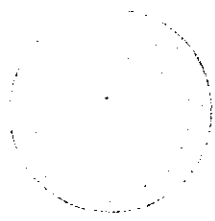


R. 14428

T. D.  
C/72



Título:

"REPERCUSION INSPIRATORIA DE LA OBSTRUCCION  
ESPIRATORIA EN EL ASMA BRONQUIAL".

Autor:

MANUEL CARABALLO AVILA



Director:

Dr. D. JOSE CASTILLO GOMEZ.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA

Compendio de la tesis Doctoral  
al N.º 30 de la obra 7.ª del libro  
compendio de la obra de medicina  
Sevilla,

El Secretario del Negociado de Teses,

*J. de H. de*

D E D I C A T O R I A

A MARIXILY, y a mis PADRES a los que todo les debo.

Quiero expresar mi agradecimiento al Dr. D. JOSE CASTILLO GOMEZ por haber dirigido con gran paciencia e interés esta tesis.

De igual forma, agradezco a todo el personal de la Sección de Fisiopatología su colaboración en la realización de esta tesis, ya que sin su ayuda no hubiera sido posible llevarla a cabo.

El Dr. D. JOSE CASTILLO GOMEZ; Jefe de la Sección de Fisiopatología Respiratoria del Servicio de Neumología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario "Virgen del Rocío"

CERTIFICA:

Que el trabajo de investiga---  
ción que lleva por título "REPERCUSION INSPIRA  
TORIA DE LA OBSTRUCCION ESPIRATORIA EN EL ASMA  
BRONQUIAL", ha sido realizada bajo mi dirección  
por el licenciado D. MANUEL CARABALLO AVILA y  
que reúne las condiciones para ser leído como  
Tesis Doctoral.



Dr. CASTILLO GOMEZ

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada  
en la Sección de Fisiopatología Respiratorio  
(Servicio de Neumología) del Hospital Univers  
sitario "Virgen del Rocío" de Sevilla.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

- FVC.- Capacidad Vital Forzada.
- FEV<sub>1</sub>.- Volumen Espirado en el primer segundo.
- FEV<sub>1</sub>%.- Índice de TIFFENEAU.
- MMEF.- Flujo Mesoexpiratorio.
- CI.- Capacidad Inspiratoria.
- FRC.- Capacidad Residual Funcional.
- RV.- Volumen Residual.
- TLC.- Capacidad Pulmonar Total.
- Raw.- Resistencias Inspiratorias.
- Gaw.- Conductancia.
- PaO<sub>2</sub>.- Presión arterial de Oxígeno.
- PaCO<sub>2</sub>.- Presión arterial de CO<sub>2</sub>.
- V<sub>E</sub>.- Volumen Minuto.
- V<sub>t</sub>.- Volumen circulante.
- T<sub>i</sub>.- Tiempo Inspiratorio.
- T<sub>e</sub>.- Tiempo Espiratorio.
- T<sub>tct</sub>.- Tiempo Total.
- C<sub>st</sub>.- Compliance Estática.
- C<sub>dyn</sub>.- Compliance Dinámica.
- PIM.- Presión Inspiratoria Máxima
- PEM.- Presión Espiratoria Máxima.
- P<sub>pl</sub>.- Presión Pleural.
- ITT.- Índice Tensión Tiempo.
- FMI.- Flujo Máximo Inspiratorio
- FME.- Flujo Máximo Espiratorio.

I N D I C E



	pág.
1) INTRODUCCION.....	9
2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	38
3) MATERIAL Y METODOLOGIA.....	40
4) RESULTADOS.....	50
5) DISCUSION.....	115
6) CONCLUSIONES.....	158
7) BIBLIOGRAFIA.....	160

I N T R O D U C C I O N

El Asma Bronquial es un término usado --- clínicamente desde hace varios cientos de años, así fue descrito por DESCARTES (1) hace 2.000 años. A pesar de ello han existido y existen dificultades - cuando se plantea la definición de Asma Bronquial.

En este siglo se han realizado varios intentos para definir este concepto. Así, en el SYMPOSIUM CIBA (2) en 1.959, se definió el asma: "La condición de los sujetos con estrechamiento generalizado de las vías aéreas, con cambios en su severidad durante periodos cortos de tiempo o bajo tratamiento y que no sea debido a enfermedades cardiacas".

Posteriormente, la AMERICAN THORACIC SOCIETY (3), en 1.962, definió el asma "como una enfermedad caracterizada por una respuesta aumentada de la traquea y bronquios a estímulos varios y manifestado por un estrechamiento generalizado de las vías aéreas, que cambia en severidad espontáneamente o como resultado de un tratamiento administrado".

Una tercera definición fue propuesta por SCANDDING (4) en 1.977: "el asma es una enfermedad caracterizada por amplias variaciones, en periodos cortos de tiempo, de la resistencia al flujo aéreo en las vías aéreas intrapulmonares".

Cada una de estas definiciones tiene sus limitaciones y diferentes modos de empleo. Así, por ejemplo, pocos clínicos clasificarían de asmático a un paciente que presente un único episodio de sibi-

lancias, pero sí lo haría si estos episodios se hicieran de forma repetitiva. En lo que sí están de acuerdo todos es que en el asma existe una sensibilidad extrema de las vías aéreas a estímulos físicos, químicos y farmacológicos. Estos pacientes desarrollan un mayor grado de broncoconstricción en respuesta a una amplia variedad de estímulos que los sujetos normales. Esto va a ser dato fundamental en los pacientes asmáticos: LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL (H.B.).

Desde primeros de siglo, se ha venido investigando para llegar a este concepto. ALEXANDER y PADDOCK (5), en 1.921, observaron "la respiración asmática" en los pacientes asmáticos, pero no en los normales, tras la inyección de Pilocarpina. Ya que la Epinefrina mitiga el ataque, estos autores dedujeron que los síntomas eran debidos a la broncoconstricción, y que las anormalidades eran debidas a un desequilibrio entre el sistema colinérgico y el adrenérgico.

Aunque DALE y LAIDLAW (6) demostraron que la histamina producía contracción del músculo liso "in vitro", no fue hasta 1.929 cuando WEIS y COL.(7) descubrieron que la infusión a bajas dosis de histamina intravenosa producía broncoespasmo y disminución de la Capacidad Vital. Estos mismos autores demostraron que en sujetos normales no producía cambios en el patrón respiratorio o en la C.V. incluso a dosis suficientemente altas como para producir náuseas, cefalalgias e hipotensión arterial (8).

Otros trabajos sobre la hiperreactividad bronquial han sido publicados incluyendo otro tipo de sustancias: Serotonina (9-11); Bradiquinina --- (12); Prostaglandina F<sub>2</sub>-alfa (13); Acetilcolina -- (14); Metacolina (15); etc. y otra serie de estímulos que también pondrán de manifiesto la Hiperreactividad Bronquial: Ejercicio (16); Maniobras respiratorias rápidas (17); Aire frío (17-18); Polvo -- (17-19); etc.

Las causas o mecanismos de esta hiperreactividad son muchas y variadas, aunque son cuatro fundamentalmente:

1.- El calibre de las vías aéreas, de forma basal, puede influenciar la respuesta a los agentes que inducen broncoconstricción (20). Ya que las resistencias son inversamente proporcionales a la cuarta potencia del radio, cuando el flujo es laminar, cualquier disminución previa en el radio de la vía aérea causará un mayor cambio en las resistencias, a igual grado de disminución en el radio de una vía dilatada. Basado en este modelo físico, se ha postulado que la Hiperreactividad Bronquial estaría producida por un estrechamiento de la vía aérea antes de la provocación bronquial (20-21). Aunque se ha intentado correlacionar la magnitud de la respuesta a sustancias broncoactivas con la severidad de la obstrucción basal, los resultados obtenidos han sido contradictorios (22). La causa de esta no correlación es que hay además otros factores que pueden influir en la Hiperreactividad Bronquial, aunque habrá que tener siempre en cuenta el tono basal del que se parte (23).

2.- Una segunda causa que produciría la Hiperreactividad Bronquial sería una alteración en el músculo liso (24-25), de tal forma que en los pacientes asmáticos habría una hipertrofia e hiperplasia del músculo liso de la vía aérea. Así un aumento en la cantidad del músculo liso es capaz de desarrollar una mayor tensión, por lo que la estre

chez de la vía aérea será mayor, a mayor cantidad de músculo (20). Modelos experimentales han demostrado que la estimulación antigénica causa cambios en las propiedades contráctiles del músculo liso - bronquial (26).

Es posible que cambios en el metabolismo del Calcio, tanto en el músculo liso como en los nervios, puede conducir a cambios en la contractilidad de dicho músculo (27). Existen estudios con Calcio-antagonista (28) que dan información acerca de la terapia y mecanismo de la Hiperreactividad - Bronquial.

Para la medida del músculo liso se han utilizado dos modelos experimentales:

a) Medida directa, para este modelo ha de realizarse de un modo "in vitro". Este experimento nos informa acerca del efecto de la estimulación sobre la tensión desarrollada por el músculo durante una contracción a una fuerza constante: Tensión Isométrica Activa (20). Bajo estas circunstancias, se construye una curva sigmoidea que relacione la dosis de agonista y la tensión desarrollada, a partir de esta curva se puede estudiar: 1.- Umbral de la dosis. 2.- Pendiente de la porción media de la curva. 3.- Tensión desarrollada. Un incremento en la concentración efectiva del agonista produce un cambio paralelo a la izquierda de la curva, sin cambios en la pendiente o en la tensión activa má-

xima alcanzada. También se puede recabar información concerniente a las propiedades del músculo liso bronquial obteniendo curvas de Fuerza-Velocidad, curvas de acortamiento isotónico y la respuesta del músculo al estiramiento (29).

b) Medida indirecta del músculo liso: son estudios realizados fundamentalmente "in vivo", donde la contracción del músculo liso puede ser deducida de medidas que reflejan indirectamente el calibre de la vía aérea. Dicho calibre puede ser medido por métodos morfológicos como la broncografía (30-31) o -- bien indirectamente utilizando: Flujos máximos, espirografía, Resistencias y Conductancias. Estos dos últimos son más sensibles para detectar el calibre de vías aéreas centrales, pero insensibles para detectar cambios en las vías pequeñas o periféricas.

3.- Otra causa que intervendrá en el mecanismo de -- la Hiperreactividad Bronquial será el cambio -- en la regulación automática. La inervación automáti ca de las vías aéreas incluye: Sistema Nervioso Simpático, Sistema Nervioso Parasimpático y Sistema -- No-adrenérgico No-colinérgico (sistema inhibitor no adrenérgico) (32).

Los agonistas muscarínicos y alfa-adrenérgicos contraen el músculo, mientras que los agonistas Beta-adrenérgico y la activación del Sistema -- No-adrenérgico no-colinérgico, relajación. Por tanto, la Hiperreactividad Bronquial será debida a un



aumento de la actividad alfa-adrenérgica y/o del Parasimpático o bien una disminución de la actividad del Sistema Beta-adrenérgico o No-adrenérgico no-colinérgico (32).

El Sistema Parasimpático tiene la inervación eferente a través del vago, de tal forma que la estimulación eléctrica de las terminaciones, -- con el nervio vago cortado, produce broncoconstricción (33-34), esta respuesta se potenciará con los inhibidores de la acetilcolinesterasa, y se bloqueará con la atropina. La inervación vagal es máxima en los pequeños bronquios y ausente en los bronquiolos pequeños y alveolos (31-34). El tono del músculo liso es mantenido por la actividad eferente vagal (35) y es abolida por el bloqueo de la -- conducción vagal (33-37) y por la atropina (38-41) Esta última, se ha demostrado en el asma, tener -- igual potencia broncodilatadora que los Beta-agonistas. Estos trabajos nos llevan a la conclusión de que el tono aumentado del músculo liso será debido a una actividad vagal aumentada. Existen estudios que han confirmado el efecto inhibitor de -- la atropina en la broncoconstricción inducida por la histamina (42), ejercicio (43), prostaglandina (44), etc. Estos autores aseguran que el Parasimpático es uno de los responsables de la respuesta incrementada de las vías aéreas en el asma bronquial.

El Sistema Simpático es difícil de estudiar ya que hay niveles diferentes en los que actúa este sistema. Tiene cuatro tipo de receptores: Al-

$\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ . La estimulación de cada uno de estos receptores produce una acción diferente llegando incluso a ser contraria. La activación de este sistema puede afectar el músculo liso no sólo directamente, sino también a través de la modulación de la actividad colinérgica (32). Se ha postulado que la Hiperreactividad Bronquial es causada por una disminución en la respuesta de los Beta-receptores (45). Esta disminución ha sido estudiada en humanos con Beta-antagonistas como el Propranolol -- (20), éste no causaría broncoespasmo en los sujetos normales, sin embargo, en asmáticos sí. El poder -- ser bloqueado por la atropina, sugiere que pueda ser causado por la actividad parasimpática. La actividad aumentada de los receptores Alfa-adrenérgicos -- puede desencadenar la Hiperreactividad Bronquial, -- así una premedicación broncoconstrictora aumenta la respuesta de los Alfa-adrenérgicos.

El Sistema Inhibidor No-adrenérgico No-colinérgico se ha reconocido en el tracto gastro-intestinal junto al Simpático y Parasimpático (46). La estimulación de este sistema producirá una relajación del músculo liso. En recientes trabajos se ha demostrado que se encuentra en las vías aéreas -- tanto de animales como de humanos (47). Algunos autores (48) han propugnado que la ausencia de este -- sistema está relacionado con el síndrome de HIRSCHSPRUNG así como del broncoespasmo.

4.- La última causa que producirá Hiperreactividad Bronquial será la inflamación de las vías aéreas.

reas (32). Es posible que haya mediadores inflamatorios que jugarían un papel importante en la producción de anomalías que ocurren en la Hiperreactividad Bronquial (20-32), esto se basa en el hecho de que ciertos estímulos que producen Hiperreactividad Bronquial producen a la vez cierto grado de inflamación de las vías aéreas. Los mediadores que producen esta inflamación podrían ejercer su acción sobre elementos sanguíneos o sobre órganos diana. Estos mediadores (factor quimiotáctico, leucotrienos, etc) tienen la capacidad de causar quimiotaxis sobre los leucocitos, además de producir la contracción del músculo liso de la vía aérea, aunque los efectos sobre las vías nerviosas permanecen sin explorar.

Desde principios de siglo se ha venido investigando para poner de manifiesto, a través de pruebas funcionales respiratorias, la Hiperreactividad Bronquial y objetivar la reversibilidad de la obstrucción.

El concepto de obstrucción se debe a TIFFENEAU (49), que en 1.947 propuso el índice que lleva su nombre:  $FEV_1/FVC \times 100$ .

Posteriormente, GAENSLER (50) hizo también estudios en este campo. Ambos autores fueron los que popularizaron la FVC medida en el tiempo, así como los flujos espiratorios en el primer segundo.

A continuación, y a partir de la espirografía, se fue investigando para obtener parámetros más sensibles para poner de manifiesto obstrucciones que no podían ser detectadas con el  $FEV_1$ . Así LEULLEN y FOWLER (51), en 1.955, definieron el flujo máximo mesoespiratorio: MMEF o  $FEF_{25-75\%}$ . Este parámetro parece estar influenciado por los cambios en la geometría de las vías aéreas pequeñas y, por tanto, una disminución en el MMEF reflejaría una obstrucción en las vías periféricas (menores de 2 mm). Este concepto de vías periféricas se debe a las investigaciones de HOGG y col (52) en 1.968.

Cronológicamente, se siguió investigando para poder medir la influencia de estas vías periféricas. Para el estudio de estas vías se han realizado dos tipos de estudios: a) Distribución de gases dentro del pulmón y b) medidas de flujos y volúmenes.

Dentro de las pruebas que miden la distribución del gas en el pulmón tenemos:

1.- Compliance frecuencia-dependiente: En 1.956, OTIS y col (53) demostraron que la compliance dinámica era frecuencia dependiente, pero no fue relacionado este evento con la obstrucción de estas pequeñas vías. No fue hasta la década de los 60, cuando McFADDEN (54) y WOOLCOCK(55) relacionaron la compliance frecuencia-dependiente con la obstrucción de las vías periféricas. Posteriormente INGRAN (56)

llega a las mismas conclusiones haciendo, simultáneamente, lavados de nitrógeno.

La dependencia de la frecuencia en la -- compliance se debe a que las constantes de tiempo (resistencia x compliance) de las vías periféricas eran aproximadamente de 0,01 seg. Una diferencia - de cuatro veces en esta constante de tiempo, sería suficiente para que disminuyera la compliance dinámi- ca cuando se aumenta la frecuencia respiratoria, - esto indica que las regiones del pulmón se moverían en diferentes fases, de tal forma que las unidades rápidas se vaciarían en las pequeñas a través de - la ventilación colateral (53).

2.- Lavado de nitrógeno: Esta prueba tiene dos ver- tientes, una con respiración única y otra con res- piraciones múltiples.

El pionero del lavado de nitrógeno en -- respiración única fue ROELSON (56), aunque poste- riormente fue utilizado por otros (57-58). Estos - autores aseguran que la fase III representa la in- homogeneidad del vaciamiento alveolar, mientras que la fase IV representaría la parte del pulmón con menos gravedad, en casos de enfermedad, sería la - región con mayor constante de tiempo. Fue McCARTHY (59) en 1.962 quien sugirió que la fase IV estaría en relación con enfermedades de vías periféricas. Posteriormente, HYATT (60) dijo que el volumen de cierre era dependiente del flujo espiratorio, y -- que estaba relacionado con la compresión dinámica

de las vías gruesas.

El lavado de nitrógeno con respiraciones múltiples fue diseñado para poder medir volúmenes - estáticos. Esta prueba se basa en el análisis matemático de BRISCOE (61), que diferencia a los alveolos en lentos y rápidos, cualquier enfermedad obstructiva aumentaría las diferencias entre ambos compartimentos.

3.- Distribución de gas radioactivo: Los primeros estudios en este campo fueron llevados a cabo en - los años 60 y aplicaban gas radioactivo para ver la distribución en respiración única (62). Estos autores apuntaron que la distribución del gas inspirado dependerá de la ventilación y de la posible obstrucción de las vías periféricas.

Dentro de las pruebas que relacionan flujos y volúmenes tenemos:

1.- Flujos a volúmenes bajos: McFADDEN y col (63) - en 1.972 sugirieron que una disminución en el MMEF y un aumento del RV indicaría obstrucción de las -- vías periféricas, a pesar de que el resto de los -- test funcionales estuvieran dentro de la normalidad, aunque la compliance dinámica estaba descendida.

BOUHUYS (64) y FRY (65) estudiaron la relación presión-flujo a diferentes volúmenes, y construyeron las conocidas Curvas de Presión-Flujo a -- Isovolumen, esta curva les llevaron asegurar que a

volúmenes bajos, los flujos máximos eran indepen--  
dientes del esfuerzo: Esfuerzo independiente. Este  
concepto ha sido relacionado con el concepto de --  
punto de igual presión de MEAD (66) y PRIDE (67).

2.- Curvas flujo-volumen: Esta técnica fue diseña--  
da por DESPAS (68) aunque posteriormente ha sido -  
utilizada por otros (69-70), esta prueba consiste  
en comparar dos curvas flujo-volumen, la primera -  
respirando aire ambiente y la segunda, una mezcla  
de Helio y Oxígeno. Esta última es menos densa que  
la primera. Con esta técnica se localizaría el lu--  
gar de la obstrucción principalmente, si está loca--  
lizada en vías periféricas, aunque hay que tener -  
en cuenta que los pacientes asmáticos varían en --  
el lugar de la obstrucción,(71). Hay evidencias que  
indican que el lugar de la obstrucción, medida por  
esta técnica tiene un valor predictivo para la re--  
solución de un tipo de medicación broncodilatadora  
(72-73).

3.- Espirometría: En una exacerbación de asma, tan--  
to el  $FEV_1$  como el MMEF están disminuidos. Aunque  
la FVC está a veces también disminuida (74), el  $FEV_1$   
lo está en mayor proporción, de tal forma que la -  
relación  $FEV_1/FVC$  estará disminuida, este, como se  
expresó anteriormente, es específico de obstrucción  
(49-55).

4.- Peak-flow o flujo máximo: Este flujo máximo se  
rá medido bien a partir de la curva flujo-volumen  
o con un "peak-flow meter", su uso es recomendado

por unos y criticados por otros (76-79).

5.- Resistencias y Conductancias: Esta técnica fue desarrollada por DUBOIS (80) en 1.956. Refleja la fricción entre las moléculas de un gas, y entre el propio gas y las paredes de las vías aéreas por -- donde fluye este gas, se mide en cm. de H<sub>2</sub>O/l/seg. La inversa de las Raw es la Conductancia. Ya que el calibre de las vías aéreas cambia con el volu-- men pulmonar, ambas medidas deberán ser corregidas por el volumen pulmonar:

- Raw específica:  $Raw \times FRC$
- Gaw específica:  $Gaw / FRC$

La sensibilidad de ambos parámetros para detectar obstrucción de vías centrales es un hecho claro, por el contrario, para la detección de obstrucción de vías periféricas son poco sensibles, -- así MACKLEM (81) demostró que estas pequeñas vías contribuirían en escasa cantidad (menos del 20%) a las Raw totales, es por ello por lo que se han denominado a estas vías "zona silentes", es por esta razón por lo que ambas (Raw y Gaw)son poco útiles en el diagnóstico precoz de las enfermedades obs-- tructivas. Ya que las Raw están elevadas en una agu-- dización de asma (82), la disminución en las cifra de Raw tras una terapia broncodilatadora, puede -- ser considerada como un criterio válido de bronco-- dilatación (83).

Visto ya uno de los dos hechos fundamen-- tales en el asma, la broncoconstricción, vamos a --



comentar a continuación el segundo hecho: la hiperinsuflación.

WOOLCOCK y READ (84) fueron los primeros que llamaron la atención en el sentido de que en el asma agudo se produce un aumento de los volúmenes pulmonares estáticos: RV, TLC y FRC, mientras que la FVC disminuye.

El volumen residual (RV), en el asma aumenta invariablemente (85), este aumento se deberá al cierre precoz de la vía aérea, junto a este hecho, hay que añadir el factor dinámico que supone la compresión dinámica de las vías aéreas altas, durante la espiración, por aumento de la presión intratorácica.

Al igual que el RV, la TLC también aumenta, aunque no todos están de acuerdo. WOOLCOCK (84) fue el primero que describió este aumento y ya entonces se ponía en duda si las medidas eran correctas y cual o cuales eran los mecanismos fisiopatológicos que lo desencadenaban.

En 1.976, PERESS y col (86) observaron el mismo comportamiento y apuntaron tres posibles causas: 1.- Pérdida de la presión de retracción elástica pulmonar. 2.- Aumento de la presión de retracción elástica de la caja torácica. 3.- Aumento de la contracción de los músculos inspiratorios.

La FRC al igual que en los casos anterior-

res también aumentaba en el asma sintomático, la gran importancia de este volumen es porque es el volumen al que se respira a volumen circulante y por tanto el de más importancia de los tres. De todos es sabido que es a FRC, el nivel en que están en equilibrio todas las fuerzas del sistema respiratorio (pulmón y caja torácica). Las causas de este aumento se deberán:

- 1.- Disminución de la presión de retracción elástica pulmonar y aumento de la presión de retracción elástica de la caja torácica (86,87).
- 2.- Discrepancias entre el volumen de gas inspirado y el espirado (88).
- 3.- Cierre precoz de la vía aérea, de tal forma que se producirá a un volumen pulmonar mayor, esto ocasionará que aumente el RV y disminuya la FVC. Cuando el RV se aproxime a la FRC inicial no hay otra opción que insuflarse para mantener la ventilación.

Estos tres mecanismos anteriormente expuestos son procesos pasivos, por si solos no son capaces de crear y mantener esta nueva situación, es decir, tiene que haber un mecanismo activo que mantenga esta insuflación. Este mecanismo activo es:

- 4.- Persistente actividad de la musculatura inspiratoria durante la espiración (88-91).

Los pioneros de esta última teoría fueron

MARTIN y col (89) en 1.978, aunque posteriormente ha sido estudiado por otros autores (90-91). MARTIN (88-89) observaba en sus asmáticos que durante la espiración detectaba actividad de la musculatura accesoria inspiratoria. Basaban su hipótesis en medidas directas, observaban que la mayor presión pleural positiva al final de la espiración era mayor -- que la presión de relajación predicha para la caja torácica. Eso indicaría un aumento de la presión de retracción elástica de la caja torácica, que a su vez daría una pérdida de presión de retracción elástica de los pulmones. Estos hechos fisiopatológicos confirmaron los hallazgos de PERESS (86), aunque éste no llegó a encontrar una explicación a estos hechos. MARTIN (88,89), afirmaba que estos cambios se producían para prevenir al diafragma de la fatiga muscular, de tal forma, que los intercostales suplirían la acción del diafragma. Esta hipótesis estaba basada en los estudios de GODMAN y MEAD (92), que aseguraban que la inspiración a volumen circulante era llevada a cabo exclusivamente por el diafragma.

Posteriormente, en 1.981, MULLER y col -- (90,91) desmintieron esta última teoría, ya que utilizaron E.M.G. diafragmático e intercostal, estudiaron a pacientes con asma tanto inducido como espontáneo y llegan a las mismas conclusiones, pero añaden que el diafragma también permanecía acortado durante la espiración, puesto que detectaban un aumento de la presión transdiafragmática en la espiración además de actividad eléctrica.

Como vemos, el acoplamiento entre pulmón, caja torácica y abdomen juegan un papel muy importante en la mecánica respiratoria cuando se respira a volumen - circulante, es por ello por lo que en los últimos - 20 años ha cobrado gran importancia este acoplamiento así como el papel de la musculatura respiratoria y más en concreto desde la aparición en 1.973 del artículo de GOLDMAN y MEAD (92), en el que aseguraban que el único músculo inspiratorio a volumen circulante era el diafragma, aunque ya en 1.967 DUCHEN (93) afirmó que el diafragma tenía una acción inspiratoria.

Para llegar a una correcta interpretación y entendimiento del papel de la musculatura inspiratoria hay que conocer la anatomía y fisiología de dicha musculatura.

El diafragma puede ser considerado como un cilindro cubierto por una cúpula. La porción cilíndrica es la llamada zona aposicional, mientras que la cúpula corresponde al tendón central, ya que el diafragma no tiene inserciones en partes sólidas, el movimiento dependerá del movimiento abdominal y de las costillas más inferiores (94).

Cuando el diafragma se contrae, traerá como consecuencia unos hechos:

1.- Disminución de la presión intratorácica, y dependiendo si la vía aérea está abierta o no, aumentará el volumen pulmonar y descenderá

la presión alveolar.

2.- Empujará el contenido abdominal caudalmente.

3.- La caja torácica se desplazará.

Estos tres hechos se podrán llevar a cabo gracias a otras tres fuerzas:

- a) Disminución de la presión pleural.
- b) Aumento de la presión abdominal: Fuerza aposicional, ésta será mayor a mayor compliance abdominal.
- c) Fuerza insercional: Desplazará las costillas más bajas hacia fuera. (94)

Por razones anatómicas es lógico pensar - que tanto la fuerza aposicional como la insercional actuarán fundamentalmente en la parte más baja de - la caja torácica. El resultado neto de estas tres - fuerzas hará que aumente tanto el diámetro transversal como el antero-posterior, siendo el primero ma-  
yor que el segundo.

Aunque el diafragma es el músculo inspiratorio por antonomasia, no es el único como asegura-  
ba GOLDMAN (92), posteriormente se ha comprobado -- que no es el único que actúa a volumen circulante, sino que hay una serie de músculos que actúan a la vez: intercostales externos y escalenos.

Fue TAYLOR (95) el primero que demostró -

con EMG la actividad de estos músculos durante una inspiración a volumen circulante. Posteriormente, - (96) han corroborado esta hipótesis demostrando - que son agonistas del diafragma, y que contribuyen de forma activa a la inspiración a volumen circulante. Se ha demostrado experimentalmente en animales vogotomizados, que los intercostales externos, por sí solos, eran capaces de llevar a cabo la inspiración (96). La contracción de estos músculos, debido a sus inserciones, ocasionarán un aumento del diámetro transverso, que será mayor que el aumento del diámetro antero-posterior, de tal forma que producirá una rotación de la unión condro costal cuando se contrae. Esto es lo que se ha llamado acción "bucket-handle" (94).

Con respecto a los escalenos, CAMPBELL - (97) aseguraba que sólo intervendrían cuando se aumentaba la ventilación, es por ello por lo que eran denominados, junto a los intercostales, músculos accesorios. Esta hipótesis estaba basada en que no detectaban actividad eléctrica alguna durante una inspiración, para ello utilizaron electrodos de superficie.

Posteriormente, RAPER y col (98) utilizando electrodos insertados en el propio músculo, detectaron actividad eléctrica durante la inspiración tranquila. Esta actividad comenzaba junto al inicio de la inspiración, aumentando progresivamente con - el aumento de la inspiración, alcanzando el pico máximo al final de la inspiración, persistiendo dicha

actividad al inicio de la espiración (94). La contracción de los escalenos produce un aumento tanto del diámetro antero-posterior como del transversal, siendo el primero mayor que el segundo: Acción -- "pump-handle" (94). Es por todo esto, por lo que -- tanto los intercostales como los escalenos no de-- ben ser considerados como músculos accesorios, si-- no como músculos primarios (95-97-98).

El resultado final de la contracción de -- la musculatura inspiratoria (diafragma, escalenos e intercostales) es realizar un trabajo respiratorio para vencer las fuerzas elásticas y resistivas del sistema respiratorio. Así el trabajo realizado por la musculatura inspiratoria a volumen circulante y sujetos asintomáticos es consumida, fundamentalmente, en vencer las fuerzas elásticas del sistema res-- piratorio, por el contrario, el componente resisti-- vo es mínimo ya que no existe obstrucción de la vía aérea (99-101). Sin embargo, en el asma bronquial y sintomática, el trabajo de dicha musculatura se ve-- rá incrementado por un aumento tanto de la carga -- elástica como de la resistiva debido, respectivamen-- te, a la insuflación y al aumento de la resistencia de la vía aérea (99-100).

El componente elástico será siempre mayor que el resistivo. La causa es debida a que los pa-- cientes al estar insuflados respiran en una parte -- más alta y plana de la curva presión-volumen, por -- lo que tendrán que generar más fuerza para movili-- zar igual cantidad de aire, es decir, hay un descen--

so de la compliance tanto estática como dinámica, -  
(102).

McLLORY (101), demuestra que en una situa-  
ción asintomática, el componente elástico es cinco  
veces mayor que el resistivo, pero a medida que au-  
menta la obstrucción y la insuflación, ambos compo-  
nentes aumentan en igual proporción, de tal forma -  
que cuando aumenta la obstrucción en un 20%, el com-  
ponente elástico pasa a ser el 55% mientras que el  
resistivo lo es del 45%. A esta misma conclusión -  
llega MARTIN (88). La causa de que aumente en tan  
alta proporción el componente resistivo, se debe a  
que la obstrucción provocada produce un estrecha-  
miento a nivel de la glotis, que es lo que contribu-  
ye al aumento de las Raw (103).

Con respecto al trabajo espiratorio, en -  
los sujetos sanos es prácticamente despreciable ya  
que la espiración vendrá dada fundamentalmente por  
la presión de retracción elástica previamente modi-  
ficada durante la inspiración. Por el contrario en  
los pacientes con obstrucción de la vía aérea, el -  
trabajo espiratorio aumentará de forma llamativa, -  
ya que tendrá que vencer, por una parte la obstruc-  
ción de la vía aérea, y por otra, debido a la per-  
sistente actividad de la musculatura inspiratoria -  
durante la espiración, tendrá que vencer esta carga  
mecánica.

Al relacionar el trabajo espiratorio y el  
inspiratorio, MARTIN (99) y HEDSTRAM (100) demues-  
tran que el trabajo inspiratorio es cinco veces su-



perior que el espiratorio, tanto en personas sanas como en asmáticos, por lo que les lleva a la conclusión de que la inspiración es proceso activo mientras que la espiración es pasivo en personas normales, aunque en los pacientes con obstrucción de la vía aérea, como en el asma, puede llegar a ser un proceso activo.

Aunque el asma es una enfermedad que afecta fundamentalmente a las vías respiratorias, no hay que olvidar que esta obstrucción se acompaña de una insuflación, ésta va a incidir de una forma clara y evidente sobre la musculatura respiratoria cuando se respira a volumen circulante. Así a un volumen pulmonar mayor, hará que el diafragma esté acortado antes de que ocurra la inspiración (104). Esto modificará la geometría del diafragma, de tal forma que aumentará el radio, teniendo en cuenta la ley de LAPLACE:  $P = 2T/r$ , donde P, es presión, T, es tensión y r, radio. Vemos que a medida que aumenta el radio, la presión desarrollada es menor aunque no se modifica que la tensión.

Esta nueva posición hará que el diafragma actúe en una parte inadecuada la curva longitud-tensión (104), por lo que la fuerza máxima desarrollada será menor. Esto unido a la persistente actividad de la musculatura inspiratoria y al aumento de la carga elástica y resistiva a la que es sometida la musculatura inspiratoria, hace que la fuerza realizada por dicha musculatura en cada respiración, sea una fracción más alta de la fuerza máxima desarrollada por

dicha musculatura:  $P_i/P_{i \text{ max}}$  (106-107).

Esta nueva situación traera como consecuencia que la musculatura inspiratoria trabaja más y por consiguiente el consumo de Oxígeno será también mayor (90-100-105). Si esta situación se agudiza y/o se prolonga, hará que entre en una fase de insuficiencia y/o fatiga muscular (106-107), por lo que habrá que instaurar ventilación asistida.

La fatiga muscular se define como "la incapacidad para mantener o generar una presión determinada" (107). Los músculos respiratorios, al igual que el resto de la musculatura esquelética, puede desarrollar fatiga muscular, así, ROUSSOS y MACKLEM (107) demostraron la fatiga muscular, en personas normales, a los 60 minutos de estar respirando los sujetos al 40% de la presión inspiratoria máxima.

