



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

COMPARACIÓN DEL USO DE ESTEROIDES CON EL MANEJO CONVENCIONAL DE LA EXACERBACIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Comparison of steroids use in conventional management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Ariel Pérez-Monroy¹, Juan Pablo Camargo²
Alejandro Junca²

1. MD. Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.
2. Residente de tercer año de Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

Correspondencia: arpemo61@msm.com

Resumen

Antecedentes. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una patología común caracterizada por una limitación crónica, progresiva e irreversible al flujo aéreo, afecta millones de personas en el mundo.

Objetivo. Evaluar el uso de dos esquemas de esteroides, en comparación con el tratamiento convencional, en exacerbaciones agudas no acidóticas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Material y métodos. Ciento seis pacientes de la Clínica Carlos Lleras Restrepo de Bogotá, con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada se evaluaron, siendo distribuidos en tres grupos: a) Tratamiento convencional, b) Hidrocortisona más esquema convencional y c) Prednisona más esquema convencional. Se valoró a las 72 horas el cambio porcentual en la medición del flujo-pico, la variación auscultatoria pulmonar y la percepción de mejoría clínica. Además, se consignó la estancia hospitalaria, la necesidad de tratamientos adicionales o ventilación mecánica y efectos colaterales.

Resultados. No se encontraron diferencias significativas en la respuesta a los tres esquemas terapéuticos, salvo

una mejor percepción subjetiva con la hidrocortisona. En el análisis por subgrupos la prednisona oral disminuyó la estancia hospitalaria, mejoró el flujo-pico espiratorio y la percepción subjetiva de síntomas en pacientes mayores de 80 años, con VEF1 menor o igual a 50% del predicho y que cursaron con una exacerbación severa. El género, la clase funcional basal, la causa y el tipo de la descompensación, el número de exacerbaciones-año y el número de paquetes-año, no influyeron en la respuesta a los tres grupos. El efecto secundario más frecuente con esteroides fue la hiperglicemia.

Conclusión. Los esteroides sistémicos en forma global, no son mejores que el tratamiento convencional en exacerbaciones de EPOC. Sin embargo, la prednisona oral mejoró objetiva y subjetivamente las exacerbaciones severas, en los octogenarios y aquellos con enfermedad avanzada de base.

Palabras claves: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), recurrencia (exacerbación), corticoesteroides.

Pérez-Monroy A, Camargo JP, Junca A. Comparación del uso de esteroides con el manejo convencional de la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev.Fac.Med.* 2010; 58: 15-29.



Summary

Background. Chronic obstructive pulmonary disease is a common condition characterized by limited chronic, progressive and irreversible airflow that affects 52 million people worldwide.

Objective. To compare two different steroid schemes with current conventional treatment of non-acidotic acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods. The study was conducted in the Clínica Carlos Lleras Restrepo in Bogotá. A total of 106 patients diagnosed with exacerbated COPD were assigned to 3 treatment groups: a) conventional treatment, b) hydrocortisone and conventional treatment and c) prednisone and conventional treatment. After 72 hrs, the percentage of change in peak flow values, the variation in lung auscultation and the clinical perception of improvement were evaluated. The length of hospital stay, the need for additional treatments and mechanical ventilation, and the presence of side effects were recorded.

Results. We did not find any significant differences in treatment outcomes between the three schemes, except

for a greater perception of symptom improvement with hydrocortisone. In the subgroup analysis, oral prednisone shortened the length of hospital stay and improved the peak expiratory flow and the subjective perception of symptoms in patients over 80 years old, with a FEV1 \leq 50% of predicted, and a severe exacerbation. Sex, functional class, cause and type of exacerbation, number of exacerbations per year, and cumulative smoking history did not affect the treatment outcome. The most frequently reported side effect of steroid therapy was hyperglycemia.

Conclusions. Systemic steroids were not superior to conventional therapy for COPD exacerbations. However, oral prednisone caused objective and subjective improvement in patients over 80 years old with severe exacerbations and in those with severe underlying disease.

