)		
Grave (FEV1<45%pred)	23	4
Moderado (FEV1 45-65% pred.)	15	4
Leve (FEV1> 65%pred.)	10	4
CON 200 μg DE BI (P_2)		
Grave (FEV1<45%pred)	24	3
Moderado (FEV1 45-65% pred.)	15	4
Leve (FEV1> 65%pred.)	9	5

P_1= 0,58. P_2= 0,18. %pred: porcentaje respecto al valor teórico.

DISCUSIÓN

La finalidad del presente estudio ha sido conocer la aportación del BI a la PBD en pacientes con EPOC estable con independencia de su respuesta a los β_2-adrenérgicos. Constatamos que el BI ocasionó un incremento significativo, sobre el conseguido por el β_2-adrenérgico, en la FVC y el FEV1. Este incremento se obtuvo tanto en los pacientes que respondieron significativamente al β_2-adrenérgico (PBD positiva) como en los que no lo hicieron y fue de igual magnitud al administrar dosis bajas (40μg) que al dar dosis altas (200μg). Aunque en valor absoluto este incremento puede no parecer muy importante en relación al conseguido por el β_2-adrenérgico, en términos de número de respuestas positivas en la PBD supuso un aumento significativo, de forma que se detectó broncorreversibilidad en aproximadamente un 25% de pacientes que no habían respondido con el β_2-adrenérgico.

En relación con la metodología utilizada, cabe destacar que el tiempo entre los dos días del estudio fue breve con la finalidad de que el paciente se mantuviera estable. La dosis de β_2-adrenérgico utilizada fue muy superior a la empleada de forma habitual en el paciente estable con la finalidad de obtener su efecto broncodilatador máximo. Varios trabajos han evidenciado una relación entre la dosis de β_2-adrenérgicos y la magnitud de la respuesta broncodilatadora. De forma que algunos autores

apuestan por administrar dosis de 1000-2000μg de terbutalina para obtener respuestas satisfactorias sin efectos secundarios importantes[16]. También la dosis de BI que administramos fue alta (bastante superior a la dosis habitual prescrita en el tratamiento) con la finalidad de conseguir su máximo efecto broncodilatador y evitar así falsos negativos. La seguridad de la utilización de esta dosis venía respaldada por su uso en trabajos previos[17-21]. Para determinar si el paciente había respondido al β_2-adrenérgico escogimos una mejoría en valor absoluto > 160 ml en el FEV1, basados en los resultados de un estudio de Tweeddale et al. realizado con pacientes de similares características[22].

El beneficio de la administración de BI en el tratamiento crónico de pacientes con EPOC, sólo o junto con β_2-adrenérgicos, ha sido puesto de manifiesto por importantes estudios[6,23]. Actualmente, se considera que el BI es tratamiento de primera elección en estos pacientes, tal como recogen normativas recientes sobre el manejo de la EPOC[9,10,24].

Los ensayos clínicos publicados que han analizado la respuesta aguda a la administración simultánea de anticolinérgicos y agentes adrenérgicos en la EPOC han hallado resultados diversos. Mientras algunos autores no han podido objetivar una aportación significativa de los anticolinérgicos en pacientes previamente tratados con β_2-adrenérgicos[20,8,5,25], otros han demostrado que estos agentes consiguen una mayor broncodilatación de forma aguda[26,27,28] o que existe un efecto aditivo con los β_2-adrenérgicos[11,29,30]. Varios factores pueden haber influido en las diferencias encontradas en los resultados. Uno de ellos es la diferencia en las dosis de medicación administrada. Otro es la variabilidad individual de la broncodilatación que se observa en diferentes días[31] y que hace aconsejable analizar la respuesta de la PBD a diferentes fármacos el mismo día; en algunos de los trabajos antes mencionados se comparan resultados de PBD realizadas en días diferentes y con fármacos diferentes[30,25,11]. Finalmente, otro factor de diversidad entre los resultados de los diferentes estudios puede ser la existencia de un subgrupo de pacientes con EPOC, tal como lo describió Nisar[32], que sólo responde a uno de los dos fármacos. Dicho autor encontró que el 34% de los pacientes que estudió respondieron a ambos tipos de fármacos pero el 33% lo hicieron sólo a uno de ellos. De los estudios que analizan la respuesta a BI añadido a β_2 destacan el de Newnham et al.[33] donde administra de forma secuencial y en orden alterno BI y terbutalina. Constata un efecto aditivo de ambos broncodilatadores y no halla diferencias en la broncodilatación máxima conseguida en función del broncodilatador que se administra en primer lugar.