Sin embargo, los pacientes asmáticos, de larga evolución, pueden poner en marcha una serie de mecanismos de compensación para contrarrestar los efectos adversos de la obstrucción e hiperinsuflación, entre otros, podemos destacar: aumento del impulso nervioso, pérdida de sarcómeras, hipertrofia muscular, etc (108-111).

Aunque la ventilación pulmonar a volumen circulante es llevada a cabo por los músculos respiratorios de una forma inconsciente y automática, -- hay que tener en cuenta que para ello es necesario una compleja red de aferencias y eferencias. El con



trol de dicha red es llevada a cabo por el centro respiratorio. Este centro sera el encargado de:

- 1.- Mantener un patrón respiratorio rítmico.
- 2.- Adecuar el volumen minuto a las necesidades fisiológicas.
- 3.- Coordinar los movimientos de la musculatura respiratoria.

La respiración es un hecho fisiológico -- que consiste en una sucesión en la que se dan dos -- hechos fundamentales: inspiración y espiración, ambos, se dan de forma alternativa. Para que se pro-- duzca esta sucesión es necesario que las neuronas -- inspiratorias medulares se activen y posteriormente se inactiven (112-113). Así REMMERS (114) asegura -- que una vez se ha iniciado la inspiración, no es in-- fluenciada por ningún otro tipo de reflejos. En -- otras palabras, hay evidencias que indican que la -- actividad medular inspiratoria se comporta según la ley del todo-o-nada.

Una vez finalizada la inspiración, ésta -- permanece inhibida durante la espiración (113). La duración de la espiración, por el contrario, no si-- gue la ley del todo-o-nada, sino que dependerá de -- la información recibida a través de los sistemas -- aferentes por vía "feed-Back".

De una forma esquemática el ciclo respira-- torio estará formado :

- 1.- Volumen circulante:  $V_t$

- 2.- Duración de la inspiración: Tiempo inspiratorio ( $T_i$ ).
- 3.- Duración de la espiración: Tiempo espiratorio ( $T_e$ ).
- 4.- Duración del ciclo total: Tiempo total ( $T_{tot}$ )

Habitualmente el patrón respiratorio era analizado a través de estos cuatro parámetros anteriormente expuestos junto con la frecuencia respiratoria y al producto de ésta última y el  $V_t$ . Estos seis parámetros nos van a dar poca información acerca de las posibles alteraciones que pueden haber en el  $V_t$  y/o la frecuencia respiratoria, para ello se ha descompuesto la ventilación según la siguiente fórmula (115):

$$V_E = \text{Freq. Resp.} \times V_t = \frac{V_t}{T_{tot}} = \frac{V_t}{T_{tot}} \times \frac{T_i}{T_i} =$$

$$\frac{V_t}{T_i} \times \frac{T_i}{T_{tot}}$$

En donde  $V_t/T_i$  sería el flujo inspiratorio, que traducirá la excitabilidad inherente a las neuronas inspiratorias. Por consiguiente este flujo puede ser considerado como índice del estado de excitabilidad central (115), que a su vez está íntimamente relacionado con el nivel de estimulación química.

El segundo componente  $T_i/T_{tot}$ , represen-

ta que tiempo del ciclo total dura la inspiración - (115-116).

A pesar que se ha avanzado mucho en el conocimiento y estudio del centro respiratorio, las posibles opciones que tenemos en la clínica de rutina son limitadas, es por ello por lo que desde el punto de vista de simplicidad, la medida de la presión de oclusión puede, probablemente, darnos información acerca del impulso inspiratorio neuromuscu-lar.

La presión generada por los músculos ins-piratorios contra una vía ocluida al final de la espiración ha ido ganando aceptación en los registros utilizados en los laboratorios de función pulmonar de forma rutinaria (117-120). Básicamente, consiste en la medida de la presión generada, en la boca, en los primeros 100 milisegundos de una inspiración -- realizada con la vía aérea ocluida a FRC. La gran ventaja de esta medida es que es independiente de la voluntad y de la mecánica pulmonar. Aunque la --  $P_{01}$  refleja el impulso inspiratorio, hay que tener en cuenta que esta medida puede estar influenciada por el volumen pulmonar, geometría del sistema res-piratorio (121). Así a volúmenes pulmonares altos, los músculos inspiratorios estarán acortados antes de la contracción, y según la ley de LAPLACE, a ma-yor radio, menor presión a igualdad de tensión. Además de los dos puntos anteriormente expuestos, para la correcta interpretación de la  $P_{01}$  hay que tener presente otra serie de hechos:

- Gran variabilidad.
- Debe de realizarse a FRC y con la musculatura espiratoria en reposo.
- En algunos pacientes la  $P_{O_2}$  está infravalorada por problemas en la transmisión de presión intratorácica debido a un aumento de las  $R_{aw}$  (122).

P L A N T E A M I E N T O   D E L   P R O B L E M A

Clásicamente, el asma bronquial ha sido y es considerada una enfermedad obstructiva, y esta obstrucción se ha objetivado en la espiración. La razón parece clara: el asma bronquial se caracteriza por un estrechamiento difuso de las vías aéreas, estas vías disminuyen su calibre en la espiración y, por tanto, la dificultad será mayor en el componente espiratorio. Este concepto clásico - se ve mediatizado en el sentido de olvidar que la inspiración es un proceso activo, que requiera la contracción de los músculos inspiratorios; sin embargo la espiración es pasiva. La propia presión - de retracción elástica, previamente alterada en la inspiración, es la que hace volver al pulmón a su posición de reposo sin requerir gasto energético - alguno.

La objetivación del trabajo inspiratorio, contracción muscular y coste metabólico de la ventilación en los enfermos con asma bronquial se realiza, en su mayor parte, en la fase inspiratoria. Por este motivo la repercusión de la obstrucción - sobre la inspiración es el objetivo de este trabajo.



M A T E R I A L Y M E T O D O L O G I A

Se han estudiado un total de 25 pacientes voluntarios. A todos se les ha realizado historia - clínica así como una exploración física. Todos fueron diagnosticados de Asma Bronquial por criterios clínicos, inmunológicos y funcionales (123).

A todos los pacientes se le realizaba una exploración funcional que incluía: Capacidad Vital Forzada (FVC); Volumen Espirado en el primer segundo ( $FEV_1$ ); Índice de Tiffeneau ( $FEV_1/FVC$ ); Flujo al 25-75% de la FVC (MMEF) y Capacidad Inspiratoria (CI).

Las espirografías fueron realizadas en un espirógrafo de campana Volumograph-Mihjhardt de nueve litros, previamente calibrado con una jeringa de cinco litros. Se exigieron al menos tres curvas reproductibles, eligiendo la mejor de ellas. Todos los volúmenes fueron corregidos a condiciones B.T. P.S. Las tablas de normalidad utilizadas fueron las de KAMBUROFF y WOITOWITZ (124).

A continuación se determinaba la Resistencia de la vía aérea (Raw), así como la Capacidad Residual Funcional (FRC) en un pletismógrafo corporal Jaeger de volumen constante (920 l.).

Las Raw se determinaron a una frecuencia respiratoria constante de 96 ciclos minutos estandarizada por metrónomo. Se exigieron un mínimo de 10 curvas reproductibles, tomando la media de todas ellas. Las Raw que medimos fueron inspiratorias y a un flujo de 0,5 litros/segundo. Se expresan en cm.

H<sub>2</sub>O litro/segundo. Nuestro límite de normalidad es hasta 2 cm. de H<sub>2</sub>O/litro/segundo.

La FRC fue calculada por el método de interrupción. Una vez calculada la FRC, obtuvimos, a partir de ésta: Capacidad Pulmonar Total (TLC), suma de FRC más CI; Volumen residual (RV), TLC menos la FVC. Todos estos volúmenes fueron expresados en centímetros cúbicos. Las tablas de normalidad utilizadas fueron las GOLDMAN y BECKLAKE (125).

Los flujos eran medidos con un neumotacógrafo tipo Fleish con una linealidad de 0,11 a 15 l/seg. La resistencia del neumotacógrafo era de - 3,6 mmHg/lseg.. Los transductores de presión (PT y PB) tenían una reproductibilidad de 1 y un rango de frecuencia de hasta 70 Hz.. Los captadores de presión eran tipo membrana inductiva y de presión diferencial.

Seguidamente, practicábamos a nuestros - pacientes una curva Flujo-Volumen (F-V) utilizando la técnica citada. Utilizamos un sistema de inscripción X-Y; el registro en el eje Y estaba limitado a una máxima amplitud de 4 cms. en la mayor parte de los casos, con lo que la respuesta era óptima y -- siempre evitando la distorsión de las curvas debida a la respuesta del inscriptor. Los pacientes - eran instruidos para respirar a volumen circulante y seguidamente realizaban una inspiración forzada - hasta TLC, a continuación realizaban una espiración forzada hasta RV. De esta curva medimos tanto el --

Flujo máximo Inspiratorio (F.M.I.) como el Flujo máximo Espiratorio (F.M.E). Ambos flujos los expresamos en l/seg.

A continuación se determinó la fuerza muscular respiratoria midiendo las presiones musculares máximas inspiratorias tanto a FRC como a RV. Posteriormente, las presiones máximas espiratorias a TLC. Todas las presiones eran medidas en la boca, sin flujo, es decir, en condiciones isométricas. Se exigían al menos tres trazados reproducibles a cada nivel pulmonar, permitíamos una variación máxima entre ellas del 5%. Para evitar el posible cierre de glottis, exigimos que mantuvieran las presiones generadas durante 3 seg. Estas presiones las expresamos en cm. de H<sub>2</sub>O.

Seguidamente se conectaban a los pacientes a un circuito dividido en línea inspiratoria y espiratoria por una válvula de doble vía. La vía inspiratoria estaba conectada al P.B. antes citado en el que habíamos intercalado una válvula de oclusión accionada eléctricamente por el operador para el registro de la presión boca en los primeros 100 miliseg. de la inspiración tras la oclusión de la vía aérea: P<sub>01</sub> (117). Lo expresamos en cm. de H<sub>2</sub>O. La vía espiratoria estaba libre a la atmósfera.

A cada una de ellos se les practicó una gasometria arterial, la muestra se extrajo de la arteria humeral. De dicha muestra se analizó: Presión arterial de Oxígeno (PaO<sub>2</sub>), Presión parcial de CO<sub>2</sub>-

( $\text{PaCO}_2$ ). Se utilizaron simultaneamente dos analizadores de gases: CORNING 168 y AVL 945. Ambos eran de medida directa, se exigía una buena concordancia entre ambos resultados.

A continuación se realizó el estudio de elasticidad pulmonar siguiendo la técnica de MILIC-EMILI (126). A través de un orificio nasal, previamente anestesiado con tetracaína, introducimos un catéter de 78 cms. de largo y 2 mm. de sección, hasta el tercio inferior del esófago. Al final del catéter había un balón de goma de 12 cm. de largo. Una vez introducido este catéter procedíamos al estudio de elasticidad pulmonar midiendo las Compliance Estática (c. st) y Dinámica (C. dyn).

La C.st se midió en el inscriptor X-Y anteriormente expuesto. En el eje X representamos Presión Transpulmonar, en el eje Y volumen. Se instaba a los pacientes a respirar hasta TLC y seguidamente espiraban hasta RV, de tal forma que el flujo en la boca era casi 0. Exigimos tres curvas reproductibles. A partir de la curva P-V obtuvimos los siguientes parámetros: Presión Máxima Inspiratoria (P.M.I.); Compliance estática a nivel de FRC; volumen/presión, lo expresamos en l/cm. de  $\text{H}_2\text{O}$ ; Compliance Específica:  $\text{C}_{st}/\text{FRC}$ ; Compliance total:  $\text{TLC}$  en l/P.M.I; Coeficiente de Retracción Elástica (CRE):  $\text{P.M.I}/\text{TLC}$ . Nuestros límites de normalidad son:

- Compliance Estática: 0,19 ( $\pm$  0,073)
- Compliance Específica: 0,063 ( $\pm$  0,027)

- Compliance total: 0,23 ( $\pm$  0,054)
- P.M.I.: 23,7 ( $\pm$  4,6)
- Coeficiente de Retracción Elástica: 4,3 ( $\pm$  1)

La Compliance Dinámica (C.dyn) se midió a partir del registro de dos canales (presión pleural y volumen). Se registró a nivel volumen circulante y a la frecuencia respiratoria que tenía cada paciente de forma espontánea. Las medimos igualmente como cambio de volumen/ de presión pleural. La expresamos en l/cm. de H<sub>2</sub>O.

Seguidamente, realizamos la determinación del trabajo de la musculatura respiratoria, en sus dos componentes: elástico y resistivo. Se utilizó un inscriptor X-Y. Para su cálculo se utilizó la técnica de HEDSTRAND (100). A partir de este registro gráfico obtuvimos los siguientes tipos de trabajo:

- Trabajo Inspiratorio total (Resistivo elástico).
- Trabajo inspiratorio elástico.
- Trabajo inspiratorio resistivo.
- Trabajo espiratorio.
- Trabajo resistivo (inspiratorio espiratorio).

Todos estos tipos de trabajos se determinarán a volumen circulante. Lo expresamos en Kpm/l.

Con el catéter introducido, determinamos -- las Presiones Pleurales máximas inspiratorias a nivel de FRC y RV así como las Presiones Pleurales máximas

espiratorias a TLC. La técnica empleada fue la misma que la descrita para las presiones en boca.

Seguidamente, conectábamos a los pacientes a través de la válvula de doble vía mencionada anteriormente. La parte inspiratoria estaba conectada al neumotacógrafo, la espiratoria estaba libre. En un inscriptor de dos canales registrábamos simultáneamente volumen y presión pleural. Una vez conectado a este circuito, no registramos para obviar los posibles artefactos propios de la acomodación de los sujetos a la boquilla.

Transcurridos cinco minutos, comenzábamos a registrar durante diez minutos. Del trazado registrado medimos uno a uno cada ciclo respiratorio e hicimos la media de todas ellas. Los parámetros estudiados fueron: Volumen circulante ( $V_t$ ); Frecuencia Respiratoria (FR); Volumen minuto ( $V_E$ ); tiempo inspiratorio ( $T_i$ ); tiempo espiratorio ( $T_e$ ); tiempo total ( $T_{tot}$ ); cambio de presión pleural a  $V_t$  ( $P_{med}$ ); P. Pleural positiva y P. pleural negativa. Estas dos últimas fueron medidas con respecto a la línea cero.

A partir de estos datos se calcularon los parámetros del ciclo respiratorio en sus componentes de flujo medio inspiratorio ( $V_t/T_i$ ) y proporción entre tiempo inspiratorio con respecto al tiempo total ( $T_i/T_t$ ) según la descomposición de la ventilación en sus componentes de "driving" y "timing" respectivamente (115).

$$V_E = \frac{V_t}{T_i} \times \frac{T_i}{T_t}$$

También a partir de los datos anteriores determinamos el porcentaje de fuerza muscular utilizada en la inspiración a FRC como la relación entre la P. med/max. a FRC x 100.

Otro parámetro estudiado fue el índice - Tensión Tiempo de BELLAMARE y GRASSINO (142).

$$I.T.T. = \frac{P. \text{ med}}{P. \text{ máx}} \times \frac{T_i}{T.tot}$$

Una vez analizadas todas estas pruebas, - dividimos a nuestros pacientes en 2 grupos:

- Grupo A: Aquellos pacientes que tenían el índice de TIFFENEAU < 70%
- Grupo B: Aquellos pacientes que tenían el índice de TIFFENEAU > 70%.

A los pacientes del grupo A, es decir, -- con obstrucción de la vía aérea, les administramos dos nebulizaciones de Salbutamol (200 microgramos). Transcurridos 15 minutos tras la administración del broncodilatador, volvimos a repetir todas las exploraciones que les habíamos realizado de forma basal.

A los pacientes del grupo B, es decir, -- sin obstrucción de la vía aérea, les realizamos un test de provocación bronquial inespecífico con Carbachol. Hemos utilizado esta sustancia ya que se ha demostrado su eficacia para los tests de provocación sin presentar efectos indeseables.



La metodología empleada fue la siguiente: Utilizamos un nebulizador tipo HUDSON de plástico, en su interior se introducía la sustancia a inhalar. En la parte inferior del nebulizador existía un orificio por el que se conectaba a través de una sonda de plástico, a una toma de oxígeno centralizada. En dicha toma colocamos un medidor de flujo que lo utilizamos a 8 l/min. En la parte superior del nebulizador había otro orificio para poderse adaptar la boquilla por la que inhalaba el paciente. En la parte central de la sonda de plástico, intercalamos una conexión en T.. Una vez introducido el Carbachol en el interior del nebulizador, el paciente tapaba con su dedo pulgar y sincrónicamente realizaba una inspiración forzada para inhalar las partículas micronizadas. Esta operación se repetía cada 2 ó 3 respiraciones hasta que se agotaba el Carbachol que habíamos introducido en el interior del nebulizador. La secuencia de dosis administrada fue la siguiente: en primer lugar introducíamos 1 c.c. de suero fisiológico, una vez inhalado este diluyente, le hacíamos una espirografía para comprobar si había habido o no un descenso del  $FEV_1$ . A continuación introducíamos dosis crecientes de Carbachol, comenzábamos con 125 microgr., una vez inhalado se repetía la espirografía; si no había descenso de  $FEV_1$  aumentábamos la dosis: 250, 500, 750, 1.000, 1.250, 1.500 microgr. Si llegábamos a la dosis acumulativa de 2.000 microgr. y no obteníamos descenso de al menos un 20% del  $FEV_1$  con respecto a la basal, considerábamos el test como negativo. Si por el contrario tras la administración del Carbachol había -

un descenso de al menos un 20% del FEV<sub>1</sub>, lo considerábamos como positivo y volvíamos a repetir todas las pruebas que les habíamos realizado de forma basal.

Una vez que habíamos realizado todas las pruebas tras el test de broncoconstricción, se les administraba dos nebulizaciones con Salbutamol para evitar posibles efectos indeseables tales como efectos secundarios.

Todas las pruebas fueron realizadas tanto de forma basal como tras Salbutamol o Carbachol por la mañana, en posición sentada y por los mismos exploradores.

Todos los pacientes habían suspendido todo tipo de medicación broncodilatadora (Beta-miméticos o teofilinas) al menos 12 horas antes del inicio de la realización de las pruebas.

Para el estudio estadístico de los datos utilizamos la t de Student para muestras pareadas y no pareadas, considerando como significativa una  $p < 0,05$ . Utilizamos también el coeficiente de correlación de Pearson (r).

R E S U L T A D O S

Tras el análisis y el estudio estadístico de los datos de ambos grupos, hemos obtenido los siguientes resultados:

En la tabla I y II están reflejados los datos antropométricos de cada uno de los pacientes del grupo A y B, así como las cifras basales, en valores absolutos, de los datos espirográficos y ple-tismográficos. Las cifras que se expresan entre paréntesis representan el tanto por ciento del teórico.

El grupo A incluía un total de 19 pacientes, de los que 11 eran mujeres y 9 hombres. Sus edades estaban comprendidas entre los 63 y 21 años.

En cuanto a la FVC, ocho pacientes no la mantenían (menos de 80%), siendo el paciente número 12 el que la tenía más baja.

Con respecto al  $FEV_1$ , sólo cinco pacientes tenían sus cifras dentro de la normalidad (mayor del 70%), el resto, 14, estaban por debajo del límite de la normalidad.

En el índice de Tiffeneau podemos apreciar que todos los pacientes, excepto el número 8 tenían una cifra inferior al 70%. Este paciente número 8 fue incluido en este grupo ya que en anteriores ocasiones, al ser revisado en nuestro laboratorio, tenía cifras de más del 95%. El paciente con la vía aérea más obstruida era el número 6 con un 36% de  $FEV_1$ .

PESO	SEXO	TALLA	EDAD	FVC	FEV <sub>1</sub>	FEV <sub>1</sub> %	MMEF	CI	FRC	RV	TLC	Raw	
70	H	1.53	46	1.63 (69)	0,87 (47)	53	0,35 (15)	1.47	4.35 (179)	4.18 (290)	5.81 (134)	9,6	1
73	M	1.70	51	2,83 (67)	1,02 (31)	36	0,32 (9)	1.83 (71)	5,10 (146)	4,11 (204)	6,95 (114)	4,85	2
66	H	1.64	63	2,79 (78)	1,41 (71)	51	0,55 (21)	2,28 (103)	5,75 (178)	5,26 (263)	8,03 (147)	5,3	3
79	H	1.65	53	3,05 (79)	1,09 (35)	35	0,26 (8)	2,58 (109)	5,70 (176)	5,23 (280)	8,28 (148)	4,9	4
65	H	1.82	21	4,30 (75)	2,12 (41)	49	0,76 (12)	2,50 (70)	7,50 (187)	5,64 (187)	9,95 (133)	2,1	5
75	H	1.70	54	4,36 (102)	1,58 (48)	36	0,4 (13)	2,97 (116)	5,4 (155)	4,03 (200)	8,39 (138)	3,0	6
72	M	1.52	49	2,83 (105)	1,52 (71)	53	0,54 (25)	2,34 (143)	3,2 (145)	2,7 (208)	5,54 (145)	4,45	7
67	M	1.46	50	1,52 (62)	1,25 (62)	82	1,52 (63)	1,47 (94)	2,12 (108)	2,06 (166)	3,59 (102)	6,1	8
85	H	1.57	59	2,07 (65)	0,98 (40)	47	0,35 (14)	1,41 (79)	4,7 (172)	4,04 (228)	6,11 (135)	4,95	9
65	M	1.56	45	3,1 (105)	1,47 (61)	47	0,45 (16)	2,26 (125)	4,1 (168)	3,25 (226)	6,36 (150)	4,7	10
74	M	1.55	31	3,7 (115)	2,23 (81)	60	1,19 (38)	2,61 (120)	3,05 (125)	1,96 (153)	5,66 (128)	2,6	11
70	M	1.52	51	1,25 (47)	0,65 (31)	52	0,27 (11)	1,3 (72)	4,4 (181)	4,45 (309)	5,7 (134)	12,5	12
83	H	1.61	52	2,34 (64)	1,52 (53)	65	0,66 (22)	2,23 (104)	5,25 (176)	5,14 (299)	7,48 (146)	2,65	13
81	M	1.64	51	4,14 (130)	2,94 (116)	70	1,88 (69)	3,1 (146)	3,79 (130)	2,75 (162)	6,86 (137)	1,62	14
48	H	1.55	28	3,16 (82)	1,63 (48)	52	0,66 (16)	2,67 (93)	4,75 (174)	3,66 (281)	6,82 (138)	4,75	15
72	H	1.57	51	2,56 (75)	1,17 (42)	46	0,34 (12)	1,93 (100)	4,25 (156)	3,62 (225)	6,18 (133)	4,29	16
76	M	1.55	60	2,18 (83)	1,41 (72)	65	0,7 (31)	1,96 (115)	3,4 (138)	3,18 (209)	5,66 (137)	4,15	17
68	H	1.62	40	3,16 (78)	2,26 (67)	70	1,5 (40)	2,77 (110)	2,56 (122)	2,17 (126)	5,33 (93)	2,2	18
59	H	1.70	30	5,12 (104)	2,5 (55)	49	1,02 (21)	3,32 (115)	6,10 (175)	4,3 (250)	9,42 (148)	5,1	19

TABLA I. Datos antropométricos y parámetros espirográficos y pletismo gráficos obtenidos de forma basal en el grupo A.  
Los datos entre paréntesis representan el % del teórico.

En el grupo B (tabla II), están reflejados igualmente los valores antropométricos y cifras basales de los registros espirográficos y pletismográficos. En este grupo hay un total de 6 pacientes, de los que cinco son mujeres y un solo varón. El rango de edad es de 25 y 45 años.

Todos los pacientes mantenían su FVC, llegando incluso el paciente número 1, a tener un 113% del teórico, por el contrario, el número 3 mantenía sólo el 85%.

El comportamiento del  $FEV_1$ , fue prácticamente el mismo que la FVC, sólo el paciente número 3 tenía su cifra en el límite inferior de la normalidad (71%).

Ningún paciente del grupo B tenía obstrucción manifiesta de la vía aérea según el índice de Tiffeneau, ya que todos los pacientes tenían su cifra superior al 70%, aunque como dijimos anteriormente, el número 3 estaba en el límite.

Con respecto al MMEF, dos pacientes (nº 2 y nº 3) tenían sus cifras por debajo de la normalidad, es decir, esto hablaría en favor de una obstrucción residual de las vías aéreas menores de dos milímetros. El resto de los pacientes estaban dentro de la normalidad.

En cuanto a la CI prácticamente todos tenían sus cifras dentro del rango normal.

PESO	SEXO	TALLA	EDAD	FVC	FEV <sub>1</sub>	FEV <sub>1</sub> %	MMEF	CI	FRC	RV	TLC	Raw	
76	H	1.88	25	5,83 (113)	4,46 (84)	76	4.2 (70)	3,37 (95)	6,60 (155)	4,14 (191)	9.97 (95)	0,93	1
61	M	1.48	42	2.56 (95)	1,9 (85)	74	1,45 (55)	1,96 (113)	1,97 (89)	1.37 (112)	3.93 (100)	3,45	2
63	M	1.49	34	2,47 (85)	1,74 (71)	71	0,93 (32)	1,88 (122)	2,15 (97)	1.55 (112)	4.03 (108)	2,00	3
71	M	1.57	38	3.81 (121)	2,88 (112)	75	2,4 (81)	2,94 (154)	2.4 (99)	1.52 (112)	5.34 (123)	2,1	4
64	M	1,57	45	3,48 (116)	2,55 (104)	73	2,05 (74)	2,34 (121)	4,1 (151)	2,95 (183)	6.44 (138)	1,5	5
70	M	1.51	45	3,05 (111)	2,39 (106)	78	2,1 (79)	2,5 (153)	2,68 (122)	2,13 (164)	5.18 (135)	2,5	6

TABLA II. Datos antropométricos , parámetros espirográficos y ple-  
tismográficos obtenidos de forma basa en el grupo B.  
Los datos entre paréntesis representan el % del teórico.

El comportamiento del MMEF de este grupo fue homogéneo, ya que todos los pacientes tenían su MMEF por debajo del límite de la normalidad (70%), siendo el número 4 el que tenía la cifra más baja (8%).

En cuanto a los volúmenes pulmonares ple-tismográficos, el comportamiento ha sido, relativamente, homogéneo. Así la FRC estaba aumentada en todos los pacientes, siendo el que estaba más hiperin-suflado el paciente número 7, mientras que el número 8 prácticamente estaba dentro del límite de la normalidad.

EL RV fue aún más homogéneo si cabe, ya que todos los pacientes tenían dicho volumen superior al 126% de su teórico, llegando incluso al 299% el paciente número 13.

La TLC estaba aumentada en 17 de los 19 pacientes, sólo el número 8 estaba dentro de la normalidad, mientras que el número 18 estaba por debajo del 100%, a pesar de esta cifra puede ser considerado dentro de la normalidad.

Las Raw inspiratorias estaban, en general, aumentadas en la mayoría de los pacientes. En nuestro laboratorio las cifras de normalidad son de  $2 \pm 0,6$  cms/H<sub>2</sub>O/l/seg., por tanto, 14 de nuestros pacientes las tenían aumentadas, siendo el que las tenía más altas el número 12 con 12,5 cms H<sub>2</sub>O/l/seg. El resto de los pacientes (5) estaban dentro de la normalidad.



Con respecto a los volúmenes pletismográficos de este grupo B, podemos comprobar que el comportamiento no ha sido homogéneo, existiendo una -- gran variabilidad entre los individuos. Así, la FRC, estaba aumentada en los pacientes 1, 5 y 6, mientras que los tres restantes eran normales. En lo que respecta al RV sólo los pacientes 2 y 3 tenían su valor dentro del rango normal. Por el contrario, en los -- cuatro restantes, estaba elevado.

Igualmente, la TLC estaba conservada en -- los pacientes 1, 2 y 3, mientras que en el 4, 5 y 6 estaba aumentada.

En la tabla III están expuestos los datos antropométricos de los dos grupos, así como la media, desviación standar y rango de cada uno de los parámetros de ambos grupos, básalmente. Todas las cifras expresan el valor absoluto.

Comparativamente, vemos que el grupo B -- tiene mayor peso que el A, y también es más joven. Ambas diferencias no eran significativas estadísticamente.

Sí lo fueron, por el contrario, significativa el resto de los parámetros expuestos en dicha tabla, con la excepción de la IC y TLC. Así, tenemos que tanto la FVC,  $FEV_1$ ,  $FEV_1\%$  y MMEF del grupo B -- son mayores que los mismos valores en el grupo A. -- Por el contrario, la FRC y RV eran superiores en el grupo A, por tanto, este grupo estará mucho más insuflado que el grupo B.

Al igual que el  $FEV_1\%$ , las Raw del grupo A eran mayores a las del grupo B. Ambos parámetros nos hablarían en favor de que el grupo A partía con una mayor obstrucción que el grupo B.

En la tabla IV están expuestos los valores basales de ambos grupos, pero no de forma absoluta, sino como porcentaje del teórico. La FVC del grupo A, aunque tiene la media del grupo dentro del rango de normalidad, es estadísticamente inferior a la misma cifra del grupo B ( $P < 0,05$ ). Igual comportamiento fue el que obtuvimos en el  $FEV_1$ , con la --

GRUPO A

	PESO	EDAD	TALLA	FVC	FEV1	FEV1%	MMEF	CI	FRC	RV	TLC	Raw
Media	70,95	46,58	1,60	2,95	1,56	53,6	0,73	2,23	4,29	3,77	6,75	4,73
S.D.	8,68	11,52	8,58	1,03	0,60	12,3	0,48	0,58	1,61	1,11	1,55	2,60
V. máx.	85	63	1,82	4,36	2,94	82	1,88	3,32	7,5	5,64	9,95	12,5
V.min.	48	21	1,46	1,25	0,87	35	0,26	1,3	2,12	1,96	3,59	1,62

GRUPO B

Media	68,00	38	1,58	3,53	2,66	74,3	2,19	2,33	3,3	2,28	5,81	2,08
S.D.	6,00	8	1,5	1,23	0,98	2,4	1,12	0,38	1,78	1,08	2,22	0,85
V. máx	76	45	1,88	5,83	4,46	78	4,2	3,37	6,6	4,14	9,97	3,45
V. min	61	25	1,48	2,47	1,74	70	0,93	1,8	1,97	1,37	3,93	0,93

TABLA III . Media, desviación estandard y rango de los valores absolutos de los grupos A y B.

salvedad de que la media del grupo A era inferior a los límites de normalidad. Igualmente era inferior a la media del grupo B que si estaba en los límites normales, esta diferencia entre ambas, también alcanzó la significación estadística. Sin embargo, no la alcanzó los valores de CI de ambos grupos, ya que eran prácticamente iguales.

Con respecto al MMEF, comprobamos que ambas cifras están por debajo de la normalidad, siendo las del grupo A inferior a las del B.

Las cifras de porcentaje del teórico de volúmenes plestimográficos estaban aumentadas en ambos grupos, aunque en el grupo A estaban aún más insuflado. Así, el RV del A era un 224,5% frente al 145,6% del B. Igualmente, la FRC del A era 155% -- frente al 118% del B. Por contra, la TLC de ambos grupos eran prácticamente iguales.

GRUPO A

	F.V.C.	F.E.V.l	C.I.	M.M.E.F	F,R.C.	R.V.	T.L.C.
Media	83,42	56,52	103,26	24,05	155,26	224,52	133,68
S.D.	20,60	20,14	22,71	16,96	27,98	51,54	14,99
V. máx.	130,00	116,00	146	69	187	309	150
V. mín.	47	31	70	8	108	126	93

GRUPO B

Media	106,83	93,66	126,33	65,16	118,83	145,66	122,0
S.D.	12,62	14,29	31,3	17,06	26,18	34,6	13,79
V. máx.	121	116	154	81	155	191	138
V. mín.	85	71	95	32	89	112	100

TABLA IV. Media, desviación estandar y rango de los valores de % del teórico de los grupos A y B.

Una vez analizados los resultados de ambos grupos, de forma basal, vamos a ver a continuación el comportamiento de dichos grupos una vez administrado el broncodilatador (grupo A) o el Carbachol (grupo B).

En primer lugar vamos a comentar las modificaciones que han existido en los datos espirográficos.

Primeramente vamos a analizar el grupo A (tabla V, figuras 1 y 2).

La FVC tras el broncodilatador experimenta un aumento significativo ( $P < 0,01$ ) y pasa a ser de 3.442 ( $\pm 986$  c.c.), es decir, tiene un aumento medio del 16%, aunque hubo casos, como el número 1, que aumentó un 110%, por contra, el número 10 no se modificó.

El  $FEV_1$  partiendo de 1.563 l/seg. ( $\pm 601$  - c.c.) aumenta en un 28%, pasando a ser 2.001 ( $\pm 638$ ), alcanzando significación estadística ( $P < 0,01$ ). Aunque hubo una mejoría media del 28%, los pacientes 1 y 2 llegaron a mejorar un 168 y un 73% respectivamente. También hubo casos como el nº19 que sólo mejoró un 4%.

En donde no hubo cambios significativos fue en el  $FEV_1\%$ , que partiendo de una cifra basal del 53,68%, pasó al 58,63%. Existiendo una gran variabilidad entre los individuos de este grupo.

El parámetro que más se modificó en este grupo fue el MMEF, que partiendo de un valor medio de 0,73 l/s. pasó a ser 1,14 ( $\pm$  0,74) alcanzando la significación estadística. Esta modificación supone un aumento medio del 56% con un rango de 3 y 325%.

En el grupo B (tabla V, figuras 3 y 4), - el comportamiento de los parámetros espirográficos fue el inverso del habido en el A.

Así la FVC, partiendo de una media de grupo de 3.538 c.c. ( $\pm$  1.237) pasó a ser 3.179 c.c. - ( $\pm$ 1.213) que supuso un descenso medio del 10% ( $P < 0,050$ ).

Igualmente el FEV<sub>1</sub> descendió de forma significativa ( $P < 0,025$ ) pasando de 2.671 a 1.957 c.c., esta disminución supuso un descenso medio del 26% con un rango de 20 y 36%.