Keywords: pulmonary disease, chronic obstructive (COPD), recurrence (exacerbation), adrenal cortex hormones.

Pérez-Monroy A, Camargo JP, Junca A. Comparison of steroids use in conventional management of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev.Fac.Med.* 2010; 58: 15-29.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una afección común caracterizada por una limitación crónica, progresiva e irreversible al flujo aéreo, que afecta millones de personas en el mundo, lo que conlleva una sustancial incapacidad y grandes costos económicos (1).

Una exacerbación aguda de la EPOC se define como un incremento subjetivo en el estado basal de la disnea, tos y purulencia o cantidad del esputo, debida principalmente a traqueobronquitis aguda, la cual tiene una causa infecciosa el 80% de las veces (2-6). Esta definición es la más usada en estudios clínicos y excluye causas diferentes de traqueobronquitis aguda. Las exacerbaciones están frecuentemente acompañadas de hipoxemia y empeoramiento de la

hipercapnia, pueden ser prolongadas y tener un profundo efecto en la calidad de vida (1,7).

Los pacientes con EPOC tienen en promedio tres exacerbaciones agudas por año, algunas de las cuales ameritan consulta de urgencias y hospitalización (8). De todas las exacerbaciones agudas hospitalizadas, hasta la mitad puede requerir admisión a cuidado intensivo, la mortalidad es 11% y la rehospitalización es 50% a los seis meses (9). De otro lado, las exacerbaciones agudas parecen acelerar la tasa de declinación de la función pulmonar, por lo que se deben prevenir al máximo (10).

Las exacerbaciones pueden ser debidas a infecciones bacterianas o virales del tracto respiratorio alto, o a factores ambientales (polución y cambios en la temperatura), pero en 30% de los

casos la causa no logra ser establecida (5,11,12). Los gérmenes causales más involucrados son *Streptococcus pneumoniae*, el *Haemophilus influenzae* y la *moraxella catarrhalis* (3-5).

La mortalidad en exacerbaciones agudas depende del desarrollo de acidosis respiratoria aguda, de la presencia de comorbilidades y de la necesidad de soporte ventilatorio (9).

El manejo hospitalario de las exacerbaciones agudas no acidóticas de la EPOC incluye oxigenoterapia, broncodilatadores (beta 2 agonistas de corta acción, anticolinérgicos, metilxantinas), antibióticos (4,13-19) y esteroides. Para exacerbaciones acidóticas, además de lo anterior, se usa la ventilación no invasiva con presión positiva intermitente, o bien la ventilación mecánica.

Aunque el uso de esteroides sistémicos en EPOC exacerbada es común, su rol no está bien definido (20,21). La mayoría de los estudios aleatorizados, placebo-controlados, realizados desde 1980 en pacientes con exacerbaciones moderadas a severas de EPOC, ha mostrado que los esteroides sistémicos (en diferentes regímenes terapéuticos), adicionados al tratamiento broncodilatador convencional, pueden mejorar el flujo aéreo volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), el intercambio gaseoso (PaO₂), síntomas, disminuir la estancia hospitalaria, la frecuencia de las exacerbaciones a tres meses, la tasa de recaída a 30 días y la tasa de falla en el tratamiento (22-28).

En forma contraria dos pequeños estudios realizados en los años noventa con dosis similares de esteroides, no evidenciaron mejoría (29,30). En 1998 un metanálisis de siete estudios aleatorizados, controlados, concluyó que los esteroides son ligeramente más efectivos que el placebo en mejorar el volumen espiratorio

forzado en el primer segundo (VEF1) a los tres días de tratamiento, pero disminuyen significativamente la estancia hospitalaria y mejoran la calidad de vida (31). Dos revisiones sistemáticas adicionales mostraron similares conclusiones (14,32). Estos resultados, sin embargo, deben ser balanceados con los efectos colaterales desencadenados por los esteroides. Aunque el uso de estos medicamentos en ciclos intermitentes y cortos, no parece ser tan perjudicial como el uso continuo, su seguridad aún no ha sido establecida.