Las dosis administradas y la forma de valoración de la respuesta diferencia nuestro estudio de otros anteriores. La mayoría de los estudios previos utilizaron dosis inferiores tanto de β_2 como de BI y, además, valoraron la respuesta aguda como variación en valores absolutos de los parámetros espirométricos, pero no comparan el número de PBD positivas obtenidas. En nuestro estudio, hemos encontrado un aumento significativo del FEV1 y la FVC con el BI tanto entre los pacientes que responden a dosis altas de β_2-adrenérgico como entre los que no. Dicho incremento en valores absolutos no fue muy importante pero debe tenerse en cuenta que eran pacientes con EPOC en los que la broncodilatación no suele ser muy marcada y, además, la mayoría tenían una alteración ventilatoria muy importante por lo que pequeños incrementos pueden tener significado clínico. Cuando los resultados se analizaron como respuesta a la PBD vimos que la adición de BI suponía la detección de un número significativamente mayor de pacientes con un componente reversible de su obstrucción al flujo aéreo: alrededor del 25% del total y un 60% de los que no muestran broncorreversibilidad tras el β_2-adrenérgico. En un estudio previo, Marini y Lakshminarayan[34] investigaron la respuesta a los anticolinérgicos (atropina) en pacientes refractarios a los β_2-adrenérgicos. Estudiaron 15 pacientes con EPOC que no habían respondido a isoproterenol inhalado. Vieron que 11/15 pacientes mejoraron el FEV1 > 15% y en tres se incrementó más del 46%. En nuestro estudio, la proporción de pacientes que mejoró y el cambio del FEV1 fue menor. Es posible que sea porque utilizamos una dosis mayor de β_2-adrenérgico y por tanto podemos descartar que no hubiesen mejorado por dosis insuficiente de éste.

Creemos que estos resultados son aplicables a todos los pacientes con EPOC ya que en el estudio se incluían pacientes con obstrucción bronquial desde leve a grave. Aunque no se halló una relación estadísticamente significativa entre el grado de obstrucción bronquial y la respuesta a BI, se apreció un mayor número de respuestas positivas en la PBD entre los pacientes con mayor obstrucción bronquial . Estos resultados concuerdan con los de otros autores que evidenciaron que el BI tiene mayor potencia broncodilatadora que los β_2-adrenérgicos especialmente en pacientes con obstrucción al flujo aéreo severa (FEV1 basal bajo) y con una larga historia de tabaquismo[27,35].

Nuestros resultados sugieren que al realizar una PBD en pacientes con EPOC debería añadirse BI, especialmente cuando no han respondido a un β_2-adrenérgico. Estos resultados parecen consistentes ya que los β_2- adrenérgicos y los anticolinérgicos son los broncodilatadores más potentes de que disponemos en la actualidad, actúan a través de mecanismos distintos y hay pacientes que sólo responden a uno de ambos tipos de broncodila-

tadores. Creemos importante el conocimiento de la respuesta con ambos agentes ya que el objetivo de la PBD es identificar la presencia de un componente reversible y la máxima mejoría que puede conseguir un paciente con broncodilatadores. A pesar de la ausencia de efectos secundarios clínicamente relevantes, las dosis utilizadas de ambos fármacos en este estudio son muy elevadas y no creemos justificado utilizarlas como tratamiento crónico en pacientes estables.