El FEV<sub>1</sub>% al igual que ocurrió en el grupo A, tampoco alcanzó la significación estadística a pesar de que pasara de 74,3 a 62,66%. En este grupo existían también grandes diferencias interindividuales.

También en este grupo, fue el MMEF el parámetro que más se modificó pasando de 2,19 a 1,26, este descenso fue significativo ( $P < 0,05$ ) y supuso una caída media del 42%.

En cuanto a la CI a pesar de que sólo disminuyó en un 5% fue significativo este cambio ( $P < 0,01$ ) pasando de 2.336 a 2.211 c.c.



	G R U P O A		G R U P O B	
	BASAL	T.B.D.	BASAL	T.P.P.
F.V.C. (cc)	2.954 (1.033)	3.442 (986)	3.538 (1.237)	3.179 (1.213)
	p<0,01		p<0,05	
F.E.V. <sub>1</sub> (cc/seg)	1.563 (601)	2.001 (638)	2.661 (981)	1.957 (580)
	p<0,01		p<0,025	
F.E.V. <sub>1</sub> %	56,68 (12,30)	58,63 (12,65)	74,33 (2,49)	62,66 (8,63)
	N.S.		N.S.	
M.M.E.F. (l/seg)	0,73 (0,48)	1,14 (0,74)	2,19 (1,12)	1,26 (0,70)
	p<0,01		p<0,05	
C.I. (cc)	2.235 (586)	2.704 (653)	2.336 (387)	2.211 (573)
	p<0,01		p<0,01	

TABLA V. Datos espirográficos del grupo A y B.



En la tabla VI y figura 5 están expuestos los datos de los volúmenes pletismográficos de los grupos A y B. Nos encontramos que la cifra basal de la FRC del grupo A es sensiblemente superior a la basal del grupo B. Una vez administrado el Salbutamol, existe un descenso muy significativo ( $P < 0,001$ ), pasando de 4.290 ( $\pm 1.619$ ) a 3.894 ( $\pm 1.120$ ), esta caída supuso un descenso medio del 10%, aunque un caso llegó a descender un 33% (paciente nº 1), por el contrario, hubo un caso (nº 18) que aumentó 40 c.c., aunque esta pequeña variación puede ser considerada dentro de la desviación standard que tiene por sí esta prueba.

El RV también descendió en 18 de los 19 pacientes del grupo A. Sin embargo, la paciente nº 8 no descendió su RV, pasó de 2.065 a 2.080 c.c., es decir, aumentó 15 c.c.. Este número igualmente, puede ser considerado como dentro de los límites de la desviación estandar de la prueba. A pesar de este único caso, existió una disminución significativa ( $P < 0,001$ ) llegando incluso a disminuir el paciente nº 1 un 45%, aunque el descenso medio del grupo fue del 16%.

Con respecto a la TLC del grupo A, de forma basal, nos encontramos que están más hiperinsuflados que los pacientes del grupo B. Partiendo de una cifra de 6.750 c.c., descendió una media del 2%, que no fue significativa. Aunque de forma general descendió la TLC, diremos que 9 pacientes disminuyeron su TLC; 4 la mantuvieron y el resto, 6,

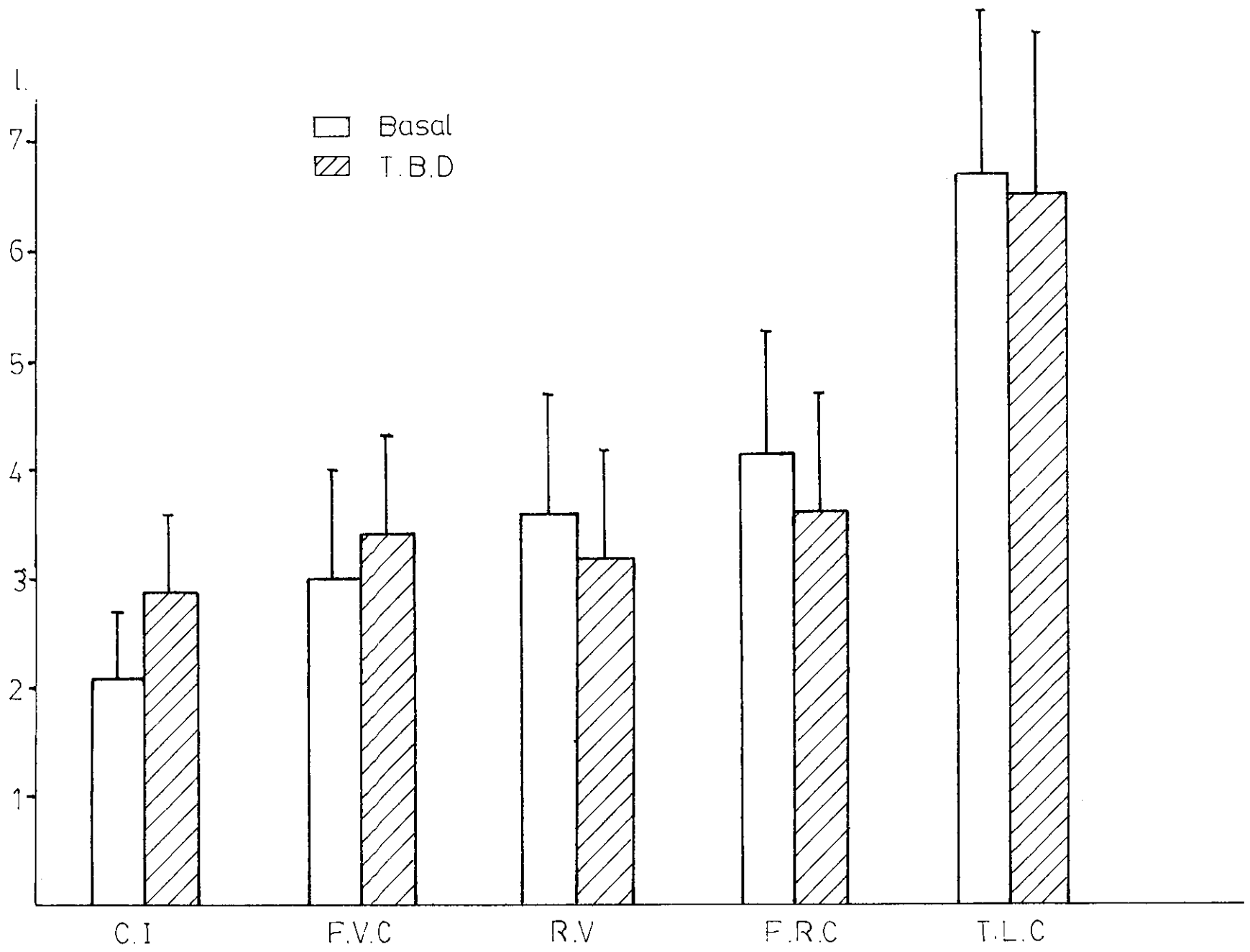
no se le modificaron.

En lo que respecta al grupo B (tabla VI, figura 3 y 6), tras el test de provocación, aunque aumentaron los pacientes tanto la FRC como el RV, estos aumentos no fueron significativos. Así la FRC sólo aumentó un 2% (60 c.c.) y el RV un 4% (97 c.c.). Igualmente la TLC no se modificó prácticamente, ya que disminuyó un 4% al que corresponde sólo 256 c.c.

	<u>GRUPO A</u>		<u>GRUPO B</u>	
	BASAL	T.B.D.	EASAL	T.P.P
F.R.C. (cc)	4.290 (1.619)	3.894 (1.129)	3.303 (1.784)	3.363 (1.356)
	P<0,001		N.S.	
R.V. (cc)	3.779 (1.117)	3.172 (1.129)	2.281 (1.085)	2.378 (.674)
	P<0,001		N.S.	
T.L.C. (cc)	6.750 (1.551)	6.611 (1.456)	5.812 (2.225)	5.556 (1.830)
	N.S.		N.S.	

TABLA VI . Volúmenes pletismográficos.

FIGURA 1. Volúmenes espirográficos y pletismográficos del grupo A.



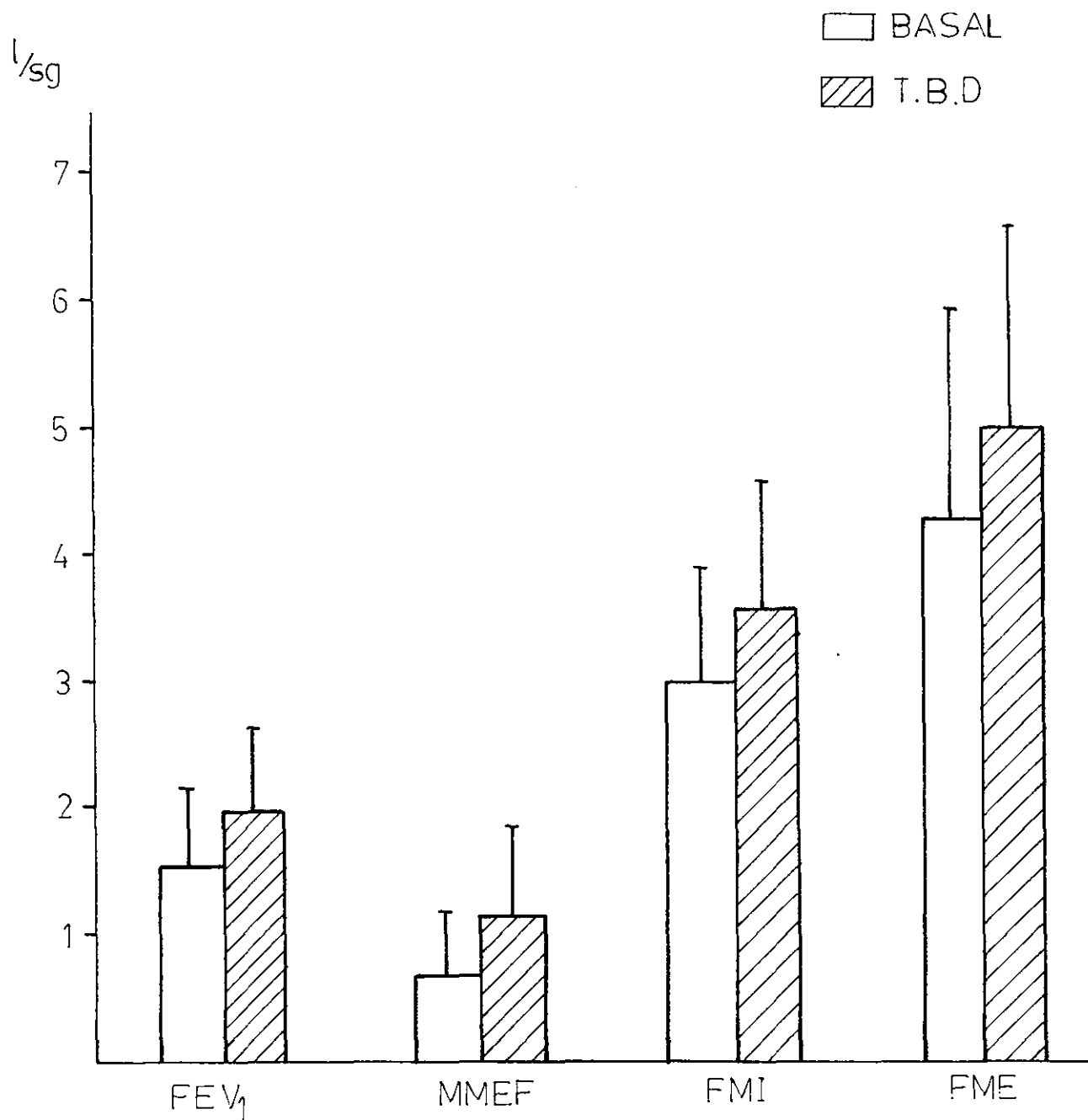
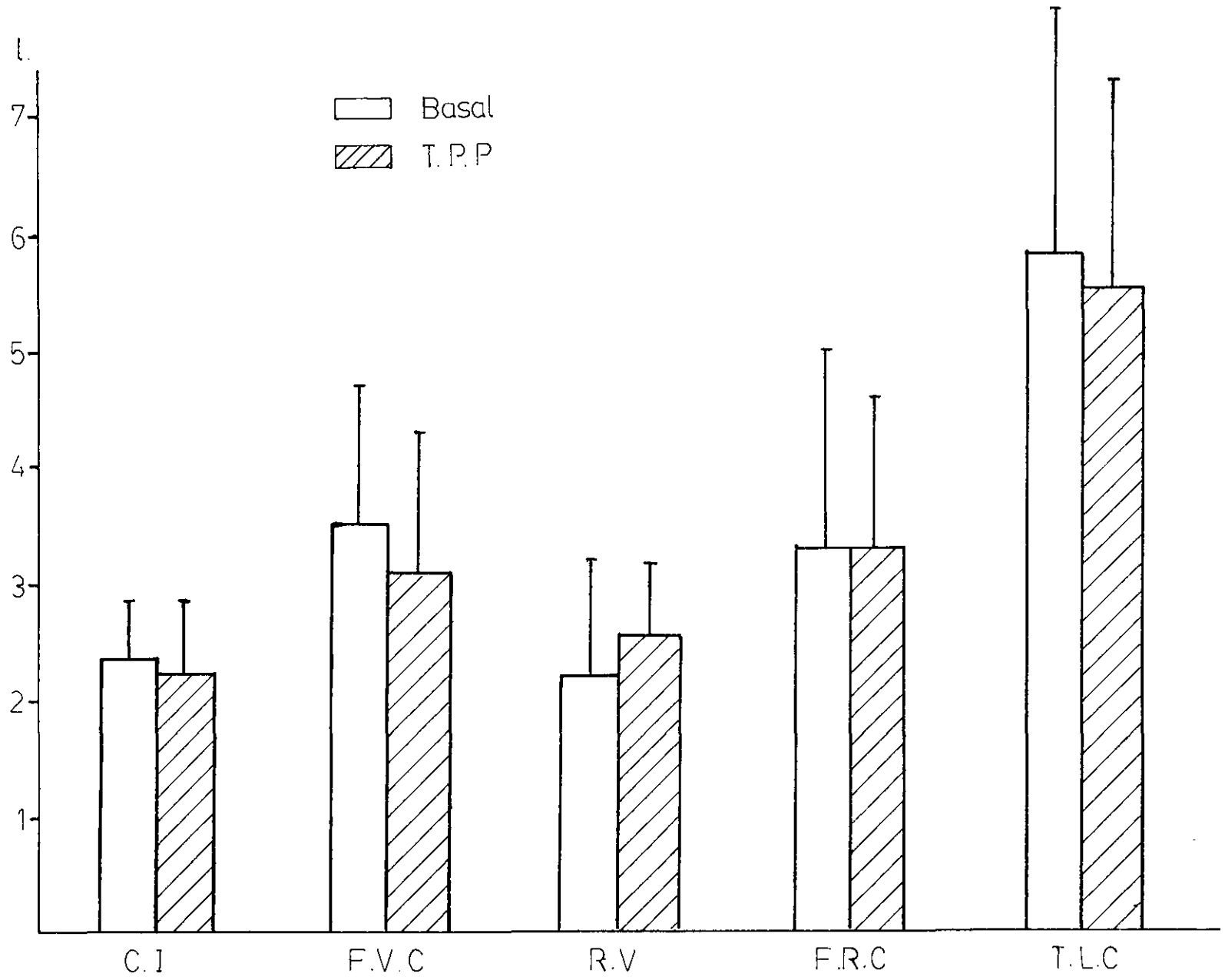


FIGURA 2. Flujos del grupo A.

FIGURA 3. Volúmenes espirográficos y pletismográficos del grupo B.



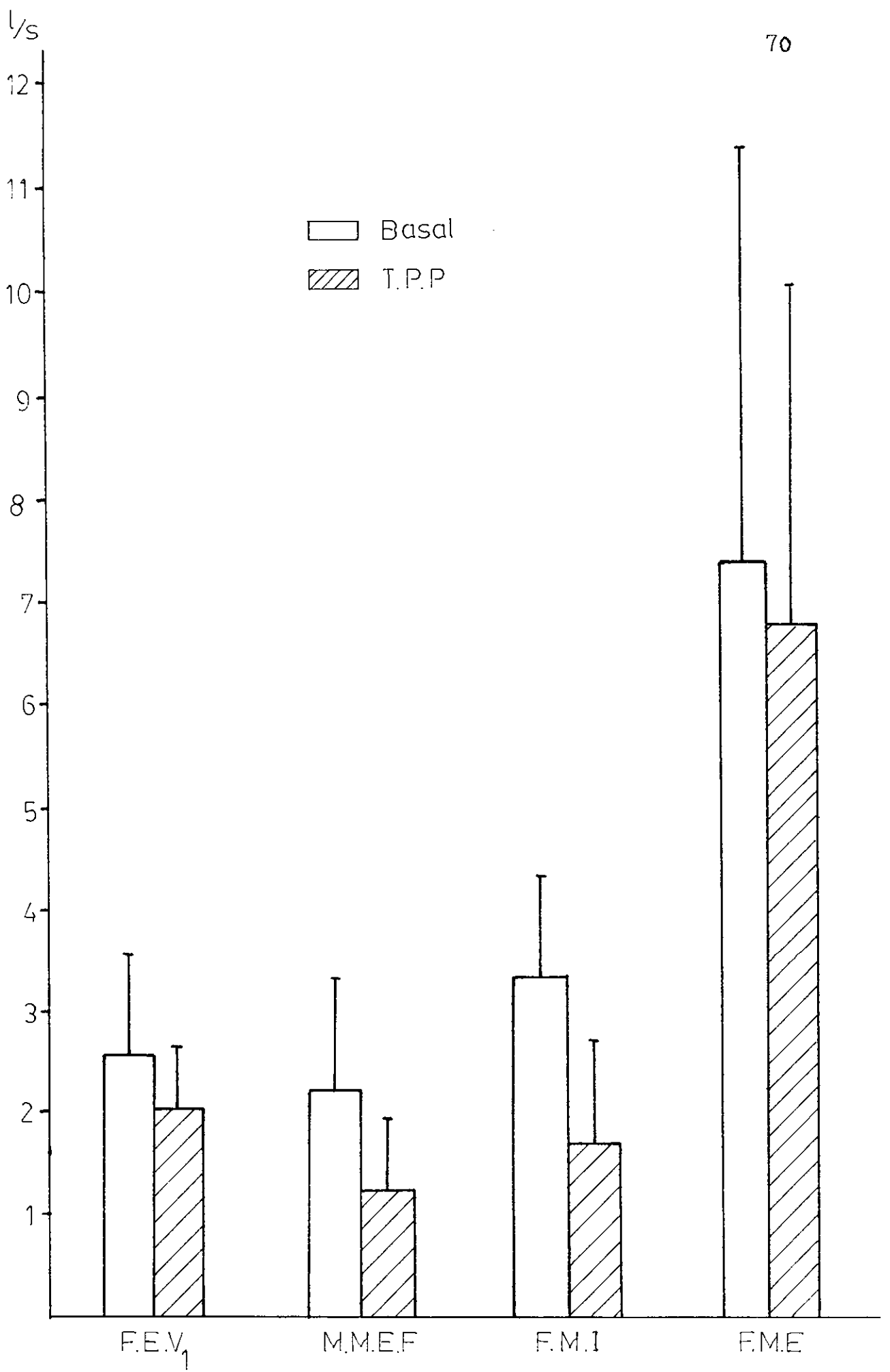


FIGURA 4. Flujos del grupo B

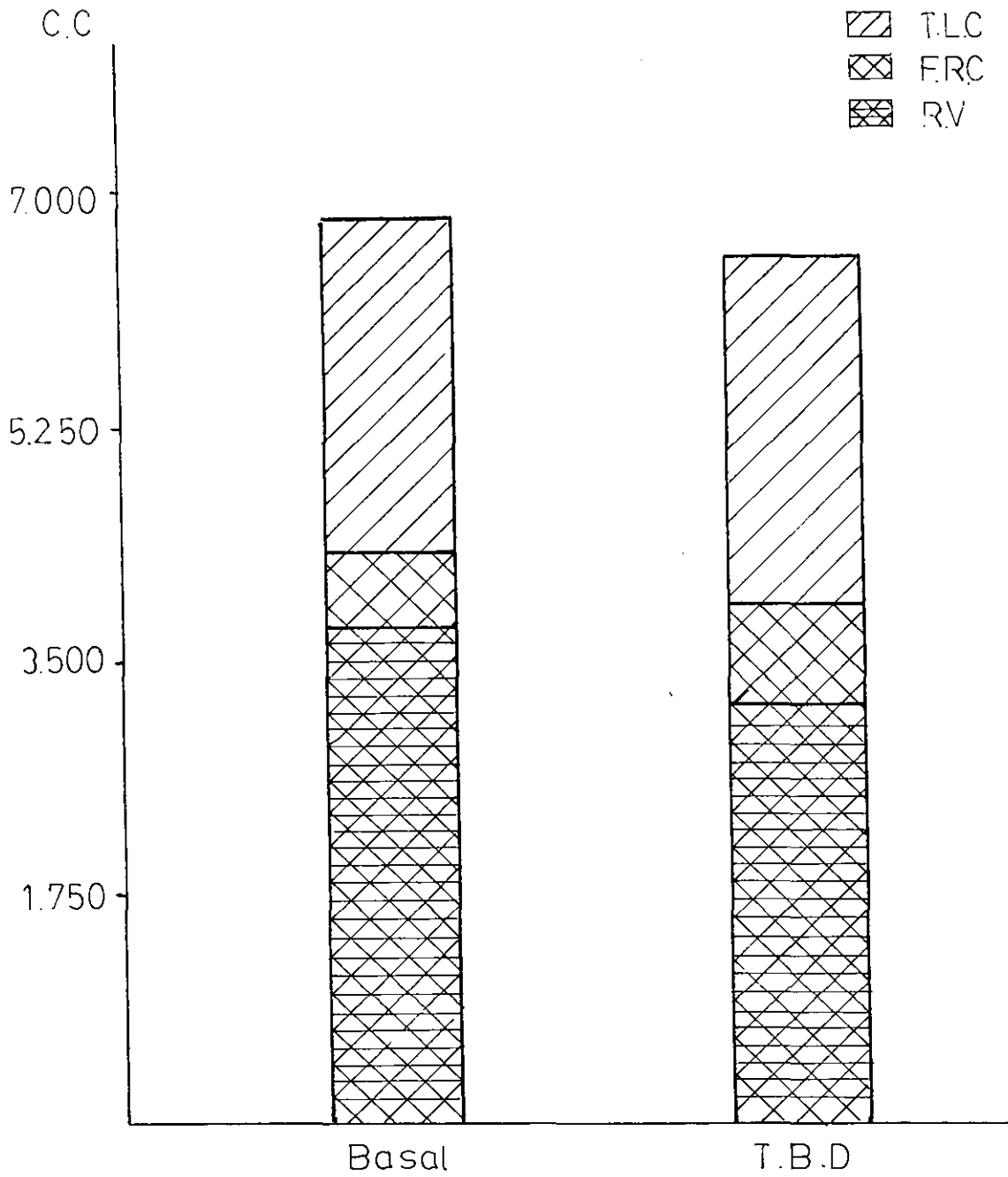


FIGURA 5. Cambio de los volúmenes pletismográficos del grupo A



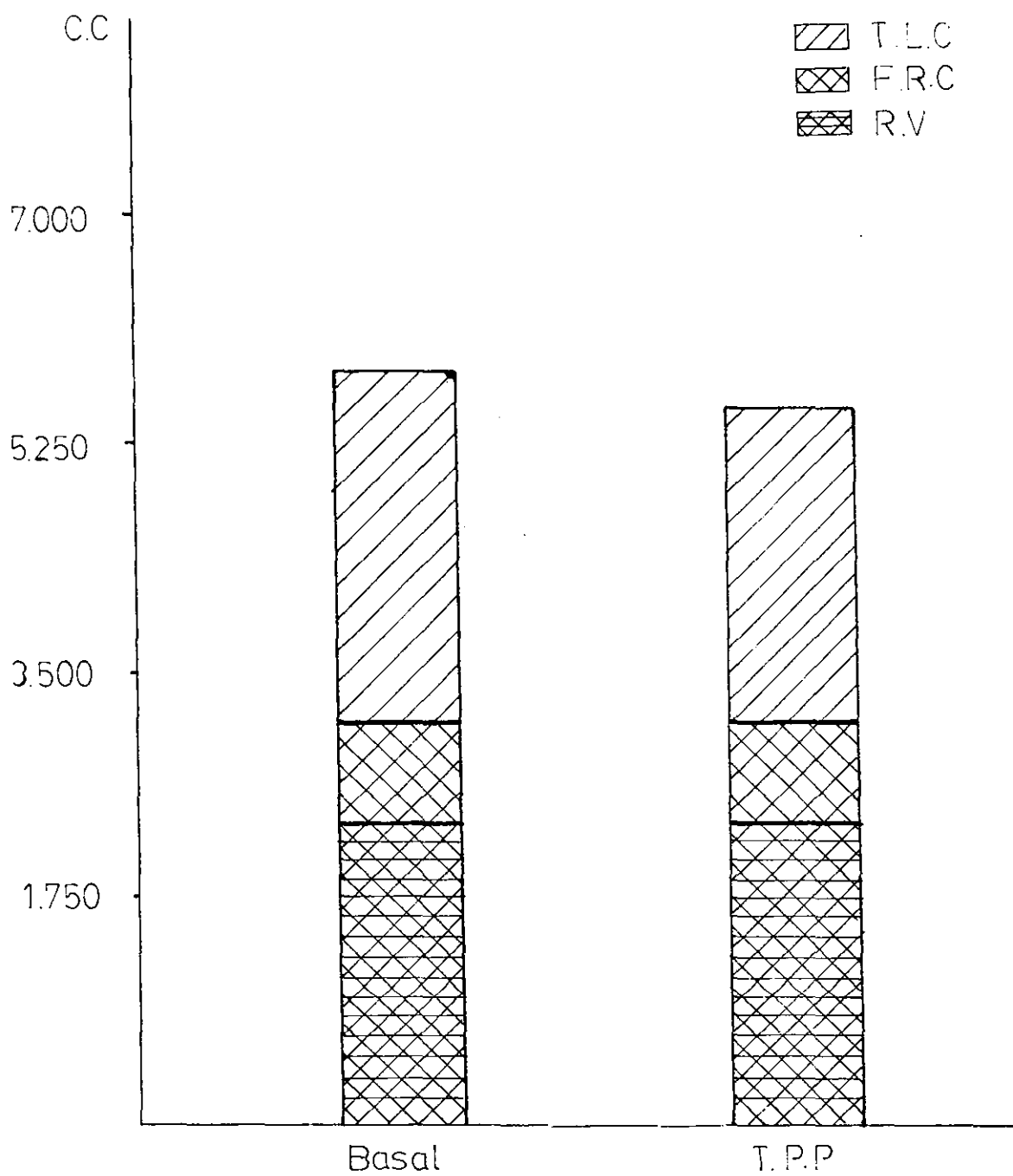


FIGURA 6. Cambio de los volúmenes pletismográficos del grupo B.

Las Raw inspiratorias, flujo máximo inspiratorio (FMI) y flujo máximo espiratorio (FME) están expuestos en la tabla VII y figuras 2 y 4.

Nos encontramos que las Raw inspiratorias, de forma basal, están elevadas en el grupo A: 4,73 (- 2,6) cms H<sub>2</sub>O/l/seg. Comparativamente son superiores a las obtenidas, basalmente, en el grupo B: 2,08 cms H<sub>2</sub>O/l/seg.

En el grupo A, tras Salbutamol, comprobamos que hay un descenso muy significativo, pasando a 3,01, este cambio supuso una disminución media del - 36%, aunque hubo un caso (nº 1) que partiendo de 0,1 pasó a 2,1 (78%), sin embargo, hubo 4 casos (nº 6, - 13, 16 y 19) en los que no se modificaron.

En el grupo B, cinco pacientes partían con cifras de Raw dentro de la normalidad y sólo el nº 2 tenía cifras altas (3,45). Sin embargo, tras el test de provocación, hubo un aumento medio de 13%, que -- fue significativo, pasando de 2,35 ( $\pm 1$ ) cm H<sub>2</sub>O/l/seg.

Con respecto a los flujos máximos (figuras 2 y 4, tabla VII), comprobamos como de forma basal -- son superiores los del grupo B. Así el FMI, tiene -- una media de 3,30 l/seg. con un rango de 5,2 y 1,9 l/seg., mientras que en el A su media es de 3,06 l/seg. y el rango 4,6 y 1,2 l/seg.

En lo que respecta al FME, la media del B es 7,35 con rango de 16 y 4,5 l/seg. Sin embargo, en

	GRUPO A =====		GRUPO B =====	
	BASAL	T.B.D.	BASAL	T.P.P.
Raw (cm H <sub>2</sub> O/l/seg)	4,73 (2,60)	3,01 (1,40)	2,08 (0,85)	2,35 (1,00)
	p<0,005		p<0,05	
F.M.I. (l/seg)	3,06 (0,90)	3,56 (1,17)	3,30 (1,03)	2,65 (0,90)
	p<0,05		N.S.	
F.M.E. (l/seg)	4,30 (1,63)	4,98 (1,57)	7,35 (3,97)	6,73 (3,27)
	p<0,005		N.S.	

TABLA VII. Resistencias inspiratorias y flujos máximos.

èl grupo A, las cifras son sensiblemente inferiores, así su media basal es 4,3 y su rango 8 y 1,1 l/seg.

Tras el test de broncodilatación, en el grupo A, comprobamos que hay una mejoría significativa en el FMI ( $P < 0,05$ ) que pasó a ser de 3,56 l/seg., con un rango de 6,5 y 1,75 l/seg., el aumento medio fue del 16%, hubo un paciente (nº 3) que mejoró un 78%, por contra, hubo tres que no mejoraron.

El FMI, tras el test de provocación, tuvo un descenso del 19%, pasando de 3,3 l/seg a 2,65, - pero este descenso no fue significativo aunque descendiera el FMI en 5 de los 6 pacientes de este grupo.

El FME del grupo A, experimentó un aumento significativo ( $P < 0,005$ ) que supuso un 14% tras administrar el Salbutamol. Este cambio supuso que el FME ascendiera a 4,98 l/seg ( $\pm 1,57$ ) con un rango de 8,5 y 2,1. Todos los pacientes de este grupo, sin excepción, experimentaron aumento del FME, aunque hubo variaciones en el % de mejoría, ya que había diferencias interindividuales.

En lo que respecta al FME del grupo B, observamos que partían de una cifra superior a la basal del A. Una vez administrado el Carbachol, descendió un 8% sin ser significativo, a pesar de que disminuyera en 4 de los 6 pacientes de este grupo, de esta forma pasaron a 6,73 l/seg ( $\pm 3,27$ ) con un rango de 13,6 y 4,1.

En la tabla VIII están reflejados los datos de los parámetros respiratorios de los dos grupos, tanto de forma basal como tras Salbutamol y -- Carbachol.

De forma general diremos que, todas las medias del grupo de cada uno de los parámetros estaban dentro de los rangos de normalidad, aunque sin embargo había pacientes, que de forma individual, -- sí tenían algunos de estos parámetros alterados. -- Otra premisa a tener en cuenta es la gran variabilidad existente entre los individuos de cada grupo, y más aún al comparar las de un grupo con el otro. Esta es la causa por la que las desviaciones standars son amplias.

Vamos a analizar en primer lugar el grupo A (tabla VIII, figura 6). Podemos observar que el -- volumen/minuto medio de 9,25 l/min. y su rango de -- 16,5 y 5,33 tras el test de broncodilatación, no se modificaba la media del grupo. El que no se haya modificado es debido, a que de forma individual, en 10 pacientes no se modificó; por el contrario, en cuatro aumentó, aunque este aumento nunca fue superior a 1,500 l/min.. En los cinco restantes, el volumen/minuto disminuyó, el paciente que más disminuyó fue de tan solo 1,750 l/minuto.

Una vez analizado el volumen/minuto, vamos a ver a continuación el comportamiento habido en los dos componentes que forman el V : Volumen circulante y frecuencia respiratoria ( $V_t$  y  $\frac{E}{Fr.}$  )

	GRUPO A		GRUPO B	
	BASAL	T.B.D.	BASAL	T.P.P.
$V_t$ (cc)	0,520 (0,240)	0,500 (0,200)	0,509 (0,243)	0,437 (0,143)
	N.S.		N.S.	
Frec. Res. (F/min)	18,88 (4,80)	18,93 (3,58)	22 (6)	23 (6)
	N.S.		N.S.	
$V_E$ (l/min)	9,25 (2,8)	9,11 (2,6)	10,06 (5,7)	9,74 (3,4)
	N.S.		N.S.	
$T_i$ (seg)	1,11 (0,24)	1,11 (0,25)	1,05 (0,27)	0,98 (0,26)
	N.S.		N.S.	
$T_e$ (seg)	1,95 (0,51)	2,09 (0,47)	1,97 (0,51)	1,66 (0,50)
	N.S.		N.S.	
$T_{tot}$ (seg)	3,04 (0,71)	3,20 (0,67)	3,02 (0,72)	2,64 (0,72)
	N.S.		$p < 0,05$	
$V_t/T_i$ (l/seg)	0,46 (0,17)	0,45 (0,12)	0,48 (0,25)	0,45 (0,15)
	N.S.		N.S.	
$T_i/T_{tot}$	0,37 (0,06)	0,35 (0,04)	0,35 (0,04)	0,37 (0,05)
	N.S.		N.S.	

TABLA VIII. Parámetros del ciclo respiratorio.

El  $V_t$  basal fue de 0,520 litro ( $\pm$  0,240), tras Salbutamol, no se modificó ya que pasó a 0,500 l. ( $\pm$  0,2) y un rango de 1,21 y 0,302. Aunque de forma global no se modificara, a nivel individual sí hubo diferencias, ya que 9 de ellos no se modificaron; 4 aumentaron, siendo el nº 7 el que aumentó más (150 c.c.). Los 6 restantes disminuyeron su  $V_t$ , siendo el paciente nº 9 el que más disminuyó su  $V_t$  (327 c.c.).