Los estudios clínicos anteriores son criticados porque no todos excluyeron juiciosamente a los pacientes que recibían crónicamente esteroides, ni a los sujetos que tenían asma (patología que responde muy bien al fármaco estudiado). Por otro lado, no hubo uniformidad en las variables evaluadas; mientras que unos median la respuesta espirométrica aguda, otros evaluaban la mejoría clínica subjetiva o la estancia hospitalaria y otros más, la tasa de recaída subaguda o crónica.

Al margen de estas críticas, queda la duda, si algunos pocos estudios realizados en 28 años (a lo sumo 12), con escaso número de pacientes (el más grande involucró 271 sujetos), pueden trazar paradigmas en el tratamiento de una patología heterogénea.

Aunque en los estudios realizados en exacerbaciones de EPOC, no se han encontrado mayores efectos colaterales a corto plazo, se debe anotar que los esteroides sistémicos se asocian con miopatía, infecciones, hiperglicemia, osteoporosis, hipertensión arterial, cataratas, cambios de conducta y supresión adrenal, siendo estas condiciones más comunes en ancianos con otras comorbilidades (33,34). Por ello sería conveniente definir en forma clara el mejor esquema y la duración óptima del tratamiento.



A pesar que la mayoría de los estudios sugiere un beneficio global con el uso de esteroides en EPOC exacerbado, se desconoce hasta el momento qué subgrupos de la enfermedad responden mejor al medicamento, el fármaco, la dosis y vía de administración óptimas, la duración del tratamiento y factores predictores de buena respuesta al medicamento.

La duración óptima del tratamiento con esteroides para exacerbaciones agudas de EPOC permanece incierta. Se han evaluado aisladamente diferentes dosis de prednisona y metilprednisolona pero ningún estudio ha comparado tales esquemas terapéuticos y hay poca evidencia que sugiera ventaja de una dosis sobre otra.

Desde 1994 se han publicado seis guías para el manejo de las exacerbaciones agudas de la EPOC (7). Estas guías son similares y la mayoría recomiendan un curso corto de esteroides sistémicos para exacerbaciones severas (30 a 40 mg día de prednisolona oral durante 10 a 14 días), basadas más en la opinión de expertos que en resultados de estudios clínicos controlados.

Material y métodos

Se incluyeron todos los pacientes que consultaron al servicio de Urgencias de la Clínica Carlos LLeras Restrepo de Bogotá, entre agosto 1 de 2006 y julio 31 de 2007, por exacerbación aguda no acidótica de EPOC, dada por aumento en disnea, tos, cantidad y purulencia del esputo. Todos los pacientes debían tener historia de disnea y tos mucoproduktiva crónica, y tener confirmación espirométrica de EPOC en el último año (VEF1/CVF menor de 70%, y VEF1 menor de 80% del valor predicho). Se excluyeron pacientes con diagnóstico clínico o paraclínico de asma o atopia, bronconeumonía, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboembolismo

pulmonar, cáncer pulmonar, neumotórax, derrame pleural, insuficiencia renal o hepática, enfermedad cerebrovascular o psiquiátrica, fracturas costales, diabetes mellitus no controlada, quienes hubieran recibido esteroides sistémicos en los últimos tres meses o que hubiesen desarrollado reacciones adversas a los corticoides previamente.

También fueron excluidos los pacientes que de entrada tuvieran indicación para ventilación mecánica (PaO₂ menor de 40 mm Hg, pH menor de 7.25, PaCO₂ mayor de 60 mm Hg, paro respiratorio, inestabilidad hemodinámica, sepsis, deterioro del sensorio) y aquéllos con exacerbación acidótica e indicación para ventilación no invasiva con presión positiva (disnea severa, pH menor de 7.35 y PCO₂ mayor de 50 mm Hg. Relación PaO₂/FiO₂ menor de 200).