Así pues, cuando se quiere conocer la respuesta broncodilatadora aguda máxima en los pacientes con EPOC debe añadirse BI al β_2-adrenérgico. Esto nos permitirá detectar un mayor número de pacientes con broncorreversibilidad, evitando así falsos negativos, y una mejor valoración de la PBD sin que aumenten los efectos secundarios. Es suficiente administrar una dosis baja de BI, ya que dosis superiores no consiguen mayor broncodilatación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feinlieb M, Rosenberg HM, Collins JG, Delozier JE, Pokras R, Chevarley FM. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. Am Rev Respir Dis 1989;140:S9-S18.
2. Higgins MW, Thom T. Incidence, prevalence and mortality: intra-and inter-country difference. In MJ Hensley and NA Saunders, Editors. Clinical Epidemiology of Chronic obstructive Pulmonary Disease. Marcel Decker, New York 1989, 23-43.
3. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1202-1218.
4. Quanjer PhH, Tammeling GS, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Eur Respir J 1993; 6(suppl): 5-40.
5. Klock LE, Miller TD, Morris AH, Watanabe S, Dickman M. A comparative study of atropine sulfand isoproterenol hydrochloride in chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis 1975; 112:371-376
6. Tashkin DP, Ashutosh K, Bleecker ER, Birtt EJ, Cugell DW, Cummiskey JM, et al. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease: a 90 day multi-centre study. Am J Med 1986; 81(suppl 5A): 81-90.
7. Braun SR, Levy SF, Grossman J. Comparison of ipratropium bromide and albuterol in chronic obstructive pulmonary disease: A three-center study. Am J Med 1991; 91 (Suppl 4A):28S-32S.
8. Ikeda A, Nishimura K, Loyama H, Izumi T. Comparative dose-response study of three anticholinergic agents and fenoterol using a metered dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1995; 50:62-66.
9. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:S78-S121.
10. ERS Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1995; 8: 1398-1420.
11. Petrie GR, Palmer KNV. Comparison of aerosol ipratropium bromide and salbutamol in chronic bronchitis and asthma. Br Med J 1975; 1:430-432.
12. Grandordy BM, Thomas V., Lauture D. de, Marsac J. Cumulative dose-response curves for assessing combined effects of salbutamol and ipratropium bromide in chronic asthma. Eur Respir J 1988; 1:531-535.
13. Gross NJ, Skorodin MS. Anticholinergic, antimuscarinic bronchodilators. Am Rev Respir Dis 1984; 129:856-870.
14. Sterk PJ, Bel EH. The shape of the dose-response curve to inhaled bronchoconstrictor agents in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1991; 143 (6): 1433-1437.
15. SEPAR. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. Arch Bronconeumol 1989; 25 (4):132-142.
16. Jaesckie R, Guyatt GH, Cook D, Morris J, Willan A, McIlroy, et al. The effect of increasing doses of ß-agonist on airflow in patients with chronic airflow limitation. Respir Med 1993; 87: 433-438.
17. Millar AB, Bush A, Al-hillaw H, Goldman J, Denison DM. Ipratropium bromide: are patients treated with optimal therapy?. Postgrad Med J 1990; 66:1040-1042.
18. Hockley B, Johnson NM. A comparison of three high doses of ipratropium bromide in chronic asthma. Br J Dis Chest 1985; 79:379-384.
19. Lloberas P, Ramis L, Montserrat JM, Serra J, Campistol J, Picado C, Agustí-Vidal A. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1988; 1(6):536-539.
20. Ashutosh K, Dev G, Steele D. Nonbronchodilator effects of pirbuterol and ipratropium in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1995; 197 (1): 173-178.
21. Kullmer K H. Ipratropium bromide an understimated bronchodialtor: effect of high dosage powder inhalation on lung function. Eur Respir J 1993; 6 (suppl 17): 322 : Abstr. 840.
22. Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJR. Short term variability in FEV1 and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. Thorax 1987; 42: 487-490.
23. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. Chest 1994; 105(5):1411-1419.
24. Montemayor T, Alfajeme I, Escudero C, Morera J, Sán-

chez Agudo L. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 1996; 32: 285-301.
25. Wesseling G, Mostert R, Wouters EFM. A comparison of the effects of anticholinergic and β_2-agonist and combination therapy on respiratory impedance in COPD. Chest 1992; 101: 166-173.
26. Braun S R, Levy S F, Grossman J. Comparison of ipratropium bromide and albuterol in chronic obstructive pulmonary disease: a three-center study. Am J Med 1991; 91 (suppl 4A):28S-32S.
27. Braun SR, Mckenzie WN, Copeland C,Knight L, Ellersieck M. A comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. Arch Intern Med 1989; 149:544-547.
28. Power C K, Morris A M. The acute bronchodilator effects of inhaled salbutamol, ipratropium bromide & oral theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1991; 4 (suppl 14): 252S Abstr. 307.
29. Douglas N J, Davidson I, Sudlow M F, Flenley D C. Bronchodilation and the site of airway resistance in severe chronic bronchitis. Thorax 1979; 34: 51-56.
30. Imhof E, Elsasser S, Karrer W, Grossenbacher M, Emmons R, Perruchoud AP. Comparison of bronchodilator effects of fenoterol/ipratropium bromide and salbutamol in patients with chronic obstructive lung disease. Respiration 1993; 60:84-88.
31. Kerstjens HAM, Brand PLP, Quanjer PH, Van der Bruggen-Bogaarts BAHA, Koëter GH, Postma DS on behalf of the Dutch CNSLD Study Group. Variability of bronchodilator response and effects of inhaled corticosteroid treatment in obstructive airways disease. Thorax 1993; 48:722-729.
32. Nisar M, Walshaw M, Earis JE, Pearson MG, Calverley PM. Assessment of reversibility of airway obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1990; 45: 190-194.
33. Newnham DM, Dhillon DP, Winter JH, Jackson CM, Clark RA, Lipworth BJ. Bonchodilator reversibility to low and high doses of terbutaline and ipratropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1993; 48:1151-1155.
34. Marini JJ, Lakshminarayan S. The Effect of atropine inhalation in «irreversible» chronic bronchitis. Chest 1980; 77:591-96.
35. Astin TW. Reversibility of airways obstruction in chronic bronchitis. Clinical Science 1972; 42:725-753