Con respecto al otro componente, Fr. R, fue en el parámetro que más diferencias hubo entre los individuos, siendo el valor más alto 30 res/min y el más bajo 12, la media fue de 18,88. Si bien hubo diferencias entre los individuos, una vez administrado el broncodilatador, no hubo prácticamente diferencias en cuanto a la respuesta, ya que 16 de los 19 se comportaron de forma igual: no se modificaron. Sólo uno aumentó, el nº 13, pasando de 19 a 24 resp/min.. Los 2 que disminuyeron, nº 8 y 12, pasaron de 30 a 23 y de 22 a 18 resp/min. respectivamente.

Vamos a comentar a continuación los resultados obtenidos de cada uno de los componentes del ciclo respiratorio según la descomposición del  $V_E$ .

$$V_E = \frac{V_t}{T_i} \times \frac{T_i}{T_{tot}}$$

En primer lugar comentaremos el  $V_i$ . Podemos comprobar que tras broncodilatador la media obtenida fue 1,11 ( $\pm$  0,25) seg., siendo la misma que

la obtenida de forma basal,  $1,11 (\pm 0,24)$  seg., es decir, no hubo cambio alguno, de forma global, aunque a título individual, la hubiera en algunos casos, pero en ninguno de estos pacientes el cambio fue significativo.

Con respecto al tiempo espiratorio ( $T_e$ ), el comportamiento que obtuvimos, fue prácticamente el mismo que el obtenido en el  $T_i$ , así de forma basal, la media del grupo era  $1,95 (\pm 0,51)$  seg., tras Salbutamol pasó a ser de  $2,09 (\pm 0,47)$  seg., sin ser significativo este pequeño cambio, hubo una ligerísima tendencia al aumento.

Ya que los cambios en el  $T_e$  y  $T_i$  no fueron significativos, la suma de los dos: Tiempo Total ( $T_{tot}$ ) tampoco fue significativo, a pesar de que hubiese una tendencia al aumento del  $T_{tot}$ , ya que pasó de  $3,04 (\pm 0,71)$  seg a  $3,20 (\pm 0,67)$  seg.

Lógicamente, si el  $T_i$  no se modificó tras Salbutamol y el  $T_{tot}$  aumentó, aunque de forma no significativa, la relación entre ambos parámetros:  $T_i/T_{tot}$  disminuirá. Aunque en los casos anteriores esta disminución (de 0,37 a 0,35) no alcanzó la significación estadística. Por tanto, vemos que la duración de la fase activa de la respiración (inspiratoria) no sufrió cambios llamativos en relación con la duración total del ciclo respiratorio.

Por último, vamos a analizar los cambios habidos en el flujo inspiratorio:  $V_t/T_i$ . Si como veí



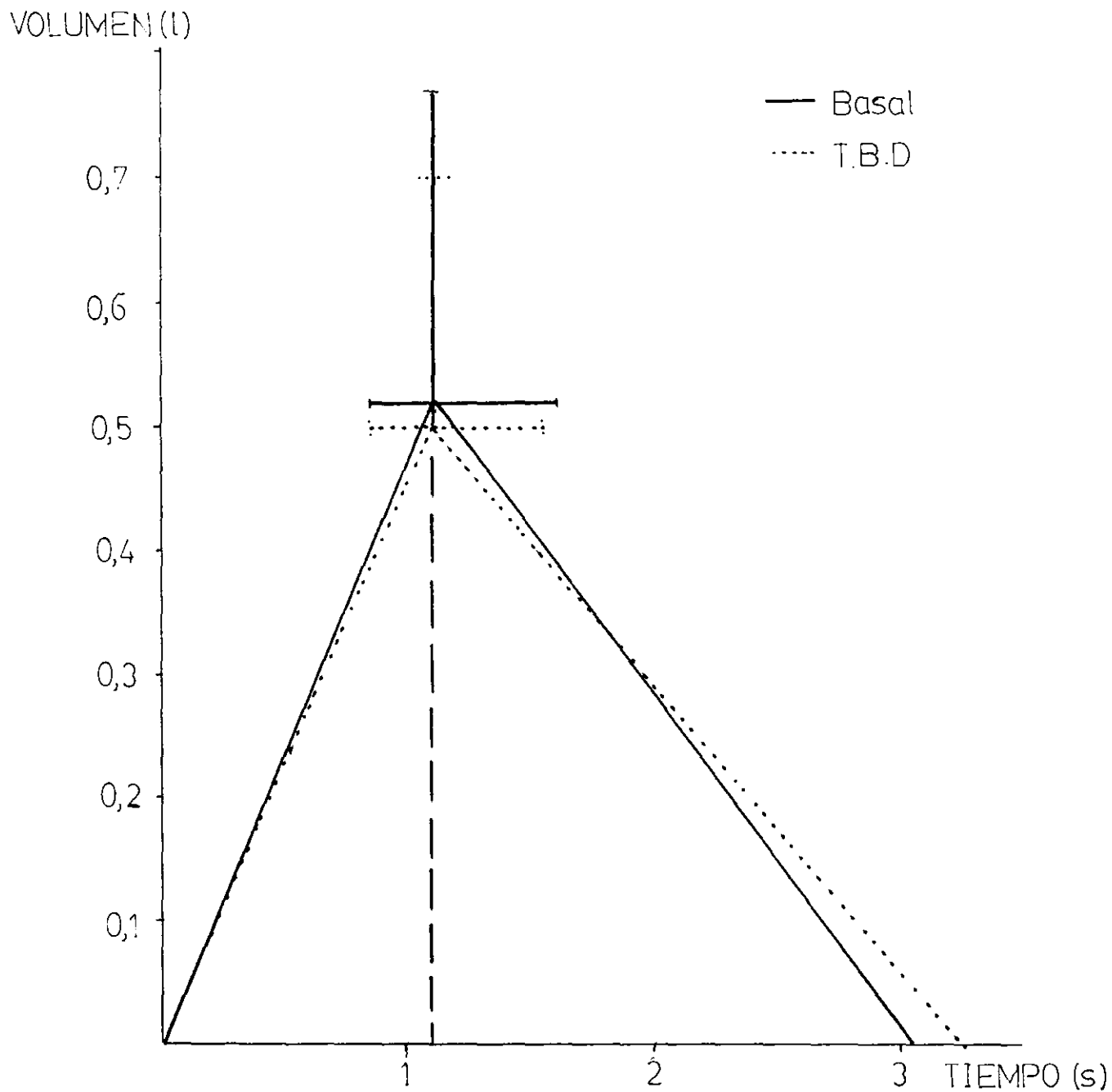


FIGURA 8. Modificaciones del ciclo respiratorio en el grupo A.

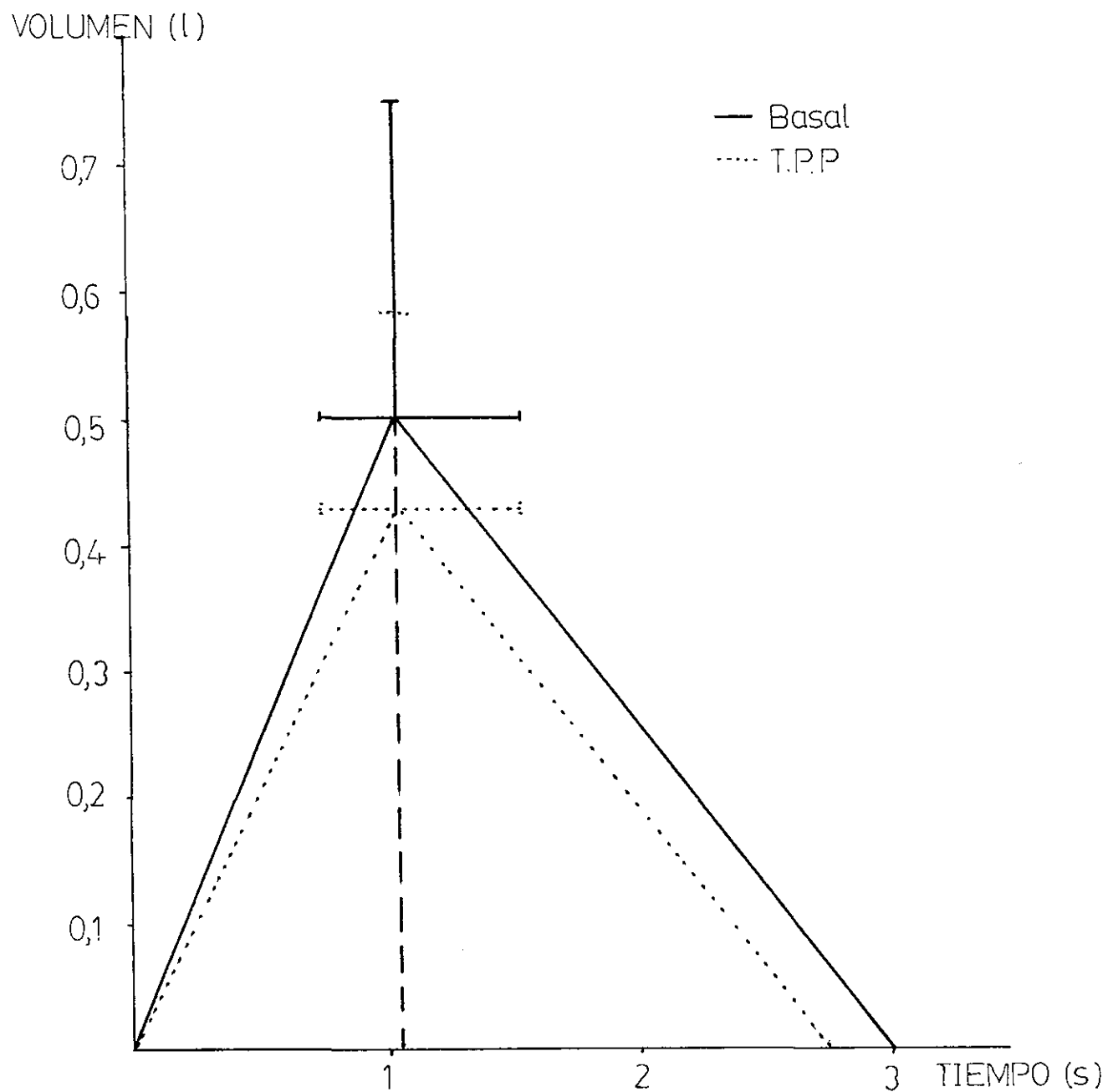


FIGURA 9. Modificaciones del ciclo respiratorio en el grupo B.

amos anteriormente el  $V_t$  no se modificó ni tampoco el  $T_i$ , la relación entre ambos lógicamente tampoco se modificará. Aunque de forma global, se pasó de 0,46 a 0,45, este cambio tampoco fue significativo.

En segundo lugar vamos a analizar los resultados obtenidos en el grupo B (tabla VIII, figura 9).

Podemos comprobar que el  $V_E$  del que partían (10,06 l/min.) era prácticamente igual que el basal del grupo A. Tras el Carbachol, dicho  $V_E$  no se modificó, ya que pasó de 9,74 l/min. ( $\pm 3,4$ ). Como podemos observar, fue el mismo comportamiento que el habido en el grupo A.

Al analizar los dos componentes del  $V_E$ , nos encontramos que el  $V_t$  (0,509 l) es igual que el del grupo A, sin embargo, tras el test de provocación existe un descenso, 0,437 l, aunque dicho descenso no alcanzó la significación estadística. El otro componente, la Fr. Resp., de forma basal (22 resp/min) era superior a la basal del A, de esta forma aunque el  $V_t$  era ligeramente inferior, la frecuencia respiratoria era superior y, por tanto, mantenía el  $V_E$ . Tras el test de provocación, el  $V_E$  tampoco se modifica, al igual que ocurrió en el grupo A. Por tanto, vemos que el  $V_E$  era igual en ambos grupos tanto de forma basal como tras broncodilatador o Carbachol. La única diferencia entre ambas es la frecuencia, que era superior en el grupo B.

Al analizar por separado cada uno de los -

componentes del ciclo respiratorio observamos que el  $T_i$  basal es prácticamente el mismo que el obtenido en el grupo A y que tras Carbachol, aunque - descende ligeramente, no se modifica:  $0,98 (\pm 0,26$  seg.). Por el contrario, el  $T_e$  basal, aunque parte de una cifra ( $1,97$  seg) que es igual al basal del grupo A, tras la broncodilatación, disminuye sensiblemente, aunque no de forma significativa, y pasa a ser  $1,66$  seg.

Si bien  $T_i$  y  $T_e$  basal son igual que las - cifras basales del A, la suma de los dos tiempos - ( $T_{tot}$ ) será también igual al A.

Por el contrario, si ambos tiempos disminuyen tras Carbachol, el  $T_{tot}$ , lógicamente tendrá que disminuir. Esta es la causa que el  $T_{tot}$  pase de  $3,02$  a  $2,64$  seg., siendo este cambio el único que - alcanzó significación estadística.

Al analizar la relación  $T_i/T_{tot}$  y teniendo en cuenta que ambos parámetros disminuyen, pero  $T_{tot}$  disminuye en mayor proporción, cabe esperar - que esta relación aumente. Es por esto por lo que pasó de  $0,35$  a  $0,37$ , aunque no fue significativo. Comparativamente con el grupo A, comprobamos que el cambio ha sido el inverso.

Con respecto al flujo inspiratorio, si como veíamos anteriormente el  $V_t$  no cambió al igual - que el  $T_i$ , la relación entre ambos tampoco variará, es por ello por lo que pasa de  $0,48 (\pm 0,25)$  a  $0,45$  -

( $\pm 0,15$ ) 1/seg.. Este pequeñísimo cambio se debe a que si bien los dos parámetros disminuyeron, el Tílo hizo en mayor proporción.

Vamos a analizar un parámetro que aunque no es puramente un parámetro ventilatorio, guarda una íntima relación con la forma de ventilar: Presión de impulsión o  $P_{01}$ .

Las cifras de  $P_{01}$  de ambos grupos están expuesta en la tabla XI y figura 7. De forma basal, observamos que la  $P_{01}$  del grupo A era superior a nuestro límite de normalidad (menor de 2 cms. de  $H_2O$ ), encontrándose con una cifra media de grupo de 2,72 cms.  $H_2O$  ( $\pm 0,63$ ), siendo su rango de 1,95 y 4. De los 19 pacientes de este grupo, 14 tienen la  $P_{01}$  superior al límite de normalidad. Una vez mejorada la obstrucción, existió un descenso significativo ( $P < 0,001$ ) y pasó a ser 2,13 ( $\pm 0,59$ ) cms. de  $H_2O$ .

En el grupo B, la  $P_{01}$  partía con una cifra media dentro de la normalidad, aunque hubo un paciente que partía de una cifra basal de 2,4 cms.  $H_2O$ , en el resto era normal. Tras el test de provocación, la  $P_{01}$  no se modificó. De tal forma que el aumento del paciente que más se incrementó fue de 0,04 cms.  $H_2O$ .

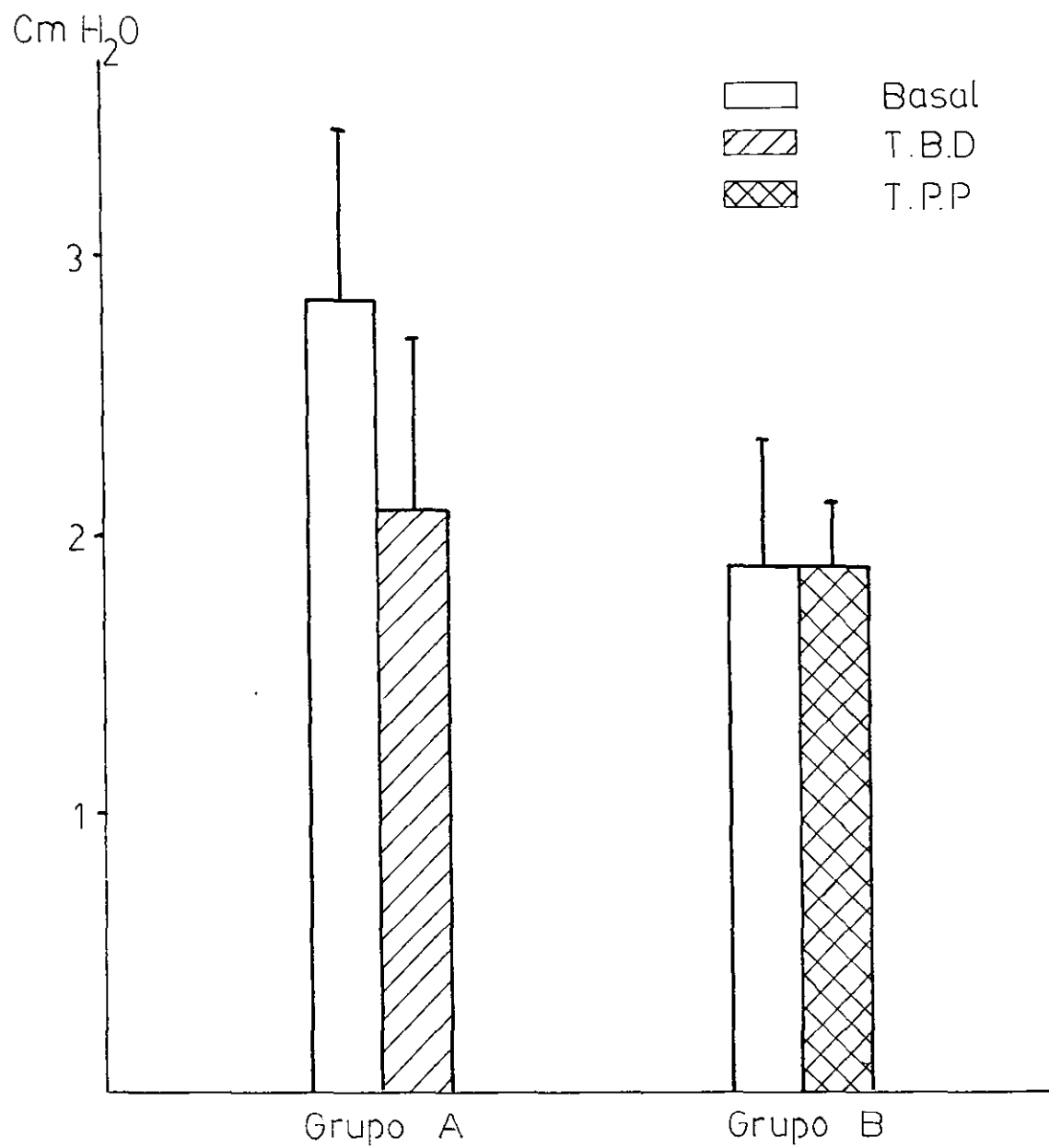


FIGURA 7. Presión de impulsión ( $P_{01}$ ) en los grupos A y B.

En la tabla IX y figura 10 y 11, están representados los valores obtenidos del estudio de elasticidad pulmonar de ambos grupos.

Vamos a analizar en primer lugar el comportamiento de la elasticidad cuando es registrada de una forma dinámica, es decir, con flujo aéreo: Compliance Dinámica, ( $C_{dyn}$ ).

Comparativamente vemos que la  $C_{dyn}$  basal del grupo B ( $0,09 \pm 0,03$  l/cm.  $H_2O$ ) es el 50% mayor que la basal del grupo A ( $0,06 \pm 0,03$  l/cm. $H_2O$ ). Si la  $C_{dyn}$  se obtiene de la relación Volumen/Presión, esta diferencia entre ambas es debida a los cambios de presión pleural, ya que ambos grupos movilizaban igual  $V_t$ . Sin embargo, una vez administrado el broncodilatador, la  $C_{dyn}$  experimenta un aumento medio del 33%, pasando a ser de  $0,08 (\pm 0,03$  l/cm. $H_2O$ ), - siendo este aumento significativo ( $P < 0,01$ ). De los 19 pacientes, 16 aumentan su  $C_{dyn}$  llegando un paciente (nº 7) a aumentar un 229%, los tres restantes no se modificaron.

El comportamiento obtenido en el grupo B ha sido el contrario que en el A, así de  $0,09$  se pasó a  $0,05 (\pm 0,03)$  l/cm. $H_2O$ . Hubo un descenso medio del 44%, que también fue significativo ( $P < 0,05$ ). En este grupo la totalidad de los enfermos disminuyeron la  $C_{dyn}$  sin excepción. al igual que el grupo anterior, esta disminución se debió a los cambios de presión pleural, ya que el  $V_t$  no se modificó de forma significativa.



	GRUPO A =====		GRUPO B =====	
	BASAL	T.B.D.	BASAL	T.P.P.
$C_{dyn}$ (1/cm H <sub>2</sub> O)	0,06 (0,03)	0,08 (0,03) p<0,001	0,09 (0,06)	0,05 (0,03) p<0,05
$C_{st.}$ (1/cm H <sub>2</sub> O)	0,21 (0,12)	0,24 (0,14) N.S.	0,23 (0,14)	0,18 (0,09) N.S.
$C_{esp}$	0,05 (0,03)	0,07 (0,04) N.S.	0,07 (0,02)	0,05 (0,02) N.S.
$C_{Tot}$	0,26 (0,17)	0,27 (0,11) N.S.	0,22 (0,10)	0,19 (0,08) N.S.
C.R.E.	3,79 (1,81)	3,81 (1,77) N.S.	5,27 (1,24)	5,16 (1,63) N.S.
P.M.I.	23,45 (5,91)	23,92 (8,92) N.S.	27,08 (5,71)	28,21 (7,15) N.S.

TABLA IX. Parámetros de elasticidad pulmonar.

En segundo lugar, vamos a observar el comportamiento en la elasticidad pulmonar en condiciones casi-estáticas, es decir, sin flujo: Compliance Estática ( $C_{st}$ ).

De forma global diremos que todas las medias de grupo, tanto de forma basal como tras Salbutamol o Carbachol, estaban en los rangos de normalidad, aunque a título individual, algunos pacientes estaban fuera de estos límites.

La  $C_{st}$  basal del grupo A ( $0,21 \pm 0,12$  l/cm  $H_2O$ ) estaba discretamente disminuida si la comparamos con la basal del grupo B ( $0,23 \pm 0,14$  l/cm. $H_2O$ ). A nivel individual, en el grupo A, 17 tenían la cifra dentro de los límites normales; uno la tenía aumentado (nº 6) y otro la tenía disminuida (nº 12). - En el grupo B, cinco eran normales, y sólo uno la tenía disminuida, aunque estaba en el límite ( $0,09$  l/cm. $H_2O$ ). Tras Salbutamol, la  $C_{st}$  aumentó, aunque no significativamente y pasó a  $0,24$  l/cm. $H_2O$ . Analizándolo de forma individual, comprobamos que sólo siete aumentaron la  $C_{st}$ ; diez no se modificaron y dos disminuyeron, aunque el que más disminuyó la diferencia fue tan sólo de  $0,04$ . En el grupo B, ocurrió lo contrario, de tal forma, que tras Carbachol no se modificaron y otros tres disminuyeron, aunque en escasa cuantía siendo la media del grupo  $0,18 (\pm 0,9)$  l/cm.  $H_2O$ , sin ser significativo este descenso.

Lo ocurrido en la compliance específica - ( $C_{sp}$ ) fue prácticamente igual que lo obtenido en la

$C_{st}$ . Así, de forma basal, la media del grupo A (0,05) es sensiblemente inferior a la basal del grupo B - (0,07 l/cm.H<sub>2</sub>O). Tras el test de broncodilatación - existió un aumento aunque no fue significativo y pasó a 0,07. En el grupo B, el comportamiento fue el inverso, es decir, se pasó a 0,05 ( $\pm 0,02$ ) e igualmente no fue significativo.

Con respecto a la compliance total ( $C_{tot}$ ), podemos comprobar que el grupo A tiene la cifra me--dia superior a la del grupo B, pero sin ser signifi-cativa. Tras el test de broncodilatación, no se modifica, ya que pasa de 0,26 a 0,27 l/cm.H<sub>2</sub>O. Igualmente, en el grupo B, prácticamente tampoco se modifica, ya que pasa de 0,22 a 0,19 l/cm.H<sub>2</sub>O.

En lo referente a la Presión Inspiratoria Máxima (PMI), podemos decir que aunque hubo diferen-cias con respecto a las cifras basales (23,45 y 23,92 cm.H<sub>2</sub>O) de los grupos A y B, respectivamente, no eran significativas, al igual que tampoco lo fueron tras Salbutamol o Carbachol.

En lo que sí hubo diferencias entre ambos -grupos fue en el Coeficiente de Retracción Elástica (CRE). Así, aunque la cifra basal del grupo A estaba en los límites de normalidad: (3,79 cm.H<sub>2</sub>O), nueve -tenían su CRE inferior a la normalidad: siete estaban en el límite inferior y tres lo tenían normal. Tras -el test de broncodilatación, doce pacientes no se modificaron, seis aumentan y uno sólo disminuye. De forma global se pasa a 3,81 ( $\pm 1,77$ ), sin ser significati

vo. En el grupo B, de forma basal tenía una media de 5,27 ( $\pm 1,24$ ). Individualmente, cinco tenían sus cifras basales normales y sólo uno la tenía aumentada. Tras el test de Carbachol, no se modifica la cifra media del grupo, y pasa a ser 5,16 ( $\pm 1,63$ ).

Al representar gráficamente la  $C_{dyn}$  y la  $C_{st}$  (figuras 10 y 11), comprobamos como  $C_{st}$  es siempre mayor que la  $C_{dyn}$  en ambos grupos. En el grupo A observamos, como de forma basal, hay una gran diferencia entre ambas compliance, sin embargo, una vez mejorada la obstrucción, hay una tendencia al "pinzamiento" de ambas. Por el contrario, en el grupo B, de forma basal, hay menos diferencia entre ambas compliances, pero una vez realizado el test de provocación, aumenta la diferencia entre ambas compliances.

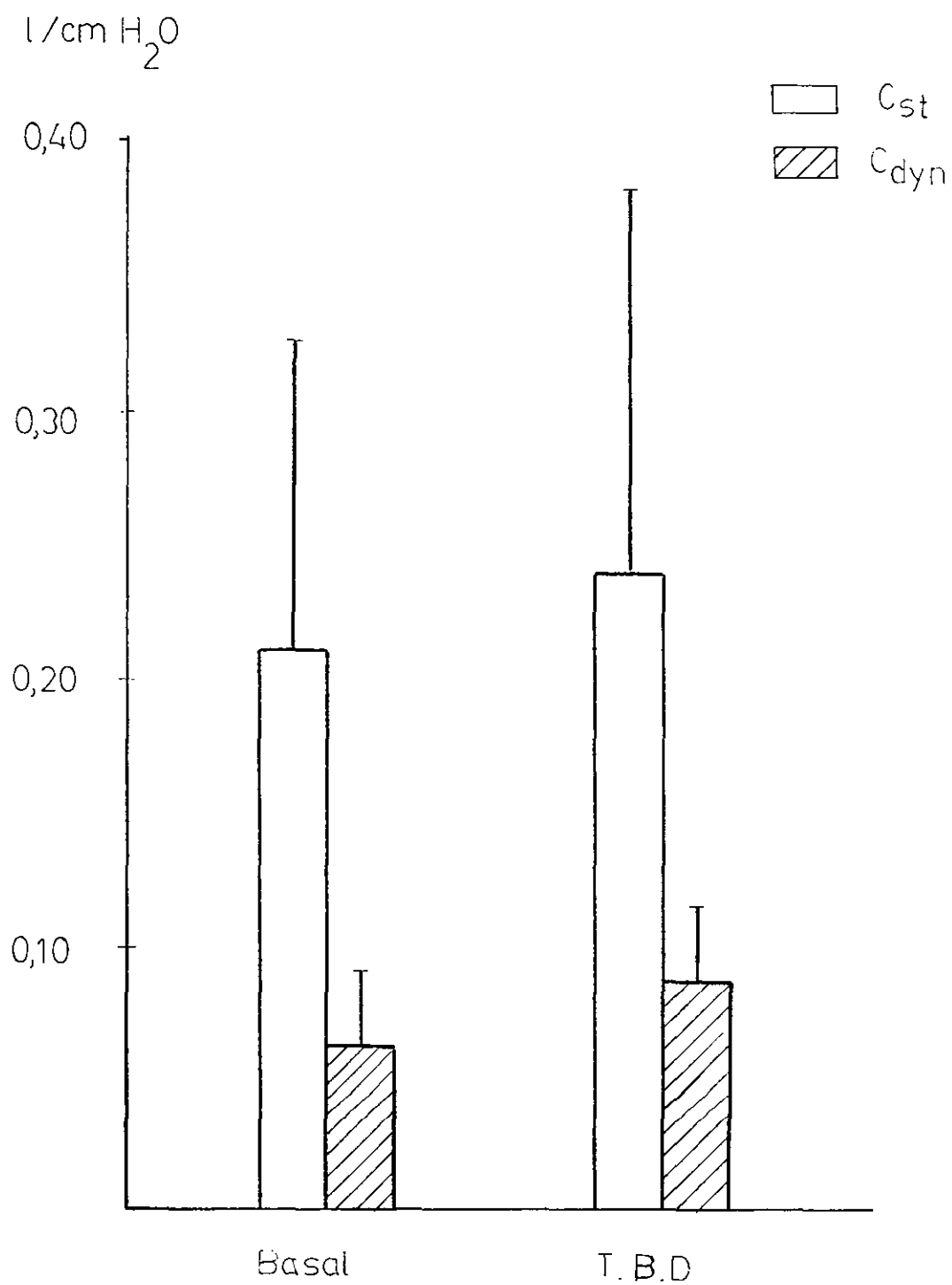


FIGURA 10. Modificaciones en las  $C_{st}$ . y  $C_{dyn}$ . del grupo A.

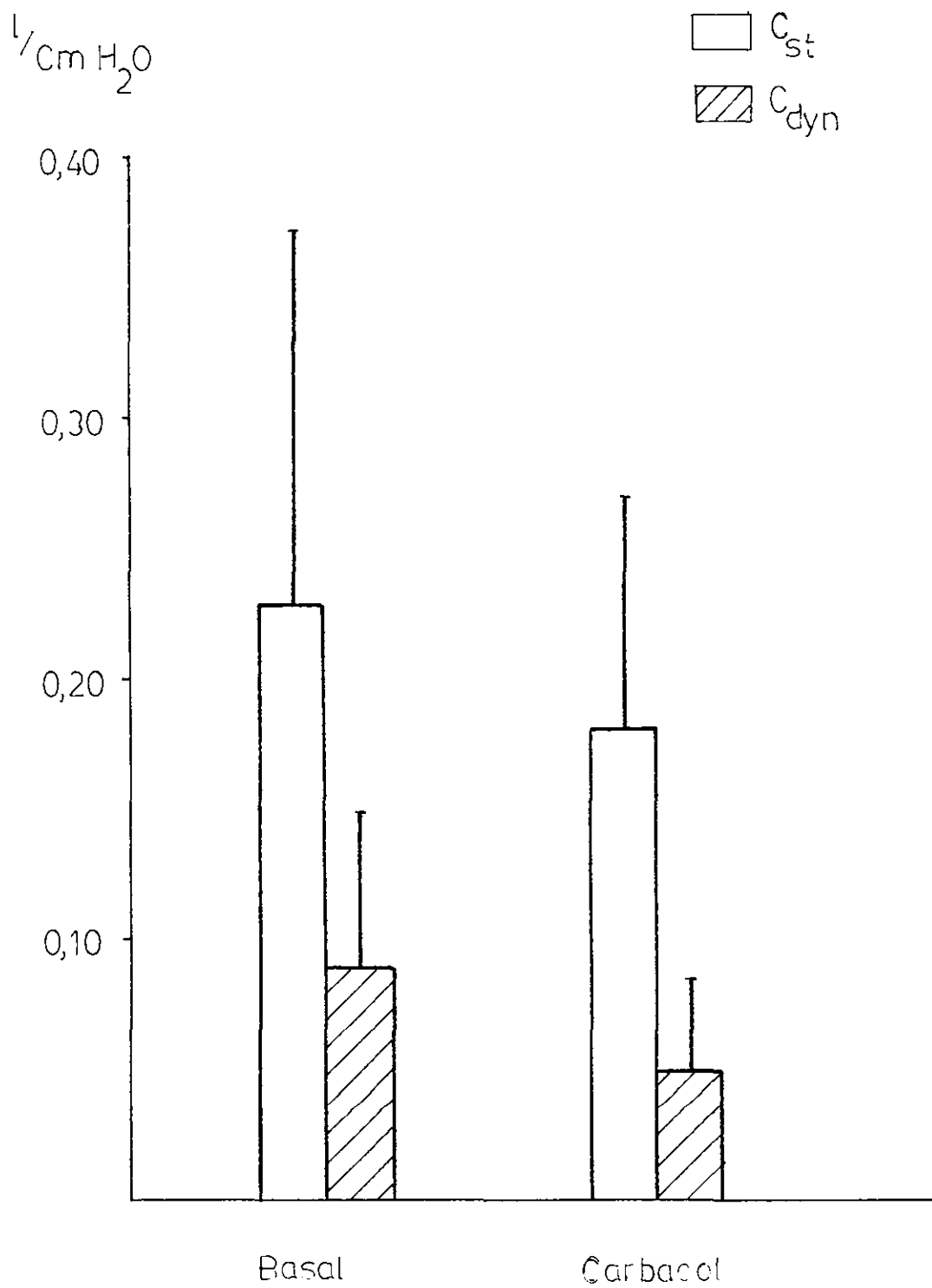


FIGURA 11. Modificaciones en las  $C_{st}$ . y  $C_{dyn}$ . del grupo B.

En las tablas X, XI y figuras 12 y 13 están reflejados los valores de cambio de presión, máxima presión inspiratoria y máxima presión espiratoria. Todos estos valores han sido medidos cuando respiraban los pacientes a volumen circulante.

Los cambios en la presión pleural, de forma basal, en el grupo A, eran estadísticamente superiores a los del grupo B ( $p < 0,025$ ). El valor más alto alcanzado era de 24,68 cm.H<sub>2</sub>O en el paciente nº 2, mientras que el valor más bajo era 3,94 cm.H<sub>2</sub>O del paciente nº 14. Por el contrario, en el grupo B el valor más bajo era 3,7 cm.H<sub>2</sub>O y el mayor de 16.