A cada paciente se le indagó edad, clase funcional basal (I-IV), severidad espirométrica previa de la EPOC según la clasificación de GOLD, (leve) VEF1 mayor de 80% con VEF1/CVF menor de 70%; moderada, VEF1 50-80%; severa, VEF1 30-50%; muy severa, VEF1 menor de 30%), el grado de tabaquismo (en número de paquetes-año), el número de exacerbaciones en el último año, la causa probable de la descompensación (infección bacteriana, viral, factores medio-ambientales), y el tipo de exacerbación según Anthonisen (I: cambios en esputo, disnea y tos; II: cambios en dos de los tres síntomas, y III: cambios en uno de los tres síntomas).

Al ingreso se realizó por parte de los investigadores un examen físico completo, con énfasis en el sistema respiratorio. Para objetivar el examen pulmonar, se dividió cada hemitórax en cuatro cuadrantes, asignando un punto a cada cuadrante con sibilancias, un punto a cada cuadrante con roncus y un punto a cada cuadrante con disminución de los ruidos respiratorios. El puntaje

máximo obtenido era de 24. Se registró el puntaje evaluado al ingreso y a las 72 horas.

Concomitantemente se tomaron gases arteriales y se registraron la PaO₂ y la PaCO₂ al ingreso, como criterios de severidad de la exacerbación. Para evaluar la función respiratoria, se realizó espiratoria al ingreso y a las 72 horas, expresada en l/min, consignando en cada ocasión el promedio de tres exámenes consecutivos realizados por los investigadores. Además, se preguntó al paciente a las 72 horas por la percepción subjetiva de cada síntoma (disnea, tos, cantidad y aspecto del esputo). Se registraron la estancia hospitalaria asociada a la exacerbación aguda en días y las complicaciones (necesidad de intubación orotraqueal y ventilación mecánica en unidad de cuidados intensivos).

Finalmente, se consignaron los efectos colaterales atribuibles al tratamiento: hipokalemia, dolor anginoso, arritmias cardíacas, taquicardia, palpitaciones, tremor, visión borrosa, obstrucción urinaria, sequedad bucal, estreñimiento, exantema cutáneo, urticaria, sangrado digestivo, hiperglicemia, insuficiencia cardíaca, infecciones, hipertensión arterial, debilidad muscular, cambios en la conducta.

Al ingreso los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos:

1. *Tratamiento convencional:* incluía oxigenoterapia, salbutamol 200 microgramos (2 aplicaciones) inhalados cada seis horas, bromuro de Ipratropio 40 microgramos (2 aplicaciones) inhalados cada seis horas. Los pacientes eran instruidos para asegurar una técnica adecuada de administración del fármaco inhalado.

2. *Esteroides endovenosos:* incluía el tratamiento convencional más hidrocortisona 100 mg IV cada seis horas, durante al menos 72 horas o

hasta que la exacerbación se estabilizara, con máximo de 10 días.

3. *Esteroides orales:* incluía el tratamiento convencional más prednisona 40 mg día, dosis única, durante al menos 72 horas o hasta que la exacerbación se estabilizara, con máximo de 10 días.

En los tres grupos se dejó a criterio del médico tratante el uso de antibióticos, teofilina, o inhalaciones o micronebulizaciones adicionales con los broncodilatadores mencionados. Los tratamientos adicionales eran consignados en el formulario de seguimiento. Si algún paciente requería a criterio del médico tratante esteroides adicionales, este era excluido del protocolo.

Como objetivo primario se evaluó en forma global, en los tres grupos, a las 72 horas, el cambio porcentual en la picroflujometría, el cambio en la escala objetiva del examen auscultatorio pulmonar y la percepción subjetiva del paciente. Asimismo, se evaluó en cada grupo la estancia hospitalaria, la necesidad de intubación orotraqueal, cuidado intensivo y ventilación mecánica y la necesidad de nebulizaciones o tratamientos adicionales.

Secundariamente, se establecieron subgrupos de la enfermedad según edad, género, severidad clínica y espirométrica previa de la entidad, grado de tabaquismo, tipo y causa de la descompensación, número de exacerbaciones al año y severidad de la exacerbación. En cada uno de los subgrupos se compararon los tres esquemas terapéuticos, con las mismas variables evaluadas en el objetivo primario (mejoría picroflujométrica, mejoría objetiva auscultatoria y mejoría subjetiva a las 72 horas, estancia hospitalaria). Este análisis buscaba identificar subgrupos clínicos de pacientes que respondieran mejor a los esteroides sistémicos.



Tabla 1. Esteroides en la EPOC exacerbada. Características generales de la población estudiada.

	Tto. convencional (n = 34)	Esteroides oral (n = 32)	Esteroides IV (n = 40)	p
Edad (años)	71,17	72,07	74,5	0,842
Género masculino	24 (70,6%)	24 (75%)	26 (65%)	0,651
Género femenino	10 (29,4%)	8 (25%)	14 (35%)	
Clase Espirometría				0,002*
A (I-II)	31 (91%)	18 (56%)	23 (57%)	
B (III-IV)	3 (9%)	14 (44%)	17 (43%)	
Clase Funcional				0,083
A (I-II)	28 (82%)	23 (72%)	31 (77%)	
B (III-IV)	6 (18%)	9 (28%)	9 (23%)	
Número paquete-año				0,730
Menor de 30	13 (38%)	10 (31%)	12 (30%)	
Mayor de 30	21 (62%)	22 (69%)	28 (70%)	
Número exacerbación-año				0,483
1	26 (76%)	18 (56%)	28 (70%)	
2 o más	8 (24%)	14 (44%)	12 (30%)	
Exacerbación Anthonisen				0,001*
I	4 (12%)	11 (34%)	20 (50%)	
II	8 (44%)	11 (34%)	11 (28%)	
III	22 (64%)	10 (32%)	9 (22%)	
Causa descompensación				0,032*
Viral	24 (71%)	16 (50%)	15 (38%)	
Bacteriana	8 (24%)	15 (47%)	19 (48%)	
Ambiental	2 (5%)	1 (3%)	6 (15%)	
PaO ₂ al ingreso	51	49	46	0,214
PaCO ₂ ingreso	38	45	48	0,835
Picoflujo ingreso	205	134,9	133,6	0,068

* Denota significación estadística

Finalmente, se estudiaron los efectos colaterales inherentes a los tratamientos instaurados. El protocolo fue analizado y aprobado por el comité de ética médica de la Clínica Carlos Lleras Restrepo.

El análisis estadístico fue realizado por el grupo de bioestadística, del Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Se utilizaron pruebas chi cuadrado para variables cualitativas y análisis de varianza para variables cuantitativas.

Resultados

Entre el 1 de agosto de 2006 y el 31 de julio de 2007 se ingresaron 146 pacientes; de ellos se excluyeron 23 por no tener espirometría en el último año, 10 por no recibir concomitantemente anticolinérgico como parte del tratamiento convencional y siete por causas varias (diagnósticos de neumonía, falla cardíaca, salida prematura del paciente, no disponibilidad de picoflujometría a las 72 horas). En total se reunieron 106 pacientes aptos para el estudio. Las características basales demográficas, espiromé-

Tabla 2. Esteroides en EPOC exacerbada. Resultados generales.

Variable	Tto. convencional (n = 34)	Esteroides oral (n = 32)	Esteroides IV (n = 40)	p
Cambio porcentaje Flujo-pico 0-72hs	+17,0	+9,1	+17,2	0,258
Diferencia Escala auscultatoria 0-72 horas	-5	-4	-5	0,510
% Mejoría 72 hs				
- Disnea	76,5	56,3	87,5	0,029*
- Tos	17,6	15,6	32,5	0,014*
- Expectoración	5,9	6,3	25,0	0,030*
Estancia hospitalaria (días)	5	7	7	0,280
Necesidad tratamiento adicional (%)	14,7	15,6	12,5	0,925
Efectos colaterales (%)	2,9	3,1	15	0,078

* Denota significación estadística

tricas, funcionales y gasimétricas se muestra en la tabla 1.