Sin embargo, al tratar las medias de grupos, observamos que tras la administración del broncodilatador existe un descenso significativo ( $p < 0,001$ ), este descenso fue del 63% de forma global, aunque hubo un caso que llegó a descender un 70%. Por el contrario, en el grupo B, tras la administración del Carbachol hubo un aumento significativo del 52% ( $p < 0,05$ ).

En lo que respecta a la mayor presión pleural inspiratoria, en el grupo A, de forma global, la media del grupo fue de -9,3 cm.H<sub>2</sub>O, siendo el valor máximo alcanzado de -13 cm.H<sub>2</sub>O y el mínimo de -4.

Por el contrario en el grupo B, de forma basal, la media del grupo fue de -6,73 cm.H<sub>2</sub>O siendo sus límites de -3,2 y -10,4.

GRUPO A

GRUPO B

	BASAL	T.B.D.	EASAL	T.P.P.
$P_{O_2}$ (cm H <sub>2</sub> O)	2,72 (0,63) $p < 0,001$	2,13 (0,59)	1,91 (0,48) N.S.	1,93 (0,35)
P. pleu. (cm H <sub>2</sub> O)	10,95 (5,75) $p < 0,01$	6,90 (2,86)	6,68 (2,70) $p < 0,05$	10,20 (4,87)
% de FUERZA	16,58 (8,7) $p < 0,001$	10,98 (6,36)	8,87 (3,28) $p < 0,025$	14,18 (6,40)
$\Delta$ P. pleu. (cm H <sub>2</sub> O)	9,3 (3,71) $p < 0,05$	6,58 (2,49)	6,73 (2,8) $p < 0,05$	11,8 (4,87)
I.T.T.	0,068 (0,03) $p < 0,001$	0,051 (0,05)	0,034 (0,01) $p < 0,05$	0,055 (0,03)

TABLA X.



Una vez administrado Salbutamol en el grupo A, hubo un descenso significativo del 70,75% ( $p < 0,05$ ). Por el contrario en el grupo B, el comportamiento fue - el inverso, una vez administrado el Carbachol, existió un descenso medio del 75,33% que también alcanzó la significación estadística ( $p < 0,05$ ).

Si observamos las cifras de cambio de presión pleural y la presión pleural inspiratoria máxima, a volumen circulante, en el grupo A vemos que - es superior los cambios de presión pleural que la - mayor presión pleural inspiratoria, la causa es que parte de los cambios de presión pleural rasaban la línea 0 y se hace positiva la presión pleural espiratoria. De los 19 pacientes, sólo 8 de ellos tenían la presión pleural espiratoria positiva. De estos 8, tras el Salbutamol, en 7 de ellos, la presión pleural espiratoria se hace negativa y sólo - uno permanece siendo positiva.

En el grupo B, la presión pleural espiratoria, de forma basal, era en todos los casos negativa, tras Carbachol, en ningún caso se hizo positiva.

A pesar de que tanto en el grupo A como en el B, a medida que aumentaba la broncoconstricción - aumentaba los cambios en la presión pleural, no hemos encontrado una gran correlación entre ambos parámetros ( $r = 0,50$ ).

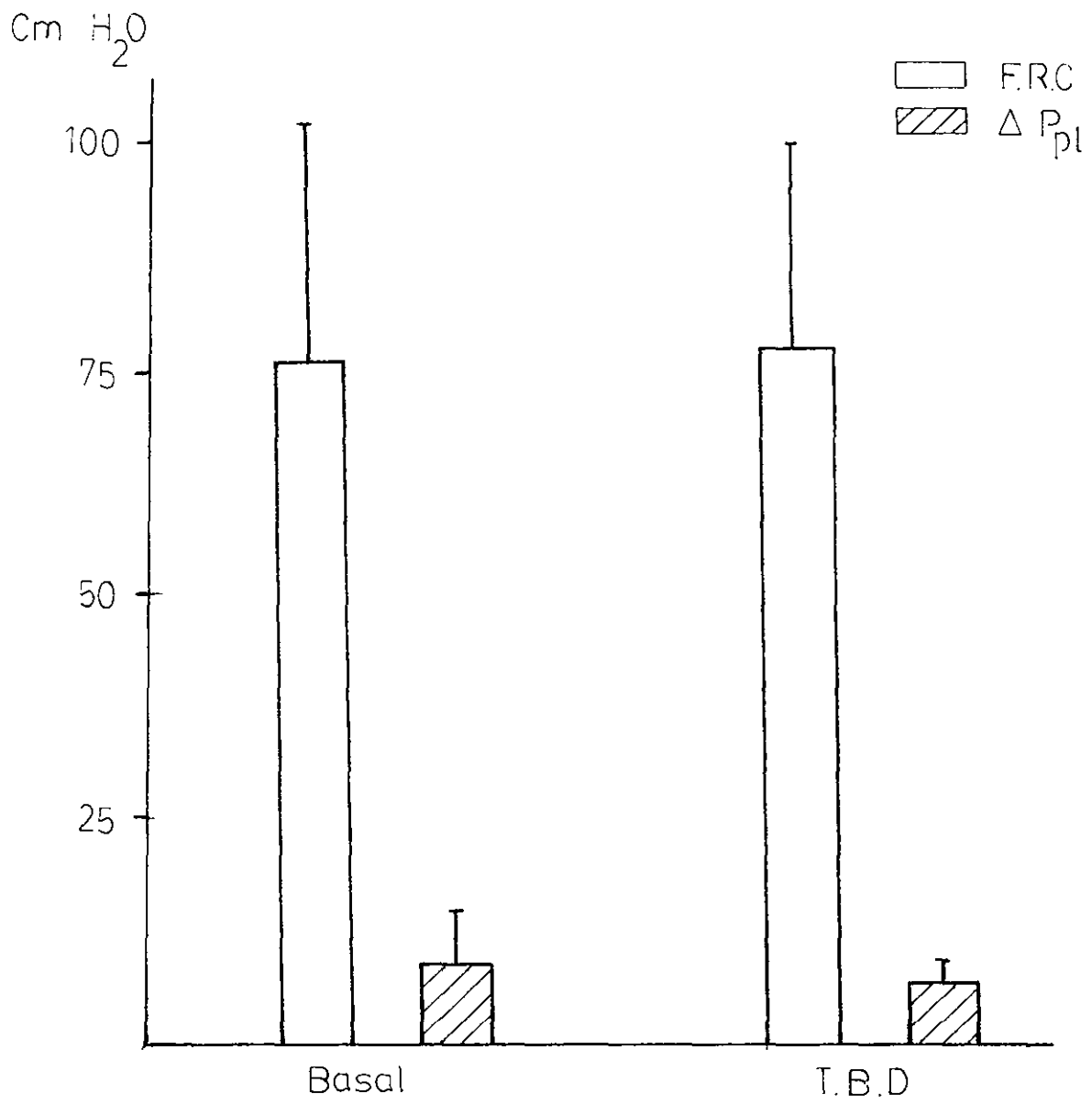


FIGURA 12. PIM a FRC y cambio de P. pleural a volumen circulante.(A)

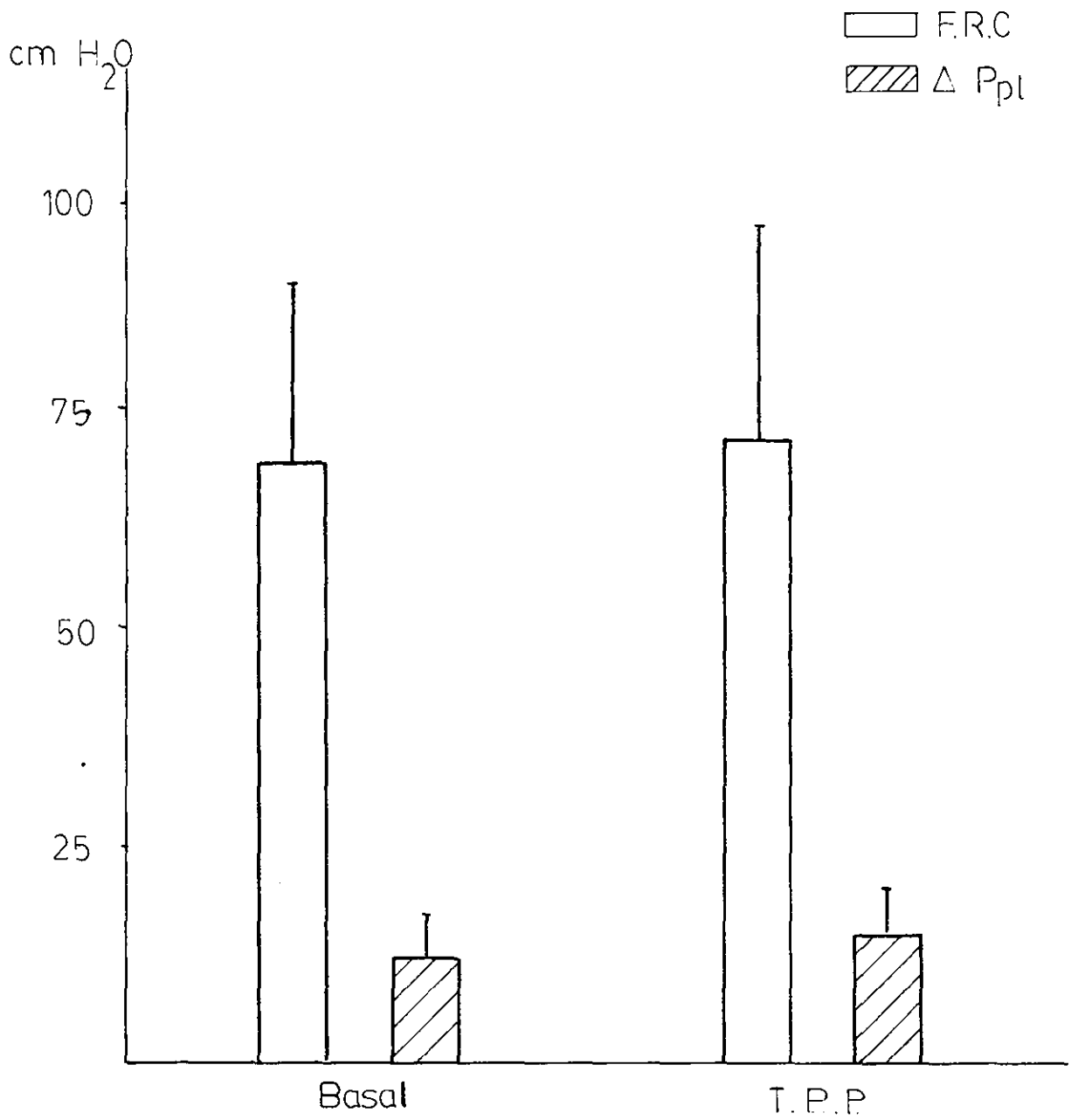


FIGURA 13. PIM a FRC y cambio de P. pleural a volumen circulante.(B)

Vamos a ver a continuación el comportamiento de las presiones musculares máximas (PIM y PEM) tanto en esófago como en boca (tabla XI).

En primer lugar diremos que en ninguno de los grupos, ni de forma basal ni tras Salbutamol o Carbachol, existieron diferencias significativas en tre las cifras registradas en boca de las realizadas en esófago. Tan sólo, la PIM a RV, de forma basal, fue en la que hubo más diferencia (8,7 cm.H<sub>2</sub>O), pero como comentamos anteriormente, no hubo diferen cias significativas.

Igualmente, tampoco hubo diferencia ni en las PIM ni en las PEM, a ningún nivel al relacionar las cifras de forma basal y tras Salbutamol o tras Carbachol. Solo la PEM, en boca, tras Carbachol, - descendió 9 cm.H<sub>2</sub>O sin ser significativa.

En lo que sí hubo diferencias significativas ( $p < 0,025$ ) fue al comparar las PIM, tanto en boca como en esófago, a FRC como RV, tanto de forma ba sal como tras Salbutamol o tras Carbachol. Tanto las PIM en boca como en esófago eran superiores a RV que a FRC.

Un hecho muy importante a destacar, es la - gran variabilidad interindividual que existía en cada grupo y a cada nivel. Es por ello por lo que la des-- viación standard de cada grupo era muy amplia, y por esto es por lo que es más difícil que alcancen la sig nificación estadística.

GRUPO AGRUPO B

	BASAL	T.B.D.	BASAL	T.P.P.
P.I.M. a FRC	74,33	77,26	68,67	73,30
BOCA	(21,98) N.S.	(22,23)	(19,80) N.S.	(22,12)
CATETER	76,00 (24,13) N.S.	76,16 (24,98)	67,50 (26,20) N.S.	73,00 (36,22)
P.I.M. a RV	80,89	88,05	77,50	80,50
BOCA	(22,55) N.S.	(19,95)	(17,80) N.S.	(21,30)
CATETER	89,64 (28,68) N.S.	88,00 (25,20)	75,50 (26,50) N.S.	81,00 (39,40)
P.E.M. a TLC	105,05	104,05	107,00	97,20
BOCA	(18,94) N.S.	(20,42)	(20,21) N.S.	(17,07)
CATETER	101,27 (27,93) N.S.	93,36 (24,23)	99,50 (2,00) N.S.	91,50 (3,54)

TABLA XI Presiones inspiratorias y espiratorias máximas.  
Están expresadas en cm de H<sub>2</sub>O.

Una vez visto los cambios de presión pleúral, por un lado y las PIM a FRC por otro, vamos a comentar la relación entre ambas: % Fuerza (tabla X , figura 14).

En el grupo A, el % medio era del 16,58 - ( $\pm 8,7$ ) con un rango de 4,8% y 32%. Una vez que mejoramos la obstrucción, vemos como se produce un cambio muy significativo ( $p < 0,001$ ), este descenso fue del 34%, pasando a ser el 10,98% ( $\pm 6,36$ ) la media tras Salbutamol, siendo el rango 5 y 21,46%.

En el grupo B, el comportamiento fue el inverso, partiendo de una media del grupo de 8,87% ( $\pm 3,28$ ), aumenta de forma significativa ( $p < 0,025$ ), pasando a 14,16% ( $\pm 6,4$ ).

Tanto el grupo A como en el B, la causa de estos cambios se debe a las modificaciones en los cambios de presión pleural a volumen circulante, ya que las presiones musculares máximas no se modificaron tras Carbachol o Salbutamol.

Visto ya los resultados del % de Fuerza, vamos a ver a continuación los resultados obtenidos del INDICE TENSION-TIEMPO (tabla X , figuras 15 y 16, que relaciona, por una parte el % de fuerza y, por otra, la relación  $T_i/T_{tot}$  . Anteriormente hemos analizado cada uno de estos factores por separado. Seguidamente vamos a analizar el resultado del producto de ambos factores.

En el grupo B, la cifra media del grupo -

fue el 0,032 ( $\pm 0,01$ ), su rango era 0,04 y 0,02, una vez practicado el test de provocación, hubo un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) pasando a ser 0,059 - ( $\pm 0,03$ ). Es decir, hubo un aumento medio de más del 60%, aunque hubo casos que aumentaron entre un 21 y un 80%.

Por el contrario, en el grupo A, la cifra media del grupo era 0,068 ( $\pm 0,03$ ) que era estadísticamente mayor que la cifra basal media del grupo B. El valor máximo del grupo A era 0,101, mientras que el mínimo era 0,021.

Una vez mejorada la obstrucción, hubo un descenso medio del 20% que alcanzó la significación estadística ( $p < 0,001$ ). El % de mejoría varió mucho de unos pacientes a otros ya que había una gran variación individual, así el mayor % fue del 77, mientras que el menor fue del 4,5%.

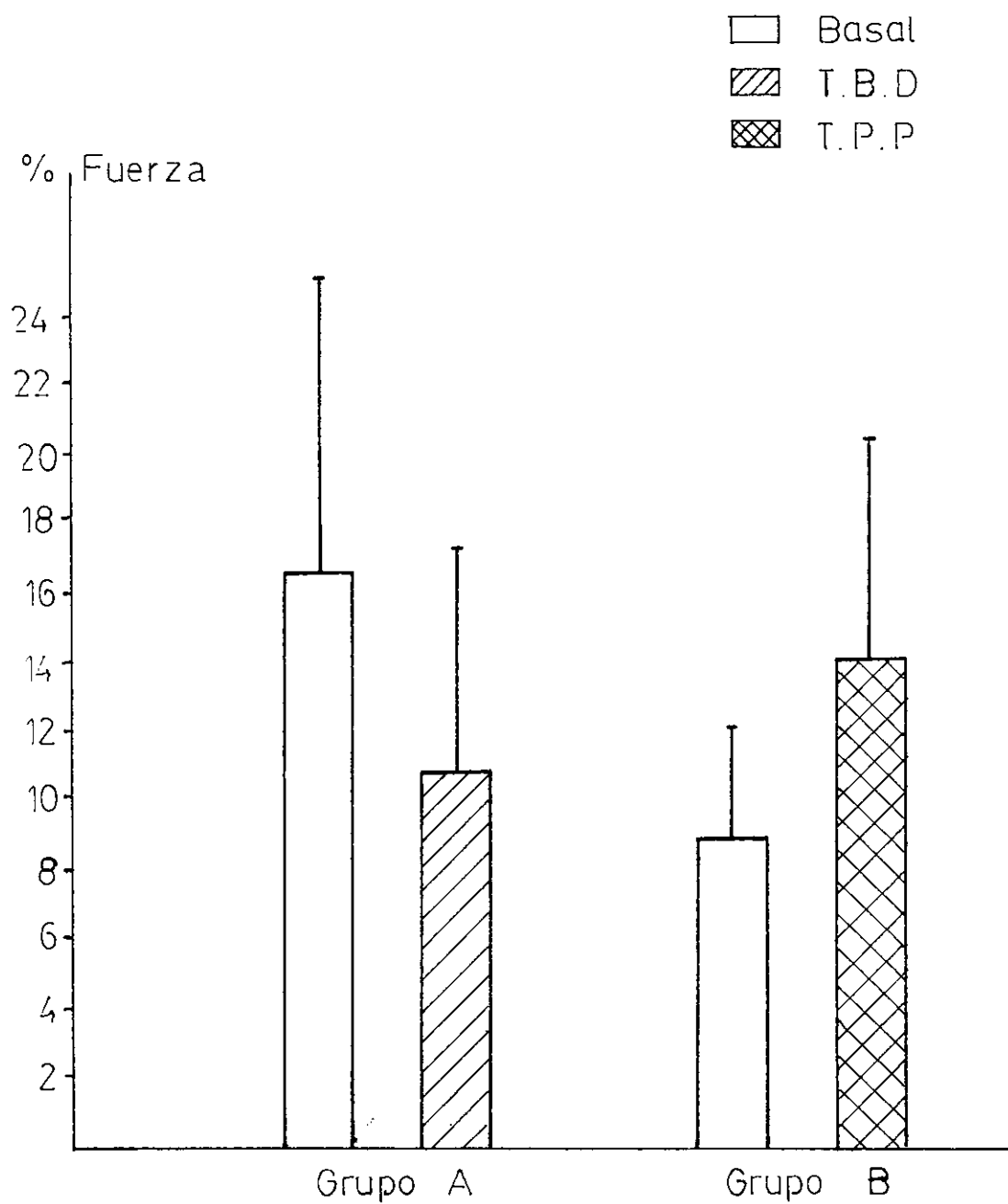


FIGURA 14. Modificaciones en el % de fuerza de los grupos A y B.



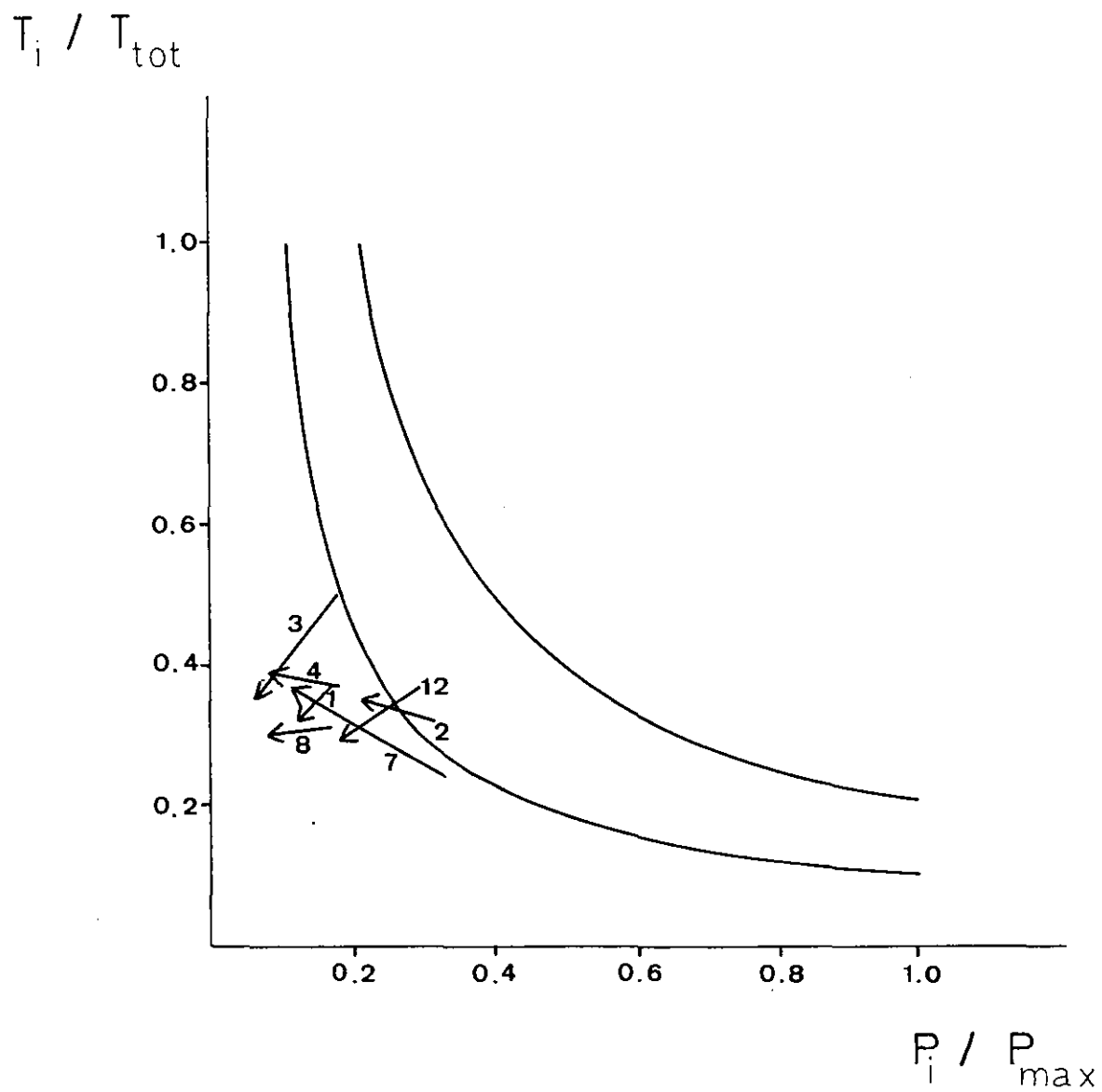


FIGURA 15. Cambios del I.T.T. en 7 pacientes del grupo A.

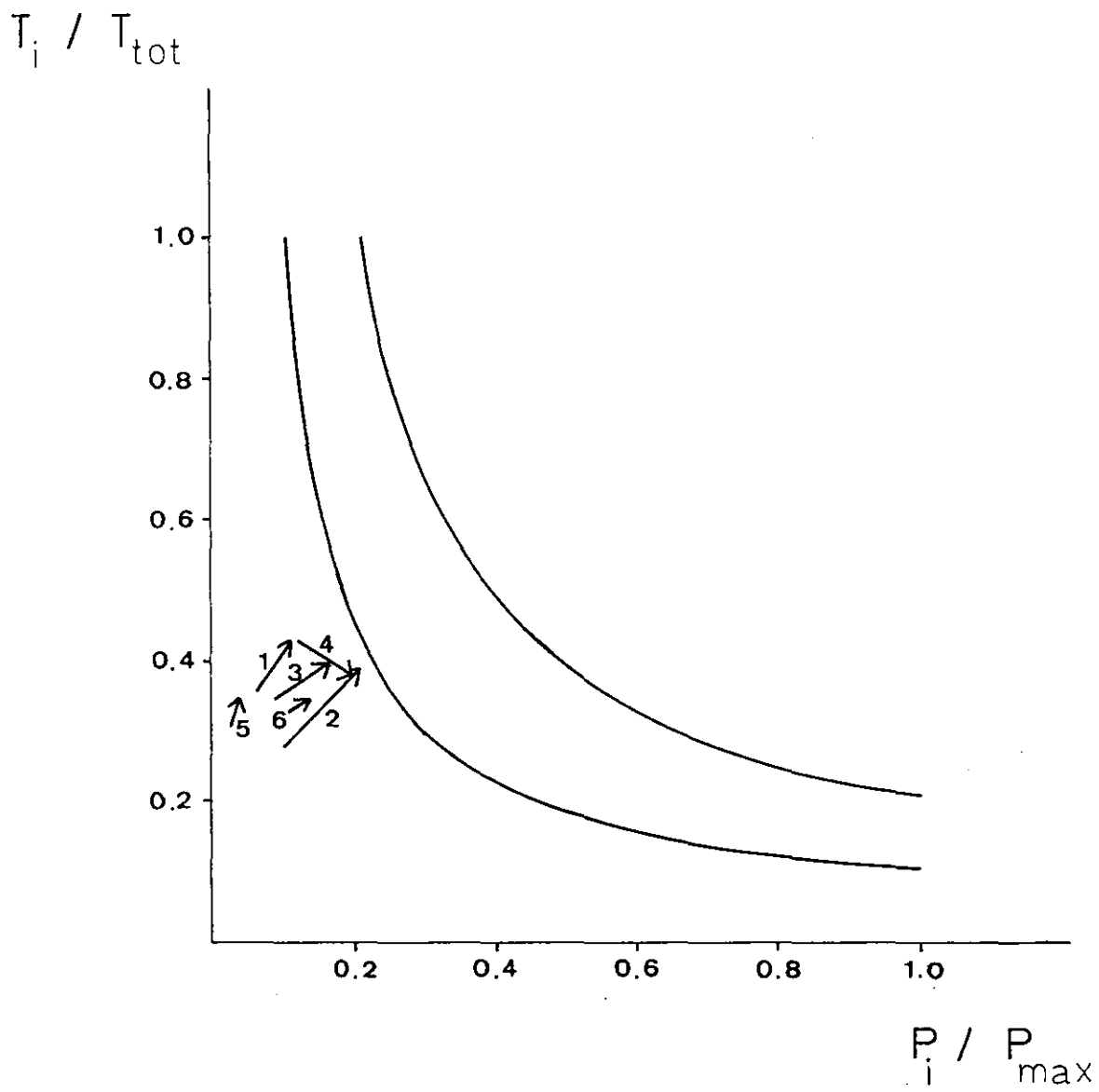


FIGURA 16. Camios del I.T.T. en los pacientes del grupo B.

En la tabla XII, están expuestos los valores del trabajo inspiratorio (elástico, resistivo y total), trabajo espiratorio y el trabajo resistivo (espiratorio e inspiratorio). Estos valores están expresados en Kpm/min.

En la inspiración, la contracción de la musculatura inspiratoria produce un trabajo que podríamos llamar positivo. Durante la espiración los músculos también están contraídos, por lo que harán también un trabajo, por esta causa es por lo que se ha llamado trabajo negativo.

En el grupo B, el trabajo inspiratorio total aumentó tras el Carbachol en un 21%, aunque dicho aumento no fue estadísticamente significativo. Sin embargo, al descomponer este trabajo en sus dos componentes, observamos como el trabajo elástico alcanzó la significación estadística ( $p < 0,05$ ), teniendo un aumento medio del 25%. El otro componente, el resistivo, aunque el cambio no llegó a alcanzar la significación estadística, también se incrementó en un 23%.

En el grupo A, la cifra de trabajo inspiratorio total estaba aumentada en comparación con la cifra basal del grupo B ( $p < 0,05$ ). Este aumento fue significativo tanto para el componente elástico como para el resistivo.

Si comparamos el trabajo inspiratorio total y el de sus dos componentes (elástico y resistivo) de forma basal y tras Salbutamol, podemos obser-

	GRUPO A =====		GRUPO B =====	
	BASAL	T.B.D.	BASAL	T.P.P.
INSPIRATORIO TOTAL	3,296 (5,137) N.S.	2,295 (3,888) N.S.	1,158 (0,865) N.S.	1,406 (0,736) N.S.
INSPIRATORIO ELASTICO	1,900 (3,140) N.S.	1,440 (2,400) N.S.	0,773 (0,551) $p < 0,05$	0,954 (0,494) $p < 0,05$
INSPIRATORIO RESISTIVO	1,391 (1,991) $p < 0,01$	0,877 (1,521) N.S.	0,405 (0,348) N.S.	0,499 (0,333) N.S.
ESPIRATORIO	0,643 (0,965) N.S.	0,446 (0,401) N.S.	0,359 (0,924) $p < 0,05$	0,594 (0,192) $p < 0,05$
RESISTIVO TOTAL	2,496 (4,247) $p < 0,05$	1,862 (3,557) $p < 0,05$	0,802 (0,821) N.S.	0,810 (0,567) N.S.

TABLA XII. Trabajo de la musculatura respiratoria.  
Están expresados en Kpm/l.

var que:

- 1º.- El trabajo inspiratorio total disminuye en un 30% aunque no fue significativo.\*
- 2º.- El trabajo resistivo inspiratorio si fue - significativo al descender un 36% ( $p < 0,01$ ).
- 3º.- El trabajo elástico inspiratorio descendió un 24% aunque no fue significativo.

Podemos observar como el trabajo espiratorio basal del grupo A es casi el doble que el basal del grupo B, siendo ambos trabajos diferentes de forma significativa ( $p < 0,025$ ). Si bien en el grupo A, tras Salbutamol, disminuyó en un 30%. En el grupo B el aumento lo fue del 65% llegando a ser estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ), cosa que no ocurrió - en el grupo A. Sin embargo, la diferencia entre las cifras tras Carbachol del grupo B y basal del grupo A no eran significativas.

Hasta ahora habíamos visto resultados de - trabajo inspiratorio y espiratorio. A continuación , vamos a analizar el comportamiento del trabajo elástico y resistivo como porcentaje del trabajo inspiratorio total (figura 17).

Así en el grupo A, el trabajo elástico es del 57,6% del total, mientras que el resistivo es del 42,2%. Una vez mejorada la obstrucción y la hiperinsuflación, el elástico es el 63% del total, mientras que el resistivo es el 38%.

En el grupo B (figura 17), de forma basal,

el inspiratorio es el 65,6% del trabajo inspiratorio total, mientras que el resistivo es del 35%. - Como vemos, es prácticamente igual que los resultados tras broncodilatador del grupo A. Una vez administrado Carbachol, ambos trabajos aumentan en -- igual proporción, así el elástico es del 68,5% del trabajo inspiratorio total, mientras que el resistivo es el 37%.

En cuanto al trabajo resistivo (inspiratorio más espiratorio), observamos como en el grupo A hay un descenso significativo ( $p < 0,05$ ) del - 25% mientras que en el B prácticamente no se ha mo dificado.

Finalmente diremos que, en todos los gru pos y en cada uno de los trabajos existía una gran variabilidad interindividual, por lo que las desvia ciones standard de los grupos eran muy amplias. Si además, unimos que sólo se pudo realizar la deter minación del trabajo en 18 pacientes, es por lo que no había un gran número de pacientes y, por tanto, alcanzar la significación estadística es más difi cil.

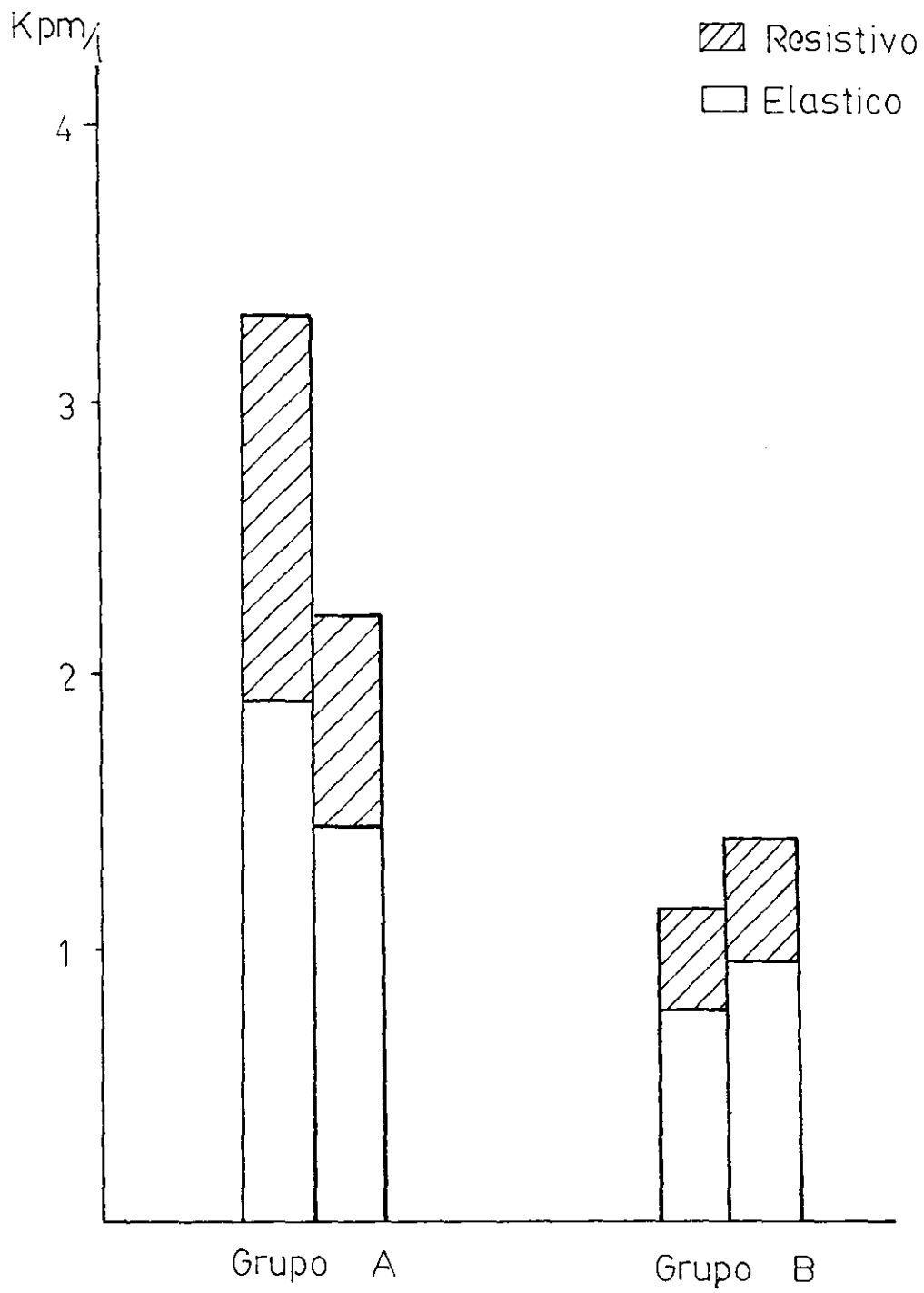


FIGURA 17. Descomposición del trabajo inspiratorio total.