No hubo diferencias significativas en los tres grupos en cuanto a edad, género, clase funcional previa, número de paquetes año o número de exacerbaciones en el último año.

Aunque en el grupo de tratamiento convencional figuraron más pacientes con descompensación de causa viral, Anthonisen III y menor compromiso espirométrico previo (Estadios I-II, 91%), al evaluar la gravedad de la exacerbación con PaO₂, PaCO₂ y picoflujometría al ingreso, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, por lo que los grupos eran comparables. En los tres grupos la edad promedio fue cercana a los 70 años, hubo más hombres que mujeres y la severidad sintomática previa de la EPOC, evaluada por la clase funcional, fue comparable.

En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos al evaluar el objetivo primario. Los tres grupos

mostraron mejoría objetiva picoflujométrica y auscultatoria a las 72 horas, sin hallar diferencias significativas entre ellos. Sin embargo, el grado de mejoría fue ligeramente menor en el grupo de esteroides orales.

La evaluación subjetiva de los síntomas por parte de los pacientes a las 72 horas, evidenció una significativa mejoría en el grupo de esteroides IV para los tres síntomas evaluados (disnea, tos y expectoración). No hubo diferencias en la evaluación subjetiva entre los esteroides orales y el tratamiento convencional.

La estancia hospitalaria y la necesidad de tratamientos adicionales fue similar en los tres grupos. Sólo dos pacientes (uno del grupo esteroide oral y uno del grupo esteroide IV) necesitaron intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Ningún paciente falleció a causa de la exacerbación. Aunque los efectos secundarios se encontraron en mayor proporción en el grupo esteroide IV (15%), la diferencia no fue significativa y el efecto colateral más frecuente fue la



Tabla 3. Esteroides en pacientes con EPOC severa y muy severa exacerbada, (FEV1 previo < 50% del predicho)

Variable	Tto. convencional (n = 3)	Esteroides oral (n = 14)	Esteroides IV (n = 17)	P
Cambio % Flujo-pico 0-72hs	0	+15,9	+2,9	0,013*
Diferencia escala auscultatoria 0-72 horas % Mejoría 72hs	-1,6	-5,2	-2,2	0,268
- Disnea	33,3	82,3	35,7	0,020*
- Tos	0	29,4	35,7	0,055
- Expectoración	0	17,6	7,1	0,338
Estancia hospitalaria (días)	6,6	7,6	7,8	0,785
Necesidad tratamiento adicional (%)	36,6	17,6	21,4	0,177

* Denota significación estadística

hiperglicemia (ocho pacientes en el grupo esteroide endovenoso, uno en el grupo esteroide oral y dos en el grupo de tratamiento convencional). Ningún paciente abandonó el estudio a causa de los efectos colaterales.

La clase espirométrica A (estadios I y II) incluye pacientes con VEF1 mayor o igual a 50% del predicho. La clase espirométrica B (estadios III-IV) incluye pacientes con VEF1 menor de 50% del predicho.

Al analizar el impacto de los tres tratamientos según el género, no se encontraron diferentes respuestas picoflujométricas, auscultatorias o de estancia hospitalaria. Sólo se evidenció una ligera mejoría subjetiva en hombres con esteroides endovenoso (resultados no mostrados).

Asimismo, cuando se compararon los tres esquemas terapéuticos según la severidad funcional previa de la enfermedad, no se encontraron diferencias significativas en las variables evaluadas ni en los sujetos menos comprometidos

(clase funcional previa I-II), ni en los pacientes más enfermos (clase funcional previa III-IV) (resultados no mostrados).

Teniendo en cuenta que no hay una correspondencia lineal entre la clase funcional basal y el grado de compromiso espirométrico, se quiso evaluar la respuesta a los tres grupos farmacológicos, según la severidad espirométrica previa.

Para pacientes con EPOC leve a moderada (VEF1 mayor o igual a 50% del predicho), no se encontraron respuestas diferentes en las variables examinadas.

En pacientes con EPOC severa o muy severa (VEF1 menor del 50%), se evidenció una mejor respuesta picoflujométrica a las 72 horas, así como una mejor percepción subjetiva de la disnea con esteroides orales. No se encontraron diferencias en la estancia hospitalaria, la auscultación pulmonar, ni la necesidad de tratamientos adicionales. En este punto, sin embargo, sólo quedaron incluidos tres pacientes en el grupo de

Tabla 4. Esteroides en exacerbaciones severas de EPOC ($PaO_2 < 50$ mm Hg)

Variable	Tto. convencional (n = 10)			Esteroides oral (n = 14)	Esteroides IV (n = 23)	P
Cambio% Flujo-pico 0-72hs	+22,6			+16,5	+10,5	0,346
Diferencia escala auscultatoria 0-72 horas	-2,9			-5,4	-4,1	0,222
% Mejoría 72hs						
- Disnea	57,1			87,1	52,2	0,380
- Tos	35,7			25,8	13,0	0,139
- Espectoración	14,3			22,5	8,7	0,358
Estancia hospitalaria (días)	7,1	5,8	8,2	0,038*		
Necesidad tratamiento adicional (%)	28,5			16,1	21,7	0,625

* Denota significación estadística

tratamiento convencional, lo que sin duda sesga el resultado y limita la conclusión (Tabla 3).

Adicionalmente, se compararon los tres tratamientos en exacerbaciones tipo Anthonisen I, II y III, en fumadores pesados (de más de 30 paquetes año) y en fumadores moderados (de menos de 30 paquetes año), así como en aquellos con exacerbaciones frecuentes (tres o más por año) o escasas (una o dos por año), sin hallar diferencias significativas en las variables evaluadas en ningún subgrupo. Los esteroides no se comportaron mejor que el tratamiento convencional en exacerbaciones de origen bacteriano, ni tampoco en las de causa viral.

No fue posible analizar el comportamiento de los tres esquemas terapéuticos en las descompensaciones de causa medioambiental, por suspensión de tratamiento o de causa idiopática, debido al escaso número de pacientes en cada uno de los subgrupos. Al comparar los tres tratamientos en exacerbaciones no acidóticas leves (aquellas que cursaban al ingreso con PaO_2 mayor o igual a 50 mm Hg, o $PaCO_2$ menor o

igual a 40 mm Hg), no se encontraron diferencias significativas en los tres grupos, en ninguna de las variables evaluadas.

Sin embargo, en exacerbaciones más severas (aquellas que cursaban al ingreso con PaO_2 menor de 50 mm Hg, o $PaCO_2$ mayor de 40 mm Hg) el tratamiento con esteroides orales tuvo significativamente menos estancia hospitalaria y mayor grado de mejoría espirométrica, y en la percepción subjetiva de la disnea (Tablas 4 y 5). Los esteroides endovenosos no mostraron resultados diferentes al tratamiento convencional.

Finalmente, se evaluaron los tres esquemas terapéuticos por grupos etáreos. En menores de 60 años no se encontraron diferencias significativas. Los pacientes con edad entre 60 y 80 años tuvieron menor estancia hospitalaria al recibir el tratamiento convencional, pero no evidenciaron mejoría picoflujométrica, auscultatoria o subjetiva con ese tratamiento a las 72 horas.

En los pacientes mayores de 80 años se encontró una franca mejoría espirométrica y en la sen-



Tabla 5. Esteroides en exacerbaciones severas de EPOC ($PaCO_2 > 40$ mm Hg)

Variable	Tto. convencional (n = 4)	Esteroides oral (n = 5)	Esteroides IV (n = 12)	P
Cambio% Flujo-pico 0-72hs	+3,3	+17,9	+0,2	0,011*
Diferencia escala auscultatoria 0-72 horas	-3,7	-5,4	-2,2	0,279
% Mejoría 72hs				
- Disnea	33,3	92,3	37,5	0,005*
- Tos	33,3	46,1	12,5	0,400
- Expectoración	0	23,0	12,5	0,857
Estancia hospitalaria (días)	7,3	6,4	8,0	0,392
Necesidad tratamiento adicional (%)	46,7	17,6	37,5	0,063