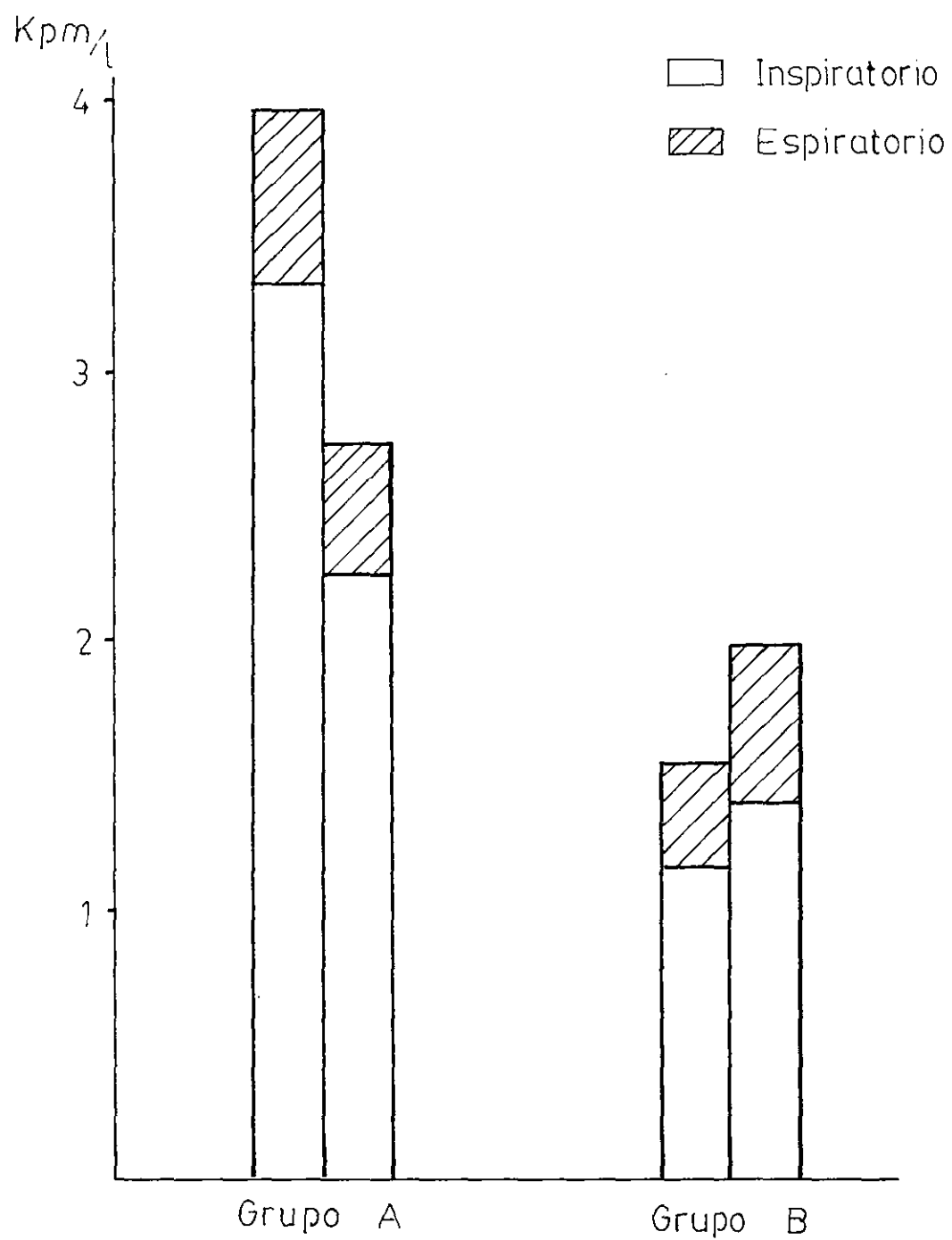


FIGURA 18. Descomposición del trabajo respiratorio total.



En la tabla XIII, podemos observar las cifras de  $\text{PaO}_2$  y  $\text{PaCO}_2$  de ambos grupos.

En primer lugar diremos que en el grupo A la media basal de  $\text{PaO}_2$  era 75 ( $\pm 10,2$ ) mm. Hg. y su rango de 93 y 62. Agrupados según su  $\text{PaO}_2$  tenemos: 6 pacientes que estaban entre 60 y 70 mm Hg; cinco entre 71 y 80, y el resto (ocho), con más de 80.

Con respecto a la  $\text{PaCO}_2$ , la media era de 38,9 ( $\pm 4,58$ ) mm Hg., su rango de 26 y 53. De los 19 pacientes, uno tenía hipocapnia (26 mm Hg) y otro hipercapnia (53 mm Hg), el resto de los pacientes tenían sus cifras entre 35 y 45 mm Hg.

Una vez administrado Salbutamol, hay un aumento evidente en la  $\text{PaO}_2$ , pasando de 78,3 ( $\pm 10,5$ ) mm Hg., este aumento llegó a alcanzar la significación estadística ( $P < 0,05$ ). Sin embargo, la  $\text{PaCO}_2$  - aunque disminuyó de forma global 1,4 mmHg. y pasó a 37,5, no fue significativa. De forma pormenorizada, diremos que siete pacientes no modificaron su  $\text{PaO}_2$ ; nueve aumentaron, siendo el paciente nº 3 el que más aumentó, pasando de 62 a 78 mm Hg; solo tres disminuyeron la  $\text{PaO}_2$ , siendo el nº 16 el que más disminuyó, pasando de 85 a 81,7.

En lo que respecta a la  $\text{PaCO}_2$ , siete no se modificaron; tres aumentaron, siendo el nº 5 el que aumentó más, aumentó 4 mm Hg; el resto, siete -

En segundo lugar vamos a examinar el com-

portamiento gasométrico del grupo B. Todos los pacientes partían con una  $\text{PaO}_2$  dentro de los límites normales, siendo la media 92 mm Hg. y su S.D. de 17. Igualmente la  $\text{PaCO}_2$  también estaba en los límites normales, siendo la media 36 mm Hg. y la S.D. de 6.

Tras el test de provocación, la  $\text{PaO}_2$  pasa a ser 90 mm Hg. ( $\pm 15$ ). A título individual diremos que en cinco de ellos no se modificó, mientras que la paciente n<sup>o</sup> 3 pasó de 93 a 80 mm Hg.

Con respecto a la  $\text{PaCO}_2$ , disminuyó de forma global, 2 mm Hg, siendo tras Carbachol 34 ( $\pm 8$ ) mm Hg.. De los 6 pacientes, 3 no se modificaron, los tres restantes, uno disminuyó 3 mm Hg y dos disminuyeron 2 mm Hg.

		<u>GRUPO A</u>		<u>GRUPO E</u>	
		BASAL	T.B.D.	BASAL	T.P.P.
Pa O <sub>2</sub> (mm Hg)		75,10	78,30	92,10	90,30
		(10,20)	(10,50)	(17,55)	(15,00)
		P < 0,05		N.S.	
Pa CO <sub>2</sub> (mm Hg)		38,90	37,50	36,01	34,40
		( 4,58)	( 3,25)	( 6,10)	( 8,22)
		N.S.		N.S.	

TABLA XIII. Presiones arteriales de Oxígeno y Anhidrido carbónico en los grupos A y B.

Los dos hechos fundamentales que ocurren en el asma bronquial, tanto espontánea como inducida, es la obstrucción de las vías aéreas y la hiperinsuflación acompañante. Estos dos hechos van a estar producidos por diversos factores: broncoespasmo, edema de mucosa, excesiva secreción glandular y contracción de la musculatura inspiratoria (123).

Los pacientes del grupo A pertenecen (tablas V y VI), de forma basal con una obstrucción de las vías aéreas, tanto centrales como periféricas. Prueba de ello es el aumento de las Raw inspiratorias, que reflejan, fundamentalmente, el grado de obstrucción de las vías aéreas centrales y en menor grado las periféricas (81). Al examinar nuestros resultados observamos que existe gran variabilidad interindividual en las cifras de Raw, una explicación a este hecho es que los asmáticos difieren en el lugar de la obstrucción y por tanto en el sitio predominante de la obstrucción (68, 71, 127). Es por ello, por lo que las posibles localizaciones producirán alteraciones en el lugar de limitación al flujo aéreo.

Con respecto al grupo B, podemos decir -- que según el índice de TIFFENEAU, ninguno de nuestros pacientes partirían con obstrucción de la vía aérea, sin embargo, al examinar otros parámetros, podemos comprobar como las Raw están elevadas en el paciente número 3, que además coincide que este paciente tenía su MMEF inferior al 70% de su teórico, hecho que ocurriría igualmente en el paciente número

2. Por consiguiente, podemos afirmar que aunque el  $FEV_1\%$  estaba dentro de los límites de normalidad, - en estos pacientes podría existir una obstrucción - residual de la vía aérea.

El segundo hecho fundamental en el asma - sintomática es la hiperinsuflación, ésta está presente en todos los pacientes del grupo A (tabla VI, figuras 5 y 6), siendo la media del grupo de 155% - del teórico, llegando incluso el paciente número 5 a tener un 187% de la FRC teórica. En lo que respecta al grupo B, comprobamos como tres pacientes tienen su FRC dentro de la normalidad; uno, la tiene en los límites; 2, la tienen discretamente elevada.

Si bien esta es la situación basal de la que parten ambos grupos, tras los tests de broncodilatación y provocación, se han producido los siguientes cambios, utilizando el  $FEV_1$  como índice de broncodilatación en el grupo A y de broncoconstricción en el grupo B, y lo podemos ver en la tabla V. Tras la administración de Salbutamol ha existido un aumento significativo del  $FEV_1$ , mientras que por el contrario, en el grupo B, hubo un descenso, también significativo, tras Carbachol.

Aunque hemos utilizado el  $FEV_1$  como índice de broncodilatación y broncoconstricción, coincidimos con SNIDER (128) y BOUSHY (129) en el sentido de que es el MMEF el parámetro que más aumenta o disminuye en mayor proporción tras la realización de ambos tests. Sin embargo, la menor variabilidad del --

FEV<sub>1</sub> nos ha llevado a esta elección.

Otro parámetro habitualmente poco utilizado como test de broncodilatación es la FVC. Fue AYRES (130) el primero que observó este comportamiento, posteriormente, RAMSELL y TISI (132) observaron el mismo comportamiento en sus pacientes tras una terapia broncodilatadora. Concomitantemente con este aumento de la FVC, también observaron que había un descenso de la FRC, ambos cambios podían producirse incluso sin mejoría de los flujos. A pesar de que no mejoraran los flujos, estos autores concluían afirmando que estos cambios traducirían una broncodilatación. Estos mismos resultados son extrapolables a los obtenidos por nosotros. De tal forma que tras la administración de Salbutamol hemos obtenido un aumento significativo de la FVC y simultáneamente un descenso significativo de la FRC (figura 1). Además de estas modificaciones en los volúmenes, también obtuvimos mejoría en los flujos tanto inspiratorios como espiratorios (tabla VI). La explicación a estos cambios ha sido dada por varios autores: GIRARD (131), BOUHUYS (133) y McFADDEN (134). Estos autores aseguran que tras la administración de un broncodilatador ocurrirán una serie de hechos:

- 1.- La FVC mejora por aumento del tiempo espiratorio.
- 2.- Descenso del tono del músculo liso bronquial.
- 3.- Caída de la presión de retracción elástica pulmonar.

En lo que respecta al grupo B, observamos que el comportamiento obtenido ha sido el inverso, de tal forma que según los datos espirográficos ha existido broncoconstricción ya que hubo descenso -- significativo del  $FEV_1$ , FVC y MMEF (tabla V). Igualmente también fue significativo el aumento en la cifra de Raw, también descendieron los flujos máximos aunque sin alcanzar la significación estadística - (tabla VII).

En lo que respecta a los volúmenes pletismográficos de ambos grupos el comportamiento no ha sido homogéneo (tabla VI). Así la FRC y el RV disminuyeron de forma significativa tras el test de broncodilatación y como decíamos anteriormente, estos cambios reflejarían broncodilatación. Por el contrario en el grupo B, ni la FRC ni el RV se modificaron de forma ostensible. A nuestro entender las explicaciones a este comportamiento podría ser:

- 1.- Que no hemos llegado a producir una obstrucción suficiente para producir una insuflación.
- 2.- Que no es lo mismo una insuflación espontánea que inducida.

Sin embargo, el comportamiento de la TLC en ambos grupos sí ha sido homogénea (figuras 5 y 6), ya que no se ha modificado de forma significativa - en ningún grupo. Este mismo comportamiento lo obtuvo BOUSHY (129) en sus pacientes tras los tests realizados.

Un hecho en que coincidimos con el resto de la literatura es en señalar que el índice de TIFFENEAU no es válido como test de broncodilatación (135, 137). La explicación es que el  $FEV_1$  puede aumentar en la misma proporción que la FVC o que aumente en menor proporción, por lo que no se modifica o disminuye respectivamente.

Si como vimos anteriormente, lo fundamental en el asma es la obstrucción y la insuflación, el asma será una enfermedad que afecte fundamentalmente, a las vías respiratorias sin afectar al parénquima pulmonar. Por consiguiente los pacientes asmáticos y sintomáticos tendrán las propiedades elásticas así como la curva presión-volumen dentro de la normalidad. Sin embargo, la insuflación que presentan los asmáticos ocasionará que los pacientes "respiren" en una porción más alta y plana de la curva presión-volumen, esto dará como consecuencia una disminución de la compliance estática (86, 138, 139).

Al examinar nuestros resultados (tabla IX) comprobamos que tanto la compliance estática como la dinámica del grupo A, de forma basal, están reducidas si la comparamos con las basales del grupo B. Sin embargo, hay que tener en cuenta que ambas compliances del grupo A estaban dentro de los límites de la normalidad, aunque en el límite inferior. Este mismo comportamiento fue el obtenido por WOOLCOCK (84), es decir, la compliance estática aunque está disminuida no llega a alcanzar una cifra que rebase



los límites de normalidad. Este autor asegura que en el asma, se produce un aumento de la presión -- transpulmonar a cualquier volumen pulmonar, añade además que habría una pérdida o disminución de la presión de retracción elástica pulmonar. En nuestros pacientes no hemos observado que hubiera una mayor presión transpulmonar, sí por el contrario -- hemos observado que el coeficiente de retracción elástica pulmonar (CRE) estaba disminuido, que aunque estaba dentro de los límites de normalidad, estaba en el límite inferior. En lo que respecta al grupo B, el CRE era totalmente normal. Este mismo comportamiento lo obtuvo GOLD (87) en sus investigaciones; además observó que la curva presión-volumen estaba desplazada hacia arriba y a la izquierda. Sin embargo ninguno de estos autores fueron capaces de averiguar cual era la causa de esta pérdida de retracción elástica.

PERESS (86) fue el que hizo una aproximación más cercana en el esclarecimiento de la alteración elástica en el asma. Este autor proponía -- que a medida que aumentaba la insuflación se producía unos cambios llamativos en las propiedades -- elásticas pulmonares.

- 1.- Pérdida de la presión de retracción elástica pulmonar.
- 2.- Aumento de la presión de retracción elástica de la caja torácica.
- 3.- Incapacidad de la musculatura inspiratoria a generar más fuerza a medida que au

menta la insuflación.

La conjunción de estos tres hechos hace que se alcance una nueva situación de equilibrio a un volumen pulmonar mayor.

Sin embargo, no fue hasta 1.980, cuando - llegó a la explicación de la verdadera causa responsable de la pérdida de retracción elástica pulmonar. Fue MARTIN (88) el que demostró que la persistente actividad de la musculatura inspiratoria durante la la espiración es la responsable de los cambios de las propiedades elásticas y por tanto los que mantenga la insuflación.

Si como hemos visto, el asma tiene una repercusión clara sobre la compliance pulmonar en condiciones casi estáticas, no hay que olvidar que también repercute sobre otro tipo de compliance: C. dinámica (138, 99, 55). Al comparar la C. dinámica de forma basal en ambos grupos (Tabla IX), podemos observar que la media del grupo B es superior a la del grupo A, sin embargo tras el test de broncodilatación y provocación, el comportamiento obtenido fue - el inverso, de tal forma que aumentó en el grupo A, mientras que en el B descendió. En ambos casos fue - significativo.

Estos cambios son debidos a las constantes de tiempo (99). A mayor grado de obstrucción de las vías aéreas, habrá una mayor desigualdad en las constantes de tiempo, de tal forma que el llenado y va--

ciado de las unidades pulmonares estará alterado - 53, 138). Como consecuencia, a mayor grado de obstrucción, la caída en la compliance dinámica será también mayor, a una misma frecuencia respiratoria. Sin embargo, en nuestros pacientes al correlacionar el TIFFENEAU con la C. dinámica, no hemos encontrado una gran correlación entre ambos parámetros ( $r=0,54$ ). A nuestro juicio, esta no correlación se debe a:

- a) Gran variabilidad interindividual.
- b) Diferentes frecuencias respiratorias de cada uno de ellos.
- c) El índice de TIFFENEAU es un parámetro realizado de forma forzada, mientras que la C. dinámica es a volumen circulante (no forzada).

Al interpretar los resultados de la C. dinámica hay que tener en cuenta que ésta dependerá de la inhomogeneidad de la obstrucción (53, 99, 138) y por tanto a menor C. dinámica le corresponderá una mayor inhomogeneidad en el llenado y vaciado de las unidades alveolares. Si los pulmones se expanden de forma inhomogénea, la diferencia entre la presión pleural durante una inspiración dinámica y otra casi estática vendrá dada por la pérdida de resistencia al flujo aéreo a través de los pulmones. Como consecuencia, a mayor grado de obstrucción (espontánea o inducida), el llenado y vaciado se hará de una forma menos homogénea y la diferencia entre la compliance estática y la dinámica será mayor. Esto es lo que ocurre en el grupo A (figura 10), así si comparamos ambas compliances de forma basal, comprobamos que hay

una gran diferencia. Una vez mejorada la obstrucción, observamos que existe una tendencia a la aproximación entre ambas. Estos cambios vienen como consecuencia de una menor obstrucción y por tanto una mejor distribución del gas inspirado, de esta forma la expansión pulmonar se hará también más homogénea. A pesar de esta mejoría, se puede comprobar que existe aún diferencias entre ambas, pensamos que esto se debe a que los pacientes tenían aún una obstrucción residual, además hay que tener en cuenta que siempre hay ciertas diferencias entre ambas, ya que la C. dinámica se hace con flujo y la C. estática es sin flujo y por tanto mayor.

En lo que respecta al grupo B (figura 11), el comportamiento obtenido ha sido el inverso, así tras el test de provocación, la diferencia entre ambas compliances aumentó, poniendo de manifiesto una mala homogeneidad en el llenado por aumento de la obstrucción. Todos estos cambios reflejarían una mala distribución del gas inspirado.

Si tenemos en cuenta que la compliance es la relación entre cambios de volumen/cambios de presión pleural a nivel de FRC, si el numerador de esta relación (volumen) es prácticamente igual en ambas compliances (0,500 c.c), la diferencia entre una  $C_{st}$  y  $C_{dyn}$  vendrá por los cambios de presión pleural. Esta diferencia entre una insuflación estática y una dinámica nos lleva a la conclusión de que la presión elástica está relacionada con la expansión de las unidades pulmonares.

Si los cambios de presión pleural es lo que marca la diferencia entre ambas compliances, hay que reseñar que son los cambios de presión pleural también los que hacen la diferencia en la  $C_{dyn}$  tras los tests de broncodilatación y broncoconstricción. De tal forma que el volumen circulante no cambia de forma sustancial en los dos grupos (tabla - VIII). Por el contrario sí ha habido modificaciones significativas en los cambios de presión pleural en ambos grupos (tabla X ). Así podemos comprobar que disminuyó de forma significativa en el grupo A, -- mientras que en el B aumentó también de forma significativa. Estas modificaciones ocurrieron en todos los pacientes sin excepción alguna.

Los cambios de presión pleural a volumen circulante es de gran importancia, ya que pondrán de manifiesto la actividad de la musculatura respiratoria, y más en concreto, la inspiratoria, siendo ésta la responsable de la fase activa de la respiración (88, 89, 99, 100, 102).

Si como veíamos anteriormente, nuestros -- pacientes respiraban en un segmento inadecuado de -- la curva P-W pulmonar, esto ocasionará una mayor -- carga mecánica que va a repercutir de forma decisiva sobre la musculatura respiratoria y más en concreto sobre la inspiratoria. Respirando a volumen -- circulante, la presión inspiratoria es consumida -- fundamentalmente en vencer la carga elástica, y una pequeña parte en vencer la carga resistiva. Si bien esto es lo que ocurre en pacientes normales, en los

pacientes con obstrucción de la vía aérea e insuflación (basalmente el grupo A y tras Carbachol en el B) condicionará un aumento de la carga elástica que además tendrá añadida una mayor carga resistiva por aumento de la obstrucción. Esta situación hará que la musculatura inspiratoria tenga que generar más presión para contrarrestar estas anormalidades, de tal forma que para movilizar igual cantidad de volumen, el cambio de presión pleural será mayor. A medida que aumente la insuflación, disminuirá la capacidad de la musculatura inspiratoria a generar más presión, la causa de esta incapacidad se debe a la relación Fuerza-Longitud del músculo (86, 88, 89, 104, 111). Por tanto vemos como el aumento de la insuflación disminuirá la  $C_{dyn}$  y condicionará mayor carga elástica.

Si bien el componente resistivo es mínimo en sujetos normales, en pacientes con obstrucción de la vía aérea, dicho componente sí tiene un papel más importante, ya que la musculatura inspiratoria tendrá también que vencer esta carga resistiva (99, 102).

Aunque la presión pleural es negativa -- siempre en los individuos normales, en los pacientes asmáticos con severa obstrucción de la vía aérea, la presión pleural al final de espiración puede llegar a ser positiva (+) (88, 89, 99). Así en -- seis pacientes del grupo A, basalmente, la presión pleural al final de la espiración llegó a ser (+). Sin embargo, tras la mejoría de la obstrucción, - los seis casos en que era (+) pasaron a ser (-).

En el grupo B, ningún paciente ni de forma basal ni tras Carbachol llegó a ser (+), aunque sí se aproximaba la presión pleural al final de la espiración a la línea 0 (figura 19).

En la figura 19 están representados de forma esquemática los cambios de presión pleural dependiendo de la severidad de la obstrucción. Podemos comprobar que cuando los pacientes está asintomáticos, tanto en la inspiración como en la espiración la presión es siempre (-), pero a medida que aumenta la severidad, los cambios en la presión son más amplios, de tal forma que en la inspiración se hace cada vez más negativa mientras que en la espiración se va haciendo menos negativa hasta el punto en que cuando la severidad aumenta en más intensidad llega a sobre pasar la línea 0 y se hace (+).

Esta es la causa por lo que la cifra de cambios de presión pleural, basalmente, en el grupo A sea mayor que la cifra de presión pleural de forma absoluta, es decir, en relación a la línea 0. Sin embargo una vez mejorada la obstrucción, ambas cifras son prácticamente iguales. En el grupo B, de forma basal, son prácticamente iguales y sin embargo tras el test de provocación, hay una tendencia a que haya una diferencia entre ambas, aunque como dijimos anteriormente no llegó ningún paciente a ser (+) al final de la espiración. Estos datos obtenidos en nuestros pacientes son totalmente concordantes con los resultados de MARTIN (38, 89, 99 y 100).

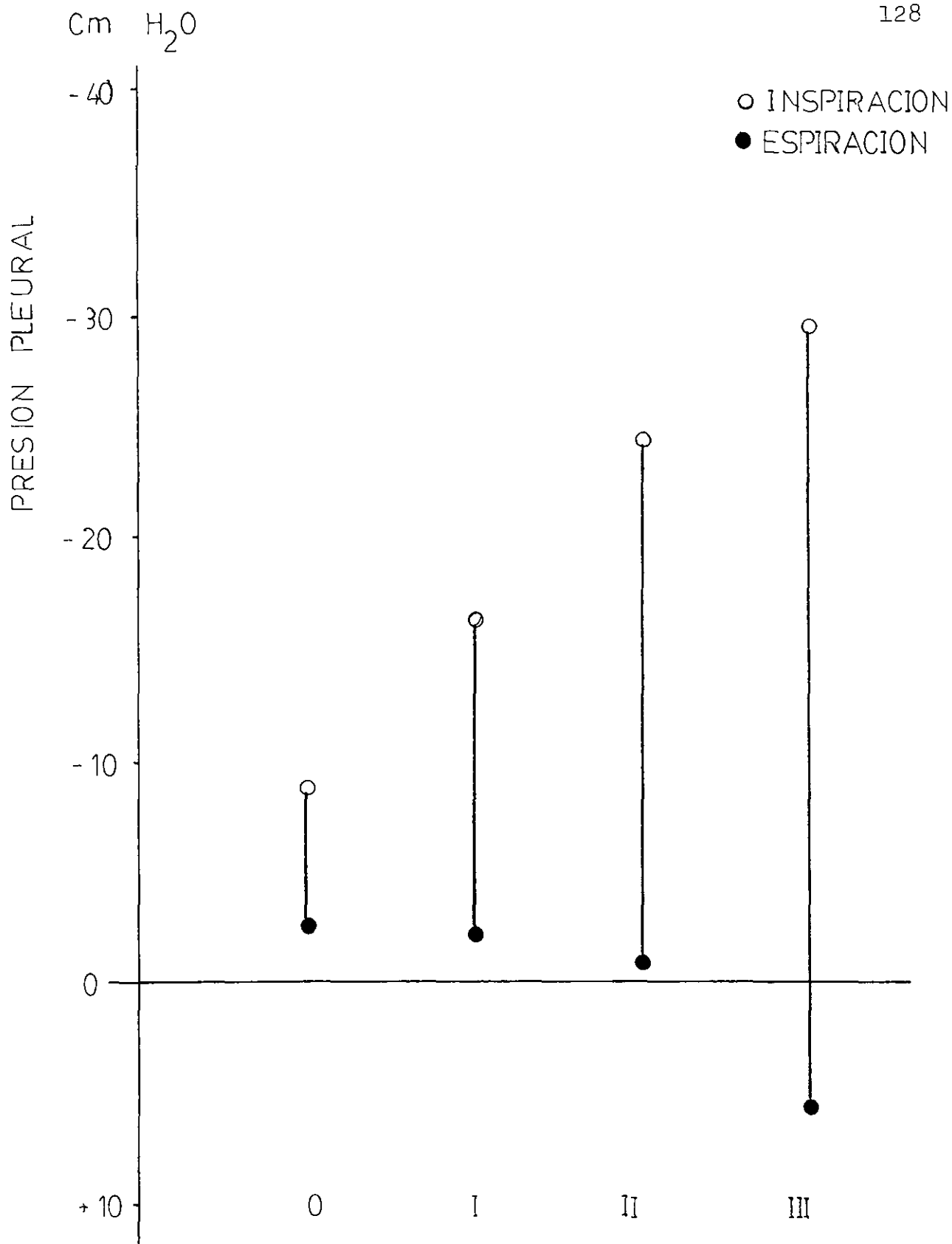


FIGURA 19. Cambios en la P. pleural a  $V_t$  dependiendo de la severidad de la obstrucción e insuflación.



El mecanismo fisiopatológico que explica estos hechos es que debido a la obstrucción e insuflación, la musculatura espiratoria produciría presión suficiente como para provocar el cierre de la vía aérea, para contrarrestar este hecho, la musculatura accesoria estaría permanentemente contraída durante la espiración y de esta forma prevendría el desarrollo de presión pleural positiva lo suficientemente alta para producir limitación al flujo espiratorio.

Ya que hemos comprobado que la obstrucción e insuflación repercute de forma evidente sobre la musculatura inspiratoria y espiratoria a nivel de respiración corriente, vamos a ver a continuación el trabajo realizado por dicha musculatura (tabla - XII).

Si como veíamos anteriormente en los individuos asintomáticos la musculatura inspiratoria generaba presiones, fundamentalmente, para vencer la carga elástica y en escasa cuantía la carga resistiva, es lógico esperar que de forma basal en el grupo B, el trabajo elástico sea mayor que el resistivo - (99,101). Efectivamente al observar la figura 17 - comprobamos que el trabajo elástico es muy superior al resistivo (66,6 y 34% respectivamente del trabajo inspiratorio total).

En el grupo A, el trabajo elástico inspiratorio contribuye en gran medida al trabajo inspiratorio total, representando un 57,6% mientras que el resistivo lo es del 42,2%. La causa del aumento

del trabajo elástico se debe al aumento de la FRC. Este aumento condicionará una mayor carga mecánica que los sujetos normales. En lo que respecta al componente resistivo, éste también estará aumentado - por aumento de la obstrucción tanto de vías aéreas centrales como periféricas (99). Nuestros datos son totalmente coincidentes con los obtenidos por otros autores (99,101). Igualmente coincidimos con McLLORY (101) y MARTIN (99) en el sentido de que a medida que aumenta la severidad del asma, aumenta en igual proporción tanto el componente elástico como el resistivo, aunque el elástico será siempre superior - al resistivo. De forma basal en el grupo A, el elástico es ligeramente superior al resistivo, pero una vez administrado el Salbutamol, comprobamos como ambos trabajos disminuyen de forma ostensible, de tal forma que el componente elástico es el 63%, mientras que el resistivo es el 38% (figura 17).

De forma general diremos que la relación entre elástico y resistivo es difícil de evaluar, y dependerá de la validez y del registro tanto de la compliance como de la Raw (99).

Con respecto al trabajo espiratorio, obseruvamos que en el grupo A, disminuye en un 31%. Por el contrario en el grupo B aumenta un 35%, siendo significativo este aumento (figura 18). Ambos datos ponen de manifiesto como en ambos grupos, al mejorar o indicar la obstrucción, el trabajo espiratorio también aumentará o disminuirá. La explicación a este comportamiento viene dado por el aumento de la presión de

retracción elástica de la caja torácica debido a la insuflación, esto facilitará la espiración, disminuyendo, por tanto, el trabajo de la musculatura espiratoria (99,101).

Al examinar la relación trabajo inspiratorio/espiratorio (figura 18), podemos comprobar como de forma basal en el grupo A, el trabajo inspiratorio es más de tres veces el espiratorio. Una vez mejorada la obstrucción, el trabajo inspiratorio es más de 5 veces el espiratorio.

Por tanto podemos decir que el trabajo inspiratorio es el componente fundamental del trabajo respiratorio total, tanto de forma sintomática como asintomática.

Si como hemos comprobado anteriormente, la obstrucción y aumento de la FRC repercutía sobre el trabajo respiratorio y sobre las presiones pleurales a volumen circulante, cabría esperar que la insuflación repercutiera sobre las presiones musculares máximas tanto inspiratorias como espiratorias (tabla XI) y sin embargo no ha sido así. El hecho por el que podría haber repercutido se debe:

1.º Según la ley de LAPLACE  $P = 2T/r$  (P = presión; T= tensión y r = radio).

Pues bien, al estar los pacientes del grupo A insuflados, cabe esperar que el diafragma esté aplanado por lo que su radio estará aumentado y por tanto a igualdad de tensión, a mayor radio le corres

ponderará una menor presión.

2.- El diafragma, al igual que el resto de la musculatura respiratoria, posee la curva FUERZA-LONGITUD (104). Esta relación indica que cuando se estimula un músculo en su posición óptima de reposo, genera una fuerza contráctil máxima. Por el contrario cuando un músculo parte de una posición más alargada o más acortada, la estimulación supramáxima ocasionará una fuerza submáxima.

Por lo tanto si los pacientes del grupo A, de forma basal, estaban respirando a un volumen pulmonar mayor, hace que la musculatura inspiratoria, y en especial el diafragma, se acorten antes de la contracción, por lo que actuará en un segmento inadecuado de la curva fuerza-longitud, por lo que habría una menor fuerza máxima. Sin embargo al examinar la tabla 10, comprobamos como de forma basal ni en el grupo A ni en el B han existido alteraciones en la PIM, siendo nuestros valores de PIM, - similares a los expuestos por SMYCH (140). En lo que sí hubo diferencias fue en las PIM entre las obtenidas a FRC y las RV, que ya se hacían, a diferentes niveles pulmonares y por tanto se modificaría la geometría de la musculatura inspiratoria, y más en concreto la del diafragma.

De forma general diremos, que sólo 3 pacientes del grupo A partían con cifras bajas de PIM, mientras que en el resto eran normales, por lo que la media del grupo estaba dentro de la normalidad.

El que las cifras de PIM del grupo B estén dentro de la normalidad es un hecho lógico, ya que los pacientes partían sin hiperinsuflación.