* Denota significación estadística

Tabla 6. Esteroides en pacientes mayores de 80 años con EPOC exacerbada

Variable	Tto. convencional (n = 5)	Esteroides oral (n = 7)	Esteroides IV (n = 12)	P
Cambio% Picoflujo 0-72hs	+3,9	+19,1	+0,2	0,024*
Difer escala auscultatoria 0-72 hs(pts)	-5,2	-5,6	-4,4	0,897
% Mejoría 72hs				
Disnea	45,8	88,9	20,6	0,024*
Tos	8,9	22,2	20,0	0,598
Expectoración	0	0	0	
Estancia hospitalaria (días)	7,4	8,4	7,4	0,752
Necesidad tto adicional (%)	40,8	22,2	14,8	0,298

* Denota significación estadística

sación subjetiva de la disnea con esteroide oral, sin que ello repercutiera en los días de hospitalización (Tabla 6).

Discusión

Esta es la primera investigación en nuestro medio que trata de aclarar el rol de los esteroides

en las exacerbaciones agudas de la EPOC. Si bien, la aleatorización de los pacientes mostró que el grupo de tratamiento convencional incluyó más sujetos con menor compromiso espirométrico previo, la clase funcional basal y la severidad de la descompensación (evaluada por picoflujometría, PaO_2 y $PaCO_2$ al ingreso) fueron similares en los tres grupos, por lo que el

estado de gravedad de los pacientes era comparable.

En forma general, a diferencia de otros estudios previos (22-26) y de los dos metanálisis disponibles (31,32), los esteroides no mostraron mejoría objetiva picoflujométrica ni auscultatoria a las 72 horas de tratamiento, ni acortaron la estancia hospitalaria con respecto al tratamiento convencional. Asimismo, los pacientes con tratamiento convencional no requirieron más intervenciones adicionales ni se complicaron más que los tratados con corticoides, por lo que se concluye que la eficacia de los tres regímenes farmacológicos es similar.

Sin embargo, con la hidrocortisona endovenosa los pacientes reportaron mejoría subjetiva significativa en los tres síntomas evaluados (disnea, tos y expectoración). Aunque sin significación estadística, la prednisona tuvo menor respuesta clínica, en el flujo-pico y subjetiva y mayor estancia hospitalaria que el tratamiento con hidrocortisona, probablemente por una latencia más demorada en su acción.

Estos resultados deben replantear el uso generalizado, empírico e indiscriminado de los esteroides en exacerbaciones agudas de la EPOC. Si estos fármacos, en general, sólo cambian la percepción subjetiva de los pacientes, sin ganancia real en el flujo espiratorio, en la auscultación clínica y, sobre todo, en la estancia hospitalaria y en los costos, no parece prudente someter a los pacientes a los riesgos inherentes de su uso.

En la mayoría de los estudios se ha evaluado la metilprednisolona, pero poco la prednisona oral, y solo uno la hidrocortisona endovenosa. No queda clara la razón por la cual la metilprednisolona ofrece mayores ventajas objetivas en los estudios previos, pero se po-

dría especular acerca de su mayor, más rápida y más sostenida respuesta antiinflamatoria.

La prednisona ha sido poco evaluada en el tratamiento de la exacerbación aguda, aunque Aaron (27), demostró que si se inicia en un ciclo corto, una vez superada la crisis, disminuye las recaídas en el corto tiempo. La hidrocortisona, de uso tan generalizado en nuestro medio, no tiene soporte clínico hasta el momento y, por tanto, su uso es bien discutido.

De cualquier forma, si hay beneficio con esteroides en EPOC exacerbada, no se conocen los mecanismos de acción del medicamento. En asma está bien documentado el papel de los corticoides al suprimir la inflamación crónica de la vía aérea dependiente de