En lo que respecta a las PEM, podemos decir, que el comportamiento obtenido ha sido el mismo, es decir, estaban también dentro de la normalidad en las cifras basales de ambos grupos.

Al mejorar la insuflación en el grupo A, cabría esperar al modificar la geometría del diafragma, aumentarían las presiones musculares inspiratorias ya que estaría en un segmento más adecuado de la curva fuerza-longitud, sin embargo, no hubo modificaciones en dichas presiones máximas tras el Salbutamol. El que no cambiaran dichas presiones máximas tras Carbachol en el grupo B, es lógico ya que no hubo modificaciones en los volúmenes pulmonares pletismográficos.

El que no se modificaran las presiones máximas en el grupo A, pensamos puede ser debido a tres causas:

1.- Que los cambios habidos en los volúmenes estáticos no han sido de gran cuantía.

2.- Gran variabilidad interindividual y por tanto la desviación standar es muy amplia, por lo que alcanzar la significación estadística es más difícil.

3.- Debido a la carga mecánica a la que -

es sometida la musculatura respiratoria, ésta puede poner en marcha una serie de mecanismos de compensación para contrarrestar estas desventajas:

a) Aumento del impulso nervioso hacia los músculos, de tal forma que a mayor insuflación, la fuerza de la inspiración será también mayor (86, 121).

b) El diafragma se acortaría de forma permanente - por pérdida de sarcómeros. Este mecanismo se haría en aquellos procesos de evolución crónica y no en los casos agudos. De todas formas este mecanismo no ha sido comprobado en humanos (109).

c) Hipertrofia muscular. Se ha demostrado que en adultos jóvenes con asma, los esternocleidomastoideos tenían un espesor del 25% superior a los individuos normales (111).

Hasta ahora hemos analizado el comportamiento de las presiones pleurales tanto a volumen circulante como las presiones máximas por separado. No obstante, existe un parámetro de gran importancia en la mecánica respiratoria: Porcentaje de fuerza empleada (% de fuerza) (106,140). Este parámetro relaciona los cambios de presión pleural a volumen circulante en relación a la fuerza máxima inspiratoria desarrollada en condiciones isométricas a FRC.

Como veíamos anteriormente, a medida que aumenta la severidad del asma la carga mecánica también aumentará y como consecuencia también tendrá que aumentar los cambios de presión pleural, de tal forma

que la presión generada en cada respiración será una fracción superior de la fuerza máxima (106, 104).

Al analizar nuestro resultados (tabla X , figuras 12,13) comprobamos como de forma basal, en el grupo B, utilizan un 8,87% de la fuerza máxima, cifra que es prácticamente la mitad que la del grupo A (16,58%). Sin embargo, en el grupo A, tras el test de bronco dilatación hay un descenso significativo, - pasando a ser del 10,98%. Esta mejoría obedece tanto a la mejoría de la obstrucción como al descenso de - la FRC. Por el contrario, en el grupo B, tras el -- test de provocación existe un aumento significativo que se deberá fundamentalmente al aumento en la carga resistiva y en menor grado a la carga elástica ya que el aumento de la FRC fue muy discreto.

Las modificaciones habidas en el porcentaje de fuerza se deberá fundamentalmente a la presión pleural a volumen circulante que es la que cambia, - puesto que la presión máxima a FRC no se modifica en ninguno de los dos grupos. Estos resultados obteni-- dos en nuestros grupos son totalmente concordantes - con los expuestos por BELLAMARE (106) y ROCHESTER - (141).

El % de fuerza tiene gran importancia ya - que guarda una estrecha relación con el cansancio - y/o fatiga de la musculatura respiratoria, de tal - forma que a medida que aumenta la severidad del cuadro, el porcentaje de fuerza utilizada será cada vez mayor, hasta un punto en que el porcentaje de fuerza

es tal que será incapaz de mantener esta fuerza e inmediatamente entrará en situación de fatiga y/o - cansancio de la musculatura (106,107). Así ROUSSOS y MACKLEM (107) demostraron en sujetos normales que cuando respiraban a volumen circulante utilizando - más del 40% de su fuerza máxima, estos pacientes en - traban en situación de fatiga muscular inspiratoria.

Ninguno de los pacientes del grupo A o B llegaron a respirar al 40% de su fuerza máxima, -- siendo el que la obtuvo más alta del 22%. Aunque -- ningún paciente llegara a este 40%, el respirar a - un % de fuerza alta, predispone a la musculatura - inspiratoria al cansancio, de tal forma que la si-- tuación es tan precaria que habrá escasas reservas y si por alguna causa (neumonía, ejercicio, etc) se descompensara, entrará rápidamente en situación de fatiga (141,142).

La intensidad de un ataque agudo de asma guarda estrecha relación con la disnea, sibilancias y el empleo de musculatura accesoria de la inspira- ción (141). Aquellos pacientes que se recuperan de una agudización de asma dejan de mostrar disnea en el momento que no contraen dicha musculatura acceso<sup>u</sup> ria a pesar de que no se hayan normalizado otras al<sup>u</sup> teraciones (122,141). Este mismo comportamiento es el que ocurre en los pacientes con status asmático que son conectados a ventilación mecánica (143). Ve mos como la disnea de los pacientes asmáticos está intimamente relacionada con la intensidad y grado de utilización de la musculatura inspiratoria.





Aunque el porcentaje de fuerza empleada es de gran importancia para la correcta interpretación de este parámetro, hay que relacionarlo con la duración de la inspiración. Al igual que la fuerza puede ser expresada como porcentaje de la fuerza máxima, el tiempo inspiratorio puede ser también expresado como porcentaje del tiempo total del ciclo respiratorio ( $T_i/T_{tot}$ ). De esta forma, el producto de % de fuerza multiplicado por el  $T_i/T_{tot}$  es lo que se llama: INDICE TENSION TIEMPO(106). Visto ya el comportamiento del % de fuerza, vamos a ver a continuación el del  $T_i/T_{tot}$  (tabla XIII). En ninguno de los dos grupos de forma basal, partían de cifras anormales, así como tampoco hubo modificaciones en los grupos tras los tests realizados. Estos datos son concordantes con los obtenidos por BELLEMARE (106) en el sentido de que hasta que no se alcanzan grandes alteraciones en la mecánica respiratoria no se modificará este parámetro. ROCHESTER (141) por el contrario, asegura que cuando se produce una obstrucción, habrá un descenso en el  $T_i/T_{tot}$ , hecho que no ha ocurrido de forma global en nuestros grupos aunque sí a título individual.

Visto ya cada uno de los factores por separado, vamos a comentar el comportamiento del producto de ambos (tabla X, figuras 15 y 16). Podemos comprobar como el grupo A parte de una cifra que es el doble de la que parte el grupo B. Sin embargo, una vez administrado el Salbutamol, vemos como hay un descenso significativo, mientras que en el grupo B hubo un aumento también significati-

vo. Estos cambios habidos son como consecuencia de la mejoría y empeoramiento habidos en cada grupo.

Según GRASSINO (106) cuando el ITT es menor de 0,1 no surgirá fatiga, si el valor está entre 0,1 y 0,2 algunos pacientes pueden desarrollar fatiga mientras que otros no. Por último, si el ITT es mayor de 0,2 siempre se desarrollará fatiga muscular.

En todos los casos del grupo A la cifra de ITT era inferior a 0,1 por tanto no estaban ni incluso en la zona crítica, aunque había algunos - que estaban próximos a ella. Una vez mejorada la - situación mecánica con el Salbutamol, todos los pa- cientes, sin excepción, disminuyeron su ITT y por tanto se alejaron de la zona crítica (figura 15). Por el contrario en el grupo B, tras Carbachol todos los pacientes se aproximaron a la zona crítica aunque no hubo ninguno que llegara a ingresar en - la misma (figura 16).

Si tenemos en cuenta que tras los tests realizados en los dos grupos lo que ha variado ha sido el % de fuerza y no el  $T_i/T_{tot}$  nos lleva a - pensar que lo fundamental, aunque no lo único, es la fuerza empleada en cada respiración y en un se- gundo plano, la duración de la inspiración. De -- cualquier forma el ITT podría de manifiesto el -- equilibrio entre la utilización y renovación de -- energía (141). Si un músculo genera una fuerza sub- máxima, puede renovar su energía, pero si hiciera

un esfuerzo máximo habra una reducción manifiesta de su aporte sanguíneo, por lo que agotará sus propias reservas, una vez agotadas dichas reservas, - el músculo ya no podrá comenzar ni mantener fuerza contráctil (106,141).

Si los pacientes presentan cifras elevadas de ITT aunque no estén dentro de la zona fatigante predispondrá a los músculos inspiratorios al cansancio y/o fatiga cuando cambien las pautas en la respiración o se incremente las necesidades ventilatorias (141,142).

Experimentos en humanos (144) sostienen que el ITT es un buen índice del coste metabólico de la respiración. Si extrapolamos estos hallazgos a nuestros grupos, podemos asegurar que los pacientes del grupo A partían con un coste metabólico superior a los del B, pero una vez mejorada la obstrucción, el coste metabólico descenderá de forma significativa. Por el contrario en el B, tras Carbachol, habrá un aumento de dicho coste metabólico. Dado que en nuestros pacientes no hemos medido ni el consumo de oxígeno ni la producción de carbónico, a través del índice tensión-tiempo podemos llegar a una aproximación del coste metabólico de la respiración.

El ciclo respiratorio consiste en un aumento del volumen pulmonar y un posterior descenso del mismo. Esquemáticamente, este ciclo está compuesto por el volumen movilizado ( $V_t$ ); duración de

la inspiración ( $T_i$ ); duración de la espiración ( $T_e$ ) y duración del ciclo total ( $T_{tot}$ ).

Clásicamente el patrón respiratorio era analizado únicamente en términos de  $V_t$  y Frec. Resp. (112). Sin embargo, estos dos parámetros por sí solos no nos dan información acerca de los mecanismos que pueden afectar tanto al  $V_t$  como a la frecuencia.

El  $V_t$  puede estar influenciado por el flujo inspiratorio, por el  $T_i$  o por ambos. Igualmente la frecuencia ( $1/T_{tot}$ ) puede también estar influenciada por cambios en el  $T_i$  y/o  $T_e$ .

Todas estas variables pueden estar controladas independientemente por varios mecanismos tales como reflejos vagales, estimulación de receptores, etc. (112). La interacción de todas estas variables es muy difícil de evaluar, pero se puede llegar a una aproximación que nos informe más acerca del ciclo respiratorio. Así, este ciclo se ha dividido en dos resultantes fundamentales: por una parte el "driving" y, por otra, el "timing" (113, 115).

MILIC-EMILI y GRUNSTEIN (115) subdividen la ventilación/minuto como el producto de  $V_t$  y frecuencia y posteriormente la descomponen:

$$V_E = \text{Frec} \times V_t = V_t/T_{tot} = V_t/T_{tot} \times T_i/T_{ins} = V_t/T_i \times T_i/T_{tot}.$$

El  $V_t/t_i$  o flujo inspiratorio sería un -

índice de intensidad (driving) y el  $T_i/T_{tot}$  representa la duración (timing).

Una vez que se ha iniciado la inspiración, ésta es aparentemente inmune a las influencias de los reflejos producidos por el acto motor, el flujo inspiratorio refleja la excitabilidad inherente a las neuronas inspiratorias. Dicho flujo puede ser considerado como un índice de excitabilidad central y por tanto estará estrechamente relacionado con el índice de estimulación (114).

Una medida alternativa para estudiar el control de respiración puede ser la cuantificación de la presión de oclusión en la boca, dicha presión reflejaría el impulso neuromuscular inspiratorio. Esta medida ha ido ganando paulatinamente aceptación para el estudio del control de la respiración (116, 117). De forma concisa, esta medida consiste en la presión generada por la musculatura inspiratoria en condiciones isométricas, los primeros 100 milisegundos tras una oclusión de la vía aérea a FRC. Se ha escogido este tiempo ya que así escaparía de la voluntariedad del individuo.

Sin embargo, a la hora de interpretar los resultados de la  $P_{01}$  hay que tener en cuenta que puede estar influenciada por una serie de factores tales como volumen pulmonar, geometría del sistema respiratorio, etc. (112).

A volúmenes pulmonares altos, las fibras

musculares de la musculatura inspiratoria están -  
acortadas, por lo que la fuerza máxima desarrolla-  
da será menor que para un mismo grado de estimula-  
ción (relación fuerza-longitud). Con el aumento -  
del volumen, el radio del diafragma disminuye, y -  
según la ley de LAPLACE:  $P = 2T/r$ , para una tensión  
dada se desarrollará una fuerza dada (118).

Además de lo anteriormente expuesto, existe  
otra serie de inconvenientes que presenta la  $P_{O_1}$  -  
 $P_{O_1}$ :

1.- Gran variabilidad interpersonal.

2.- Ya que la  $P_{O_1}$  reflejará la presión de  
sarrollada por la musculatura inspiratoria, la oclusión  
deberá iniciarse al inicio de la inspiración,  
de tal forma que la presión de retracción elástica  
del sistema respiratorio no afecte a la  $P_{O_1}$ .

3.- La  $P_{O_1}$  puede infravalorar la conducción  
neuromuscular por problemas en la transmisión  
de los cambios en las presiones intratorácicas en -  
la boca debido a un aumento de las resistencias al  
flujo aéreo.

Una vez hecho un pequeño resumen del control  
de la respiración, vamos a analizar en primer  
lugar el comportamiento de la  $P_{O_1}$  en nuestros grupos  
pos.

En los pacientes del grupo A podemos observar,  
que de forma basal, existe un aumento de la  
 $P_{O_1}$  (tabla X , figura 7), dicho aumento disminuye -

de forma significativa tras la administración del broncodilatador, es decir, al mejorar la obstrucción. La explicación de los valores altos se debe a la respuesta de estos pacientes a la obstrucción. Nuestros datos coinciden con los de otros autores (119) en el sentido de que a medida que aumenta la obstrucción, aumentará también la  $P_{01}$ . Por el contrario, si reducimos la obstrucción el comportamiento será el inverso. En el grupo A a pesar de que haya disminuido la  $P_{01}$  tras Salbutamol, no hemos encontrado una buena correlación entre ambos parámetros. La no correlación, posiblemente se debe a la gran variabilidad interindividual de este parámetro (112).

Si tenemos en cuenta la ley de LAPLACE, cabría esperar que debido a la hiperinsuflación la  $P_{01}$  estuviera descendida, sin embargo está aumentada. Para nosotros este comportamiento se debe a que a FRC y en los niveles de hiperinsuflación en que nos movemos posiblemente estas alteraciones no repercuten de forma llamativa sobre la  $P_{01}$ .

Al analizar los resultados del grupo B, obligatoriamente nos tenemos que preguntar que si el incremento de  $P_{01}$  es una respuesta al aumento de la obstrucción: ¿Cómo es que teniendo un aumento significativo tanto de las resistencias como del  $FEV_1$  no se modifica la  $P_{01}$ ? Si bien es cierto que en unos pacientes había aumentado, la media del grupo no.

Para contestar a esta pregunta, pensamos que hay unas posibles respuestas:

1.- Gran variabilidad interindividual.

2.- Posiblemente, aunque haya habido un aumento significativo del  $FEV_1$  y de las Raw, no hubo aumento considerable en las cifras de FRC y, -- por tanto, no habrá un estímulo suficiente para -- provocar un aumento en las cifras de  $P_{01}$  (119,120).

3.- Hay que tener en cuenta que los pa--- cientes del grupo A tenían una obstrucción espontánea mientras que los del grupo B era provocada, no es lo mismo una obstrucción inducida que una espontánea, ya que podría haber una serie de factores -- que modificaran la respuesta. Entre otros hay: mecanismos de adaptación, nivel de estímulo, etc.

Un hecho habitual visto en los pacientes asmáticos y sintomáticos es el aumento de la fre--- cuencia respiratoria, aunque los datos existentes -- en la literatura son contradictorios (100, 120).

En nuestros pacientes hay algunos que tenían su frecuencia respiratoria aumentada mientras que otros, por el contrario, la tenían normal. De -- forma global, nuestros pacientes estaban dentro de los límites de normalidad aunque ligeramente elevada.

Hay que tener en cuenta que la frecuencia respiratoria óptima para cada paciente es aquella -- en la que en el trabajo respiratorio es el más bajo. Teniendo en cuenta esto, aunque los pacientes del -- grupo A partían con una obstrucción previa, esta --



obstrucción no llegó a repercutir de una forma clara sobre la frecuencia, aunque sin embargo sí estuviese elevada en algunos pacientes.

Antes de interpretar los resultados de frecuencia respiratoria hay que tener en cuenta una serie de factores que pueden incidir sobre la frecuencia respiratoria:

1.- La ansiedad o nerviosismo de los pacientes cuando se les está realizando la prueba (100).

2.- El artefacto que puede ocasionar sobre el  $V_t$  y frecuencia respiratoria cuando se respira a través de una pieza bucal (121).

3.- El grado de obstrucción de la que se parte (grupo A) o a la que se llega (grupo B) (122). Así, si la obstrucción es alta así, como la hiperinsuflación, la compliance disminuirá. Como consecuencia, la frecuencia respiratoria aumentará en deterioro del  $V_t$ , que disminuirá (121). Este último punto no creemos que haya repercutido de forma clara sobre nuestros pacientes, de forma global, ya que no hubo descenso llamativo en la compliance de ambos grupos.

En lo que respecta al segundo componente del volumen/minuto:  $V_t$ , le podemos aplicar prácticamente lo mismo que lo referido anteriormente a la frecuencia respiratoria. No hay diferencias entre las cifras basales de ambos grupos, así como tampoco las hubo tras el test de broncodilatación

o provocación. Aunque en el grupo B hay una tendencia a la disminución del  $V_t$ , existe también una tendencia al aumento de la frecuencia, por lo que el producto de ambos ( $V_E$ ) no se modificó.

Por tanto podemos decir que, de forma general, nuestros pacientes tenían tanto el  $V_t$ , Frec. Resp. y  $V_E$  dentro de los límites de la normalidad, aunque con excepciones (tabla VIII). También existía una gran variabilidad entre los individuos. A nuestro juicio, aunque un grupo mejoraba su obs---trucción y otro la empeoraba, estos cambios no eran suficientes como para provocar cambios en estos --tres parámetros.

Si como veíamos anteriormente en los pa---cientes asmático cabe esperar un aumento de la frecuencia respiratoria, el  $T_{tot}$  deberá estar disminuido ya que la  $Frec = 1/T_{tot}$ . En nuestros pacientes -del grupo A el  $T_{tot}$  del que partían era de 3,04 seg que es sensiblemente inferior que el obtenido en -personas normales (3,35 seg.), aunque sin embargo, la cifra basal del grupo A es igual a la obtenida en el B. El acortamiento del  $T_{tot}$  es el habitual---mente obtenido en los enfermos con enfermedades --obstructivas (112,116). Esta disminución del  $T_{tot}$  es conseguido por la disminución tanto del  $T_i$  como del  $T_e$  (145) (figuras 8 y 9).

Una vez que se mejora la obstrucción ca---be esperar que el  $T_{tot}$  aumente, y es exactamente -el comportamiento obtenido en el grupo A cuando ad

ministramos el Salbutamol, ya que pasó a 3,20 seg., aunque no llegó a ser significativo. Sí lo fue, por el contrario ( $P < 0,05$ ), la disminución del  $T_{tot}$  en el grupo B tras la realización del test de provocación, ya que pasó de 3,02 a 2,64 seg. Como dijimos anteriormente, esta disminución se hizo a expensas tanto del  $T_e$  como del  $T_i$ , hecho totalmente coincidente con lo expuesto por MILIC-EMILI (112,116) y KELSEN (145).

Al descomponer el  $T_{tot}$  en sus dos componentes, nos encontramos que el  $T_i$  basal del grupo A, aunque esté dentro de los límites de la normalidad (1,11 seg.), está ligeramente disminuido, y es también superior al obtenido de forma basal en el grupo B (1,05 seg.) (figuras 8 y 9).

Una vez mejorada la obstrucción, cabría esperar un aumento del  $T_i$  (112,116,145), y sin embargo no se modificó de forma global, aunque sí lo hiciera a título individual en algunos pacientes.

Sí disminuyó por el contrario en el grupo B, aunque este cambio tampoco alcanzó significación estadística, pasando de 1,05 a 0,98 seg..

Con respecto al  $T_e$ , podemos decir lo mismo que lo referido al  $T_i$ , es decir, está disminuido en los pacientes obstructivos. Aunque las cifras basales sean prácticamente iguales, en el grupo A, tras el broncodilatador, hay un ligero aumento, -- mientras que en el B, ocurrió lo contrario ya que

se pasó de 1,97 a 1,66 seg.. En ninguno de estos - dos casos fue significativo.

Estos cambios ocurridos en el  $T_e$ , desmienten el término clínico usado habitualmente en la - auscultación: "espiración alargada", ya que como hemos comprobado al producirse una obstrucción se --- acorta el  $T_e$  y viceversa.

Una vez analizado el comportamiento de - los tiempos por separado, vamos a continuación a examinar la relación entre ellos, es decir, el  $T_i/T_{tot}$ . Como vimos anteriormente, este parámetro nos mediría qué porcentaje del tiempo total dura la inspiración ("timing").

Como ha expuesto MILIC-EMILI (112,115,116) y GRUNSTEIN (113) entre otros, cabe esperar que en toda carga elástica y/o resistiva, se produzca una disminución en la relación  $T_i/T_{tot}$ . Esta disminu--- ción es debida fundamentalmente al acortamiento del  $T_i$ , aunque también a la disminución del  $T_t$ , pero este último en menor proporción que el  $T_i$ .

Al examinar nuestros resultados comprobamos que tanto el basal del grupo A (0,37) como el del B (0,35) están dentro del rango de la normali--- dad, es decir, no ha repercutido de forma clara sobre el  $T_i/T_{tot}$ . Una vez mejorada la obstrucción, -- grupo A, o que la provocamos, grupo B, ambos parámetros no se modifican. Por tanto, observamos que los cambios habidos en estos grupos no han repercutido

de forma clara sobre el  $T_i/T_{tot}$ . La razón a este comportamiento es que en el grupo A se han modificado muy poco los tiempos. En el grupo B no se ha modificado, ya que si el  $T_i$  disminuyó, lo hizo también el  $T_{tot}$ ., por lo que la relación entre ambos no se modifica.

Como vimos anteriormente, una alternativa posible para medir la actividad inherente a las neuronas inspiratorias es el  $V_t/T_i$  ("driving"). Al ser este un parámetro íntimamente relacionado con el índice de estimulación inspiratorio, vamos a ver que comportamiento ha habido en los pacientes de nuestros grupos.

Habitualmente, los pacientes asmáticos mantienen su  $V_t$  si la obstrucción es moderada, sin embargo, una vez que la obstrucción es muy alta, caerá el  $V_t$  ya que será incapaz de mantenerlo. KASSABIAN (121) demuestra que para poder mantener este  $V_t$  dentro de los límites aceptables, los pacientes asmáticos lo mantendrán a costa de un aumento de la  $P_{O_1}$  y una disminución del  $T_i$  (145). Estas modificaciones darán como consecuencia que la relación  $V_t/T_i$  aumente. Sin embargo, de forma basal, el  $V_t/T_i$  de nuestros pacientes no estaba alterado, al igual que tampoco lo estaba el basal del B. Igualmente, tampoco hubo modificaciones extensibles en ambos grupos tras los tests realizados. Por tanto, podemos afirmar que la mejoría o empeoramiento de la obstrucción de ambos grupos no ha repercutido de forma clara sobre el  $V_t/t_i$ .

A nuestro juicio, la explicación de que no se modifica puede ser:

1.- El  $V_t/T_i$  es mantenido gracias al aumento de la presión de impulsión ( $P_{O_2}$ ), aunque no se modifique el  $V_t/T_i$ .

2.- Los cambios habidos, de forma global, no han sido suficientes como para poder estimular los centros respiratorios. Aunque a nivel individual, hubo pacientes que disminuyeron el  $V_t/t_i$  tras Salbutamol y otros que aumentaron tras Carbachol.

3.- MANN (146) demostró en su trabajo -- que el aumento de las Raw conllevaría a un aumento en la  $P_{O_2}$ , pero no del flujo inspiratorio ( $V_t/T_i$ ). aunque esta explicación será válida para el grupo A, no lo sería para el B, posiblemente si hubiéramos obtenido un aumento de la  $P_{O_2}$  en el grupo B.

Aunque los agentes Beta-adrenérgicos pueden estimular la respiración a través de los cuerpos carótidos, es poco probable que puedan llegar a hacerlo. Por contra, se ha demostrado que la epinefrina puede aumentar el volumen/minuto, administrada tanto por vía inhalatoria como intravenosa - en pacientes asmáticos.

CRAZIOGLU (160) demostró que en pacientes con asma, tras la inhalación de Isoproterenol, aumentó la Frecuencia Respiratoria, el  $V_t$ , la relación  $V_d/V_t$ , así como una mayor alteración del  $V/Q$ .

Aunque los pacientes estudiados del gru-

po A son mayores que los del grupo B: 46,5 y 38 - años respectivamente. No es esta muy diferencia muy amplia, hay que tener en cuenta que la edad y los - datos antropométricos de cada uno de los pacientes puede incidir de forma clara sobre el patrón respi- ratorio y cambios gasométricos.

JAMES (147) afirma que el  $V_t$  guarda una - correlación lineal con el peso y con la talla. Con respecto a la edad, el  $V_t$  alcanza su pico máximo en los 22 años y, posteriormente, vuelve a descender (figura 20).

Por el contrario, el flujo inspiratorio - es independiente de la edad. La explicación a este hecho podría ser que el centro respiratorio detecta ría cambios en la configuración y/o alteraciones me cánicas del tórax. Como respuesta a estas posibles alteraciones, el organismo pondría en marcha una se rie de mecanismos para contrarrestarlos: aumentaría la fuerza inspiratoria para compensar los cambios habidos por el aumento de la carga resistiva y/o - elástica.

MILIC-EMILI Y COL (148), al relacionar la edad con la gasometría, observan que la  $PaO_2$  disminuye con la edad, sin embargo, la  $PaCO_2$  es indepen- diente de la edad, así como el peso.

La anomalía gasométrica más comunmente observada en el asma bronquial leve es la hipoxemia, asociada con normo-hipocapnia (149-153). Nuestros -

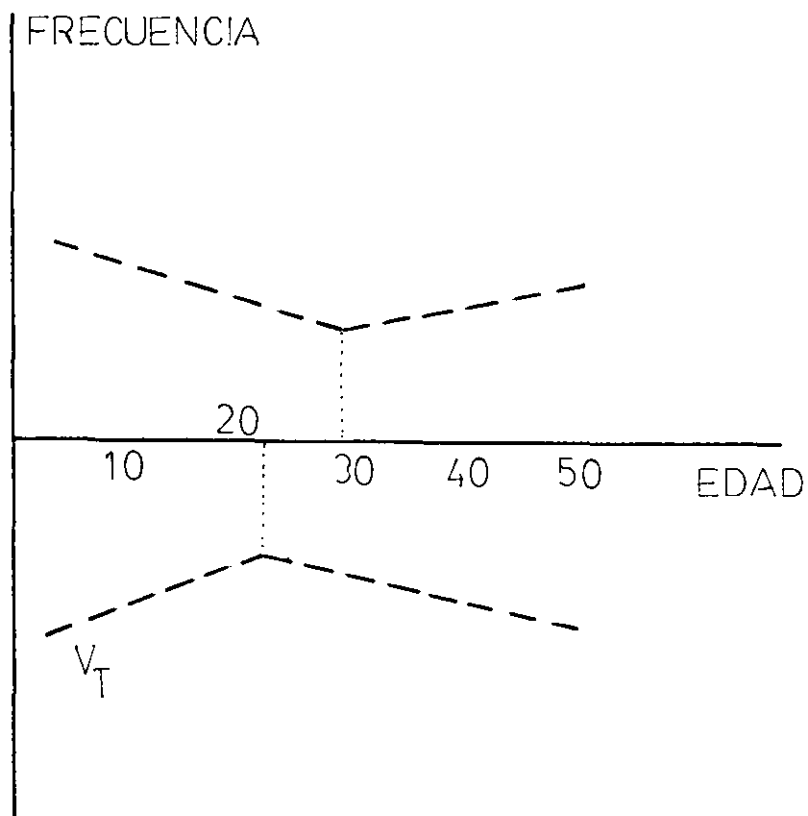


FIGURA 20. Cambios de la Frec. y  $V_t$  según la edad.



pacientes del grupo A sólo mostraban hipoxemia 7 - de los 19 casos e hipocapnia 2. Sólo un paciente - mostraba una hipercapnia de 53 mmHg (el número - 12), que era además el que tenía la cifra de  $PO_2$  - más baja, 53 mmHg. PALMER y col (152) muestran - que los pacientes asmáticos que llevaban muchos años de evolución, tendrían asociado un proceso de bronquitis crónica y, por tanto, serían más propensos a la retención de carbónico. Esta podría ser la - causa de la hipercapnia que presentaba dicho enfermo ya que tenía 52 años.

En los pacientes del grupo B, la gasometría arterial basal era normal en 5 de los 6 pa---cientés, sólo uno de ellos presentaba una hipercapnia.

McFADDEN (151) relaciona la hipocapnia - cuando existen cifras de Raw relativamente bajas y los enfermos compensarán dicha obstrucción con un aumento del volumen minuto y de la ventilación alveolar. Esto sería lo que ocurriría a estos pacientes, ya que uno de ellos tenía una  $PaCO_2$  de 26 -- mmHg. con un volumen minuto de 14 litros., al otro paciente con hipocapnia su  $PaCO_2$  era de 32 mmHg y su volumen minuto de 16 litros.

Sin embargo, nuestros datos no están en concordancia con McFADDEN (151) en el sentido de - que a medida que disminuye el  $FEV_1$ , disminuya también la  $PaO_2$  y aumenta la  $PaCO_2$ . En nuestros datos, al correlacionar el  $FEV_1$  y la  $PaO_2$  el coeficiente

de correlación es de  $r = 0,64$  (N.S.). Al examinar - nuestros resultados vemos que a igual obstrucción, las cifras de  $PaO_2$  y  $PaCO_2$  tiene una gran variabilidad. McFADDEN (151) demuestra también en su trabajo que la retención de  $CO_2$  ocurre cuando el  $FEV_1$  es menor al 15% del teórico, cosa que no ocurre en ninguno de nuestros pacientes.

De forma general, vemos que nuestros resultados coinciden con los presentados por otros autores (153,155), estos autores muestran que hay -- grandes variaciones entre los asmáticos incluso a -- igualdad de obstrucción, edad, alteración de  $V/Q$ , etc (153,154). Si bien la obstrucción y, por tanto, la ventilación, es una de las causas de alteración gasométrica, hay que tener en cuenta que los parámetros utilizados en este trabajo reflejarían el grado de obstrucción de la vías aéreas centrales y en -- menor grado las periféricas ( $FEV_1$ , Raw, etc.). Sin embargo, son estas pequeñas vías las que tienen mayor importancia en la determinación del grado de -- afectación del intercambio gaseoso (154).

Aunque no hemos medido en nuestro trabajo el  $V/Q$ , WEST y col (153, 154) en sus trabajos con -- gases inertes mostraban que la alteración fundamental en el asma vendría dada por una alteración del  $V/Q$ . Esta alteración radicaría fundamentalmente en dos tipos de poblaciones: unas unidades con un  $V/Q$  bajo y otra población con un  $V/Q$  normal. Estos autores en sus trabajos muestran que sus cifras medias de  $PaO_2$  son prácticamente igual que las nuestras -

(80 y 76 mmHg. respectivamente) a pesar de la alteración del V/Q. Hay que tener en cuenta que el V/Q depende de varios factores: volumen minuto, gasto cardíaco, etc. A pesar de dicha alteración ningún autor ha encontrado que haya zonas de shunt. Los dos tipos de poblaciones dentro del pulmón no explicaría por sí sola esta falta de shunt, es decir, tiene que existir otra causa: la ventilación colateral (153, 154). El moco, edema, y la broncoconstricción activa causarían un taponamiento y, por tanto, una mala ventilación más allá de la obstrucción, sin embargo, la ventilación colateral prevendría el taponamiento de dichas unidades tanto a nivel alveolar como bronquial. Esta ventilación colateral también explica que no se produzca el colapso cuando se administra oxígeno al 100% a regiones con un V/Q muy bajo.

A pesar de V/Q bajos, hay autores que han mostrado que la eliminación de CO<sub>2</sub> es mantenido a un nivel superior que la toma de oxígeno (156), dato que iría a favor de la serie presentada en este trabajo.

De antiguo es sabido que tras la administración de Beta-miméticos y/o teofilinas se produce como respuesta un descenso en las cifras de oxígeno (149, 153, 154, 157, 158). Este hecho está basado en que existe un aumento en la alteración del V/Q. Esta alteración radicaría fundamentalmente en cambios en la distribución del flujo sanguíneo. En esta distribución está basada la hipótesis de FIELD (159), este

autor propone que se produciría una vasodilatación que, a su vez, dará un aumento en la alteración del  $V/Q$ . Esta vasodilatación estaría asociada con un aumento del gasto cardiaco. Otra posible explicación de este descenso del  $V/Q$  podría ser que hubiera una disminución en la ventilación de las unidades con un  $V/Q$  normal, hipótesis mantenida por KNUDSON y CONSTANTINE (158). Pero se ha demostrado posteriormente que esta hipótesis, aunque matemáticamente posible, no ocurre (154). Así WAGNER (154) observó que el flujo sanguíneo aumenta en un 40% del gasto cardiaco tras el Isoproterenol, éste a través del efecto Beta-1 sería el responsable del aumento del gasto cardiaco. En nuestra investigación hemos utilizado Salbutamol, que aunque es un fármaco fundamentalmente Beta-2, no está totalmente desprovisto de efectos Beta-1. En nuestros enfermos no hemos controlado ni la frecuencia cardiaca ni la tensión arterial, por lo que no hemos podido comprobar la repercusión del Salbutamol sobre el gasto cardiaco. Teóricamente, al ser un fármaco Beta-2 agonista, el Salbutamol no debe incrementar en gran medida el gasto cardiaco, por lo que la  $PaO_2$  no lo disminuirá en gran medida y, por tanto, la disminución del  $V/Q$  será menor. Esta puede ser la causa de que 7 de nuestros 19 pacientes del grupo A muestren un aumento de la  $PaO_2$ ; 3 disminuyen y el resto no se modifica (157).

Otra explicación posible del aumento de la  $PaO_2$  en nuestro grupo A, la pone de manifiesto WAGNER y col (154). Estos miden la  $PaO_2$  cada cinco

minutos tras la inhalación del broncodilatador. -  
Observan que si bien a los cinco minutos hay un -  
descenso en la cifra de  $\text{PaO}_2$ , a los diez minutos -  
vuelve a la cifra que tenían de forma basal, pero  
a los veinte minutos existe un aumento de la  $\text{PaO}_2$ .  
Este mismo comportamiento es el observado en nues-  
tros pacientes. Cuando realizábamos nuestro traba-  
jo de investigación, desde que administrábamos el  
Salbutamol, hasta que realizábamos la gasometría,  
transcurría un tiempo no inferior a treinta minu-  
tos. Es posible que los enfermos de nuestra inves-  
tigación estuvieran situados de la forma siguiente:  
3 de ellos estarían en la primera fase; 9, en la se-  
gunda y los 7 restantes en la última fase.

C O N C L U S I O N E S

- 1.- La distribución del gas inspirado está claramente alterada cuando existe una broncoconstricción tanto espontanea como inducida.
- 2.- La mejoría de la broncoconstricción lleva consigo una mejor distribución del gas inspirado.
- 3.- El trabajo necesario para introducir el aire dentro de las vías aéreas, cuando existe broncespasmo, es cinco veces superior que el trabajo necesario para expulsarlo, durante una crisis asmática.
- 4.- La terapéutica consigue una disminución manifiesta del trabajo ventilatorio.
- 5.- La musculatura inspiratoria participa de forma activa en la respiración tanto en las crisis provocadas como espontáneas.
- 6.- Cuando no existe obstrucción de la vía aérea no participa de forma activa la musculatura espiratoria.
- 7.- Cuando existe obstrucción de la vía aérea, la musculatura espiratoria es activa, aunque en mucha menor proporción que la inspiratoria.
- 8.- El componente inspiratorio es el que necesita un mayor coste metabólico en contraposición con el espiratorio, aunque existe cierta correlación entre ambos costes metabólicos.

B I B L I O G R A F I A



- 1.- WEISS EB, SEGAL MS y STEIN M.  
Bronchial asthma. Mechanism and Therapeutics.  
Library of Congress. Catalog. 1.986.
- 2.- CIBA FOUNDATION GUEST SYMPOSIUM TERMINOLOGY.  
Definitions and clasification of chronic pulmo-  
nary emphysema and related conditions.  
Torax. 1.959. 14: 286-299.
- 3.- AMERICAN THORACIC SOCIETY. COMMITTEE ON DIAGNOSTIC  
STANDARS FOR NONTUBERCULOUS DISEASES.  
Definitions and clasification of chronic bron--  
chitis, asthma, and pulmonary emphysema.  
Ame. Rev. Respir. Dis. 1.962. 85: 762-68.
- 4.- SCADDING JG.  
Definition and clinical categories of asthma,  
pp. 1-10 en Clark TJ and Godfrey S. Eds: Asthma.  
Chapman and Hall.  
London 1.977.
- 5.- ALEXANDER HL, PADDOCK R.  
Bronchial asthma: Response to pilocarpine and -  
epinephrine.  
Arch. Inter. Med. 1.921. 27: 184-91.
- 6.- DALE HH, LAIDLAW PP.  
The physiological action of beta-iminoazolye-  
thylaminé.  
J. Physiol. (London) 1.910. 41: 318-44.
- 7.- WEIS S, ROBB GP, PLUMGART H.

The velocity of blood flow in health and disease as measured by the effect of histamine on the - minute vessels.

Am. Heart J. 1.929. 4: 664-91.

8.- WEIS S, ROEB GP, ELLIS LB.

The systemic effects of histamine in man.

Arch., Inter. Med. 1.932. 49: 360-96.

9.- HERXHEIMER H. FURTHER

Observations on the influence of 5-hydroxytryptamine on bronchial function.

J. Physiol. (London). 1.953. 122: 49-50.

10.- PANZANI R.

5-Hydroxytryptamine (Serotonin) in human bronchial asthma.

Ann. Allergy. 1.962. 20: 721-32.

11.- HAJOS M-K.

Clinical studies on the role of Serotonin in bronchial asthma.

Acta Allergy. 1.962. 17: 358-70.

12.- VARONIER HS, PANZANI R.

The effect on inhalations of bradykinin on healthy and atopic (asthmatic) children.

Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1.968. 34: 293-6

13.- MATHE AA, HEDGVST P, HOLMGRAN A, SVANBORG N.

Bronchial hyperreactivity to Prostaglandin F<sub>2</sub>-alpha and histamine in patients with asthma.

Br. Med. J. 1.973. 1: 193-6.

14.- TIFFENEAU R, BEUVALLET M.

Epreuve de bronchocostriccion et de broncodilatacion par aerosols. Emploi pour la dèpistage, la mesure et le controle des insuffisances respiratoires chroniques.

Bull. Acad. Natl. Med. (Paris) 1.945. 129:165-8

15.- STARR I. Jr.

Acetyl-betamethacholine. III Its action on paraxysmal tachycardia and peripheral vascular disease with a discusion of its action in other conditions.

Am. J. Med. Sci. 1.933. 186: 330-45.

16.- McNEILL RS, NAIRN JR, MILLAR JS, IMGRAM CG.

Exercise-induced asthma.

Q.J. Med. 1.966. 35: 55-67.

17.- SIMOMSSON BG, JACOBS FM, NADEL JA.

Role of the autonomic nervous system and the cough reflex in the increased responsivness of airways in patients with obstructive airway disease.

J. Clin. Invest. 1.967. 46: 1.812-18.

18.- WELLS RB, WALKER JEC, HICKLER RB.

Effects of cold air on respiratory airflow resistance in patients with respiratory tract disease.

N. Engl. J. Med. 1.960. 263: 268-73.

- 19.- DUBOIS AB, DAUTREBANDE L.  
 Acute effects of breathing inert dust particles and of Carbachol aerosol on the mechanical characteristics of the lungs in man: changes in responses after inhaling sympathomimetic aerosols.  
 J. Clin. Invest. 1.958. 37: 1.746-55.
- 20.- BOUSHEY HA, HOLTZMAN MJ, SHELLER JR, NADEL JA.  
 State of the art: Bronchial hyperreactivity.  
 Am. Rev. Respir. Dis., 1.980. 121:389-412.
- 21.- BENSON MK.  
 Bronchial hyperreactivity.  
 Br. J. Dis. Chest. 1.975. 69: 227-39.
- 22.- PARKER CD, BILBO RE, REED CE.  
 Methacholine aerosol as test for bronchial asthma.  
 Arch. Inter. Med. 1.965. 115: 452.8
- 23.- RUBINFELD AR, PAIN MCF.  
 Relationship between bronchial reactivity, airway caliber, and severity of asthma.  
 Am. Rev. Respir. Dis. 1.977. 115: 381-7.
- 24.- HUBER HL, KOESSLER KK.  
 Pathology of asthma.  
 Arch. Inter. Med. 1.922. 30: 689-760.
- 25.- TALIZAWA T, THURLEECK WM.  
 Muscle and mucus gland size in the major

bronchi of patients with chronic bronchitis,  
asthma and asthmatic bronchitis.

Am. Rev. Respir. Dis. 1.971. 104: 331-6.

- 26.- ANTONISSEN LA, MITCHELL RW, KROEGE EA, KEPRON  
W, TSE KS, and STEPHENS NL.  
Mechanical alterations of airway smooth muscle  
in a canine asthmatic model.  
J. Appl. Physiol. 1.979. 46: 681-87.
- 27.- FLEMING WW.  
Supersensitivity in smooth muscle.  
Fed. Proc. 1.975. 34: 1.969-70.
- 28.- MIDDLETON E. Jr.  
Anti-asthmatic drug therapy and Calcium ions.  
Review of pathogenesis and role of Calcium.  
Journal of Pharmaceutical Sciences. 1.980. 69:  
234-50.
- 29.- STEPHENS NL, KROEGER EA, MEHTA JA.  
Force-velocity characteristics of respiratory  
airway smooth muscle.  
J. Appl. Physiol. 1.969. 26: 685-92.
- 30.- NADEL JA, WOLFE WG, GRAF PD.  
Powered tantalum as a medium for bronchography  
in canine and human lungs.  
Invest. Radiol. 1.968. 3: 229-38.
- 31.- NADEL JA, CABEZAS GA, AUSTIN JHM.  
In vivo roentgenographic examination of para-

sympathetic innervation of small airways.  
Invest. Radiol. 1.971. 6: 9-17.

32.- HOLTZMAN MJ.

Pathophysiology of asthma an overview of mechanisms of bronchial hiperreactivity. Bronchial Hiperreactivity.  
Academic. press. 1.982. 5-18.

33.- COLEBATCH HJH, HALMAGYI DFJ.

Effect of vagotomy and vagal stimulation on - lung mechanics and circulation.  
J. Appl. Physiol. 1.963. 18: 881-7

34.- OLSEN CR, COLEBATCH HJH, MEBEL PE, NADEL JA, STAUB NC.

Motor control of pulmonary airways studied by nerve stimulation.  
J. Appl. Physiol. 1.965. 20: 202-8.

35.- WIDDICOMBE. JG.

Action potentials in parasympathetic and sympathetic efferent fibres to the trachea and the lungs of doge and cats.  
J. Physiol. (London). 1.966. 186: 56-88.

36.- KARCZEWSKI W, WIDDICOMBE JG.

The effects of vagotomy, vagal, cooling and - efferent vagal stimulation on breathing and - lung mechanics of rabbits.  
J. Physiol. (London). 1.969. 201: 259-71.

- 37.- MARTINEZ L, DE LETONA J, CASTRO DE LA MATA R,  
AVIADO DM.  
Local and reflex effects of bronchial arterial  
injection of drugs.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1.961. 133: 295-303.
- 38.- VINCENT NJ, KNUDSON R, LEWIS DE, et Col.  
Factors influencing pulmonary resistance.  
J. Appl. Physiol. 1.970. 29: 236-43.
- 39.- SEVERINGHAUS JW, STUFFEL M.  
Respiratory dead space increase following atropine  
in man, and atropine, vagal, or ganglionic  
blockade and hypothermia in dogs.  
J. Appl. Physiol. 1.955. 8: 81-7.
- 40.- NADEL JA, WIDDICOMBE JG.  
Reflex control of airway size.  
Ann. NY Acad. Sci. 1.963. 109: 712-22.
- 41.- DE TROYER A, YERNAULT JC, RODENSTEIN D.  
Effects of vagal blockade on lung mechanics in  
normal man.  
J. Appl. Physiol. 1.979. 46: 217-26.
- 42.- HOLTZMAN MJ, SHELLER JR, DIMEO M, NADEL JA, -  
BOUSHEY HA.  
Effect of ganglionic blockade on bronchial -  
reactivity in atopic subjects.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1.980. 122: 17-25.
- 43.- SHEPPAARD D, EPSTEIN J, HOLTZMAN MJ, NADEL JA.

Dose-dependent inhalation of cold air-induced bronchoconstriction by atropine.  
J. App. Physiol. (In press).

44.- ALANKO K, POPPIUS H.

Anticholinergic blocking of prostaglandin-induced bronchoconstriction.

Br. Med. J. 1.974. 1: 294.

45.- SZENTIVANYI A.

The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma.

J. Allergy. 1.968. 42: 203-232.

46.- CREMA A, DEL TACCA M, GRIGO GM, and LECCHINI S.

Presence of a non-adrenergic inhibitory system in human colon.

Gut. 1.968. 9: 633-637.

47.- RICHARDSON J.

The neural control of human tracheobronchial smooth muscle.

In "Asthma Physiology, Immunopharmacology, and Treatment" (eds. L.M. Lichtenstein and K.F. Austen) p.p. 237-248. Academic press. New York.

48.- FRIGO GM, DEL TACCA M, LECCINI S, CREMA A.

Some observations on the intrinsic nervous mechanism in Hirschsprung disease.

Gut. 1.973. 14: 35-40.



- 49.- TIFFENEAU R, PINELLI A.  
Air circulant et air captif dans l'exploration  
de la fonction ventilatrice pulmonaire.  
Paris Med. 1.947. 37: 624.
- 50.- GAENSLER EA.  
Analysis of the ventilatory defect by timed vi-  
tal capacity measurements.  
Am. Rev. Tuberc. 1.951. 64: 256-278.
- 51.- LEVALLLEN EC, FOWLER WS.  
Maximal midexpiratory flow.  
Am. Rev. Tuberc. 1.955. 72: 783-800.
- 52.- HOGG JC, MACKLEM PT, AND THURLBECK  
Site and nature of airway obstruction in chro-  
nic obstructive lung disease.  
N. Engl. J. Med. 1968. 278: 1.355.
- 53.- OTIS AB, MCKERROW CB, BARTLETT RA y COL.  
Mechanical factors in distribution of pulmonary  
ventilation.  
J. Appl. Physiol. 1.956. 8:427-443
- 54.- McFADDEN RJ. Jr, VINCENT NJ, MACKLEM PT.  
Frecuency dependence of compliance as a test -  
for obstruction in the small airways.  
J. Clin. Invest. 1.969. 48:
- 55.- WOOLCOCK AJ, VINCENT NJ, MACKLEM PT.  
Frecuency dependence of compliance as a test -  
for obstruction in the small airways.

J. Clin. Invest. 1.969. 48

56.- ROELSEN E.

Fractional analysis of alveolar air after -  
inspiration of hydrogen as a method for the -  
determination of the distribution of inspired  
air in the lungs.

Acta med. Scand. 1.938. 95: 452-82.

57.- COMROE JH. Jr, FOWLER WS.

Lung function studies. VI. Detection of uneven  
alveolar ventilation during a single breath of  
oxygen.

Am. J. Med. 1.951. 10: 408-13.

58.- FOWLER WS.

Lung function studies III. Uneven pulmonary -  
ventilation in normal subjects and in patients  
with pulmonary disease.

J. Appl. Physiol. 1.949. 2: 283-99.

59.- McCARTHY D, MILIC-EMILI J.

Closing volume in asymptomatic asthma.

Am. Rev. Resp. Dis. 1.973. 107: 559-570

60.- HYATT RE, RODARTE JE.

"Closing Volume", one man's noise another man's  
experiment.

Mayo Clin. Proc. 1.975. 50: 17-27.

61.- BRISCOE WA, COURNAND A.

Unave ventilation of normal and diseased lung studied by an open circuit method.

J. Appl. Physiol. 1.959. 14: 284

62.- DOLLFUS RE, MILIC-EMILI J, BATES DV.

Regional ventilation of the lungs studied with boluses of <sup>133</sup>Xenon.

Resp. Physiol. 1.967. 2: 234-46.

63.- McFADDEN ER, LINDEN DA.

A reduction in maximum midexpiratory flow rate. A spirographic manifestation of small airway disease.

Am. J. Med. 1.972. 52: 738-46.

64.- BOUHUYS A, BJORN J.

Alveolar pressure, airflow rate, and lung inflation in man.

J. Appl. Physiol. 1.967. 22: 1.086-1.100.

65.- FRY DF, HYATT RE.

Pulmonary mechanics: A unified analysis of the relationship between pressure, volume and gas flow in the lungs of normal and diseased human subjects.

Am. J. Med. 1.960. 29: 672.

66.- MEAD J, TURNER JM, MACKLEM PT.

Significance of the relationship between lung recoil and maximal expiratory flow.

J. Appl. Physiol. 1.967. 22: 95.

- 67.- PRIDE NB, PERMUTTS S, RILEY RL et COL.  
Determinants of maximal expiratory flow from  
the lungs.  
J. Appl. Physiol. 1.967. 23: 646-62.
- 68.- DESPAS PJ, LEROUX M, MACKLEM PT.  
Site of airway obstruction in asthma as determined  
by measuring maximal-expiratory flow -  
breathing air and a helium-oxygen mixture.  
J. Clin. Invest. 1.972. 51: 3.235-3.243.
- 69.- DOSMAN J, BODE F, URBANETTI J. et Col.  
The use of a helium-oxygen mixture during maximum  
expiratory flow to demonstrate obstruction  
in small airways in smokers.  
J. Clin. Invest. 1.975. 55: 1090-1099.
- 70.- HUTCHEON M, GRIFFIN P, LEVISON H, et Col.  
Volume of isoflow: A new test in detection of  
mild abnormalities of lung mechanics.  
Am. Rev. Resp. Dis. 1.974. 110: 458-65.
- 71.- FAIRSHTER RD, WILSON AF.  
Relationship batwen the site of air flow limitation  
and localitation of the broncodilator  
response in asthma.  
Am. Rev. Resp. <sup>Dis.</sup> 1.980. 122: 27-32.
- 72.- ASHUTOSH K, MEAD G, DICKEY JD. Jr. et Col.  
Density dependence of expiratory flow and bronchodilator  
response in asthma.  
Chest. 1.980. 77: 68-75.

- 73.- INGRAM RH.Jr, WELLMAN JJ, McFADDEN ER. Jr.  
et Col.  
Relative contributions of large and small airways to flow limitation in normal subjects before and after atropine and isoproterenol.  
J. Clin. Invest. 1.971. 59: 696-703.
- 74.- CADE JF, WOOLCOCK AJ, REBUCK AS, et Col.  
Lung mechanics during provocation of asthma.  
Clin. Science. 1.971. 40:381-91.
- 75.- MORRIS JF, TEMPLE WP, and KOSKI A.  
Normal values ofr the ratio of one-second forced expiratory volume to forced vital capacity.  
Am. Rev. Resp. Dis. 1.973. 108: 1001-1003.
- 76.- VAN AS, A.  
The accurancy of peak expiratory flow meters.  
Chest. 1.982. 82: 263.
- 77.- EICHBORN MS, BEANCHAMP RK, HARPER PA et Col.  
An assessment of tree portable peak flow meters.  
Chest. 1.982. 82: 306-309.
- 78.- COLEBATCH HJH, FINUCANE KE, and SMITH MM.  
Pulmonary conductance and elastic recoil relationship in asthma and emphysema.  
J. Appl. Physiol. 1.973. 34: 143-153.
- 79.- LEBOWITZ MD, KNUDSON KJ, ROBERTSON G. et Col.  
Significance of intraindividual changes in maximum expiratory flow volume and peak expiratory

flow measurements.

Chest. 1.982. 81: 566-70

- 80.- DUBOIS AB, BOTHELHO SY, and COMROE JH. Jr.  
A new method for measuring airway resistance  
in man using a body plethysmograph: Values in  
normal subjects and in patients with respirator  
y disease.  
J. Clin. Invest. 1.956. 35: 327-335.
- 81.- MACKLEM PT. MEAD J.  
Resistance of central and peripheral airways -  
measured by a retrograde catheter.  
J. Appl. Physiol. 1.967. 22: 395-401
- 82.- McFADDEN ER, Jr, KISER R, DE GROOT WJ.  
Acute bronchial asthma. Relationship between -  
clinical and physiologic manifestations.  
N. Engl. J. Med. 1.973. 288: 221-225.
- 83.- WATANABLE S, RENZETTI AD. Jr, BEGIN R. et Col.  
Airway responsiveness to a bronchodilator aero-  
sol. I. Normal human subjects  
Am. Rev. Resp. Dis. 1.974. 109: 530-537.
- 84.- WOOLCOCK AJ, and READ J.  
Lung volumes in exacerbations of asthma.  
Am. J. Med. 1.966. 41: 259-273.
- 85.- FREEDMAN S, TATTERSFIELD AE, and PRIDE NB.  
Changes in lung mechanics during asthma induced  
by exercise.

- J. Appl. Physiol. 1.975. 38: 974-982.
- 86.- PERESS L, SYBRECHT G, and MACKLEM PT.  
The mechanics of increase in total lung capacity during acute asthma.  
Am. J. Med. 1.976. 61: 165-178.
- 87.- GOLD W, KAUFMAN HS, and NADEL JA.  
Elastic recoil of the lungs in chronic asthmatic patients before and after therapy.  
1.978. 23: 433-438.
- 88.- MARTIN JG, POWELL S, SHORE J, EMRICH and ENGEL LA.  
The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma.  
Am. Rev. Resp. Dis. 1980. 121: 441-47.
- 89.- MARTIN JG, HABIB M, ROUSSOS Ch. ENGEL LA.  
Inspiratory muscle activity during induced hyperinflation.  
Physiologist. 1.978. 21: 77.
- 90.- MULLER N, BRYAN AD, and ZAMEL N.  
Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in asthma.  
J. Appl. Physiol. 1.981. 50: 279-282.
- 91.- MULLER N, BRYAN AD, and ZAMEL N.  
Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in histamine-induced asthma.  
J. Appl. Physiol. 1.981. 49: 869-74.

- 92.- GOLMAN MD, MEAD J.  
Mechanical ininteraction betwen the diaphragm  
and rib cage.  
J. Appl. Physiol. 1.973. 35: 197-204.
- 93.- DUCHENNE GB.  
Physiologie des mouvements.  
Baillière. Paris. 1.967. 611-700.
- 94.- DE TROYER A.  
Actions of the respiratory muscles or how the  
chest waal moves in upright man.  
Bull. Eur. Physiopatol. Respir. 1.984. 20: 409.
- 95.- TAYLOR A.  
The cntribution of the intercostal muscles to  
the effort of respiration in man.  
J. Physiol (London). 1.960. 151: 390-402.
- 96.- DE TROYER A. KELLY S.  
Chest wall mechanics in dogs with acute diaphragm  
paralysis.  
J. Appl. Physiol. 1.982. 53: 373-379.
- 97:- CAMPBELL EJM.  
The role of the scalene and the sternomastoid -  
muscles in breathing in normal subjects. An -  
electromygraphic study.  
J. Anat. 1.955. 89: 378-386.
- 98.- RAPER AJ, THOMPSON WT. Jr, SHAFIRO W.  
Scalene and sternomastoid muscle function.



J. Appl. Physiol. 1.966. 21: 497-502.

- 99.- MARTIN, SHORE y ENGEL.  
Mechanical load inspiratory muscle action -  
during induced asthma.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1.983. 128: 455-460.
- 100.- HEDSTRAND  
Ventilation gas exchange, mechanics of breathing and respiratory work in acute bronchial asthma.  
Acta Soc. Med. Upsal. 1.971. 76: 248-270.
- 101.- McLLROY y, MARSHALL.  
The mechanical properties of the lungs in asthma.  
Clin. Sci. 1.956. 15: 345-57.
- 102.- PERMUTT S.  
Physiologic changes in acute asthma sttach. In:  
Austen KF, Lichtenstein LM, eds, Asthma: Physiology, immunopharmacology and treatment. -  
New York Academic Press. 1.973. 15-24.
- 103.- HIGGENBOTTAM T.  
Narrowing of glottis opining in humans associated with experimentally induced bronchoconstriction.  
J. Appl. Physiol. 1.980. 49: 403-7.
- 104.- BRAUN NMT, ARORA NS, ROCHESTER DF.  
Force-length relation of the normal human diaphragm.  
J. Appl. Physiol. 1.979. 64: 414.

- 105.- FREEDMAN AR, LAVIETES MH.  
Breathing work in asthma: An increase induced  
by the respiratory mouthpiece; a decrease -  
observed during oxygen administration.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1.983. 127: 225.
- 106.- BELLEMARE F, GRASSINO A.  
Effect of pressure and timing of contraction  
on human diaphragmatic failure.  
J. Appl. Physiol. 1.982. 53: 1.190
- 107.- ROUSSOS CH, MACKLEM PT.  
Diaphragmatic fatigue in man.  
J. Appl. Physiol. 1.977. 43: 189.
- 108.- MANN J, BRADLEY CA, ANTHONISEN NR.  
Occlusion pressure in acute bronchospasm -  
induced by methycholine.  
Respir. Physiol. 1.978. 33: 339-347.
- 109.- FARKAS GA y ROUSSOS CH.  
Adaptability of the hamster diaphragm to -  
exercise and or emphysema.  
J. Appl. Physiol. 1.982. 53: 1.263
- 110.- LAVIETES MH.  
Ventilatory control in asthma.  
Clinics in Chest Medicine. 1.984. Vol 5, -  
number 4: 607-617.
- 111.- ROCHESTER DF, ARORA NS  
The respiratory muscles in asthma.

Connecticut.

112.- MILIC-EMILI J.

Recent advances in clinical assessment of con  
trol of breathing.

Lung. 1.982. 160:1-17

113.- GRUSTEIN MM, YOUNES M, MILIC-EMILI J.

Control of tidal volume and respiratory fre-  
quency in anesthetized cats.

J. Appl. Physiol. 1.973. 35: 463-476.

114.- REMMERS JE.

Analysis of ventilatory responses.

Chest. 1.976. 70 (suppl): 134:137.

115.- MILIC-EMILI J. GRUNSTEIN MM.

Drive and timing components of ventilation.

Chest. 1.976. 70 (Suppl): 131-134.

116.- MILIC-EMILI J.

Recent advances in the evaluatin of respira-  
tory drive.

Int. Anesthesiol. Clin. 1.977. 15: 39-58

117.- WITELAW WA, DERENNE JP, MILIC-EMILI J.

Oclusion pressure as a measure of respiratory  
center output in conscius man.

Respir. Physiol. 1.975. 23: 181-199.

118.- MARSHALL R.

Relationship betwen stimulus and work breathing

al different lung volumes

J. Appl. Physiol. 1.962. 17: 917-921.

120.- BRODOVSKY D, McDONELL JA, CHERNIACK RM.

The respiratory response to carbon dioxide in health and in emphysema.

J. Clin. Invest. 1.960. 39: 724-729.

121.- KASSABIAN J, MILLER KD, and LAVIETES MH.

Respiratory center output and ventilatory - timing in patients with acute airway (asthma) and alveolar (pneumonia) disease.

Chest. 1.982. 5: 536-543.

122.- FISCHL MA, PITCHENIK A, and GARNER LB.

An index predicting relapse and need for hospitalization in patients with acute bronchial asthma.

N. Engl. J. Med. 1.981. 305: 783-788.

123.- GUENTER CA y WELCH MH.

Asthma.

Pulmonary Medicine. J.B. Lippincott Company . Philadelphia Toronto.

124.- KAMBUROFF PL and WOITOWITZ MJ.

Prediction of spirometric indices.

Br. J. Dis. Chest. 1.972.

125.- GOLMAN MI, and BECKLDE MR.

Respiratory function tests. Normal values at medium altitudes and the prediction of normal

results.

Am. Rev. Respir. Dis. 1.959. 79: 457.

- 126.- MILIĆ-EMILI J, MEAD J, TURNER JM, and GLAUSER EM.

Improved technique for estimating pleural -  
pressure from esophageal balloons.

J. Appl. Physiol. 1.964. 19: 207.

- 127.- PEDLEY TJ, SCHROTER RC, SUDLOW MF.

The prediction of pressure drop and variation  
of resistance within the human bronchial airways

Respir. Physiol. 1.970. 9:387-405.

- 128.- SNIDER GL y SHAPIRO DA.

Patterns of response of spirometric indices to  
bronchodilator drugs in patients with obstruc-  
tive lung disease.

Am. J. Med. Sci. 1.965. 250: 367-73.

- 129.- BOUSHY. SF.

The use of expiratory forced flows for determi-  
ning response to bronchodilator therapy.

Chest. 1972. 62: 534-41.

- 130.- AYRES J.M, GRIESBACH SJ, REIMOLD F y EVANS RC.

Bronchial component in chronic obstructive -  
lung disease.

Am. J. Med. 1.974. 57:183-91.

- 131.- GIRARD MD, y LIGHT MD.

Should the FVC be considered in evaluating -

response to bronchodilator.

Chest. 1.983. 84: 87-89

132.- RAMSDELL JW, TISI GM.

Determination of bronchodilator in the clinical pulmonary function laboratory: Role of changes in static lung volumes.

Chest 1.979. 76: 622-628.

133.- BOUHUYS A y VAN DE WOESTYNE.

Mechanical consequences of airway smooth muscles relaxation.

J. Appl. Physiol. 1.971. 30: 670-76

134.- McFADDEN ER, NEWTON-HOWES J, PRIDE NB.

Acute effects of inhaled isoproterenol on the mechanical characteristics of the lung in normal man.

J. Clin. Invest. 1.970. 49: 779-90.

135.- BAUTREBANDE L, LOREJOY F, CONSTANTINE H.

Comparative study of some methods used for determining constriction and dilation of the airways after administering pharmacological or dust aerosols. Sensitivity of the plethysmographic method.

Arch. Int. Pharmacodyn. 1.960. 129: 469-491

136.- STEIN M, TANABE G, REGE V et Col.

Evaluation of spirometric methods used to assess abnormalities in airways resistance.

Am. Rev. Resp. Dis. 1.966. 93: 257-63.

- 137.- SKINNER C, PALMER KNV.  
Changes in specific airways conductance and forced expiratory volume in one second after a bronchodilator in normal subjects and - patients with airways obstruction.  
Thorax 1.974. 29: 574-77.
- 138.- GIBSON GJ, and PRIDE NB.  
Lung distensibility: The static pressure-volume curve of the lungs and its use in individual assessment.  
Br. J. Dis. Chest. 1.976. 70: 143-184.
- 139.- MEAD J, MILIC-EMILI J, and TURNER JM.  
Factors limiting depth of a maximal inspiration in human subjects.  
J. Appl. Physiol. 1.963. 18: 295.
- 140.- SMYTH RJ, CHAPMAN KR, y REBUCK MD.  
Maximal inspiratory and expiratory pressures in adolescents.  
Chest. 1.984. 86: 568-72.
- 141.- ROCHESTER D y ARORA NS.  
Respiratory muscle failure.  
Medical Clinics of North. America. 1.983. 67: nº 3. 573-97
- 142.- GRASSINO A y BELLEMARE F.  
Diaphragmatic fatigue in chronic obstructive pulmonary disease.  
Chest. 1.981. 80: 373.



- 143.- ROCHESTER DF, BRAUN N, LAINE S.  
Diaphragmatic energy expenditure in chronic respiratory failure the effect of asisted - ventilation with body respirators.  
Am. J. Med. 1.977. 63: 223.
- 144.- MCGREGOR M, BECKLAKE MR.  
The relationship of the oxigen cost of breathing to respiratory mechanical work and respiratory force.  
J. Clin. Invest. 1.961. 40: 971:80.
- 145.- KELSEN SG, PRESTEL TF, CHERNIACK NS.  
Comparison of the respiratory response to - external resistive loading and bronchocons--- triction.  
J. Clin. Invest. 1981. 67: 1.971-1.978.
- 146.- MANN J, BRADLEY CA, ANTHONISEN NR.  
Occlusion pressure in acute bronchospam induced by methycholine.  
Respir. Physiol. 1.978. 33: 339-347.
- 147.- JAMMES Y.  
The ventilatory patter according to age and - morphology.  
Bull. Europ. Physiol. 1.979. 15: 17-26.
- 148.- MILIC-EMILI J, SIAFAKAS NM, GAUTIER H.  
A new aproach for clinical assesment of control of breathing.  
Bull. Europ. Physiol. Resp. 1.979. 26-34.



- 149.- TAI E, and READ J.  
Response of blood gas tensions to aminophi--  
lline and isoprenaline in patients with asthma.  
Thorax. 1.967. 22: 543.
- 150.- WILLIAMS MH. Jr, and ZOHMAN LR.  
Cardiopulmonary function in bronchial asthma:  
comparison with chronic pulmonary emphysema.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1.960. 81: 173-177.
- 151.- McFADDEN ER. Jr, and LYONS HA.  
Arterial blood gas tension in asthma.  
N. Engl. J. Med. 1.968. 278: 1.027-32.
- 152.- PALMER KNV, and DIAMENT ML.  
Spirometry and blood-gas tensions in bronchial  
asthma and chronic bronchitis.  
Lancet. 1.967. 2: 383.
- 153.- WEST JB.  
Ventilation-Perfusion relationship (State of  
the Art).  
Am. Rev. Respir. Dis. 1.967. 116: 919-943.
- 154.- WAGNER PD, DANTZKER VE, IACOVONI VE, TOMLI  
WC and WEST JB.  
Ventilation-Perfusion inequality in asymptomatic  
asthma.  
Am. Rev. Resp. Dis. 1.978. 118: 511-524.
- 155.- WAGNER PD, LARAVUSO RB, UHL RR and WEST JE  
Continuous distributions of ventilation-perfu-

sion ratios in normal subjects breathing air and 100% O<sub>2</sub>.

J. Clin. Invest. 1974. 54: 54.

156.- WEST BJ.

Gas exchange when one lung region inspires -  
from another.

J. Appl. Physiol. 1.971. 30: 479.

157.- IMGRAM RH. Jr, KRUMPE PE, DUFFELL GM, and -  
MANISCALCO B.

Ventilation-Perfusion changes efter aerosolized  
isoproterenol in asthna.

Am. Rev. Resp. Dis. 1.970. 101: 364.

158.- KNUDSON RJ, and CONSTANTINE HP.

An effect of isoproterenol on ventilation- -  
perfusion in asthmatic versus normal subjects.

J. Appl. Physiol. 1.967. 22: 402.

159.- FIELD GB.

The effects of posture, oxigen, isoproterenol  
and atropine on ventilation-perfusion rela--  
tionships in the lung in asthma.

Clin. Sci. 1.968. 32: 431.

160.- GAZIOGLU K, KALTREIDER NL, and HYDE RW.

Effect of isoproterenol on gas exchange during  
air and oxygen breathing in patients with -  
chronic pulmonary diseases.

Am. Rev. Respi. Dis. 1.977. 116: 9-16.

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes  
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de

D. Manuel Caraballo Arila  
titulada Repercusión inspiratoria de la obstrucción  
expiratoria en el asma bronquial

acordó otorgarle la calificación de Anto cum laude

Sevilla, 24 de octubre 1988

El Vocál

El Vocal,

El Vocal,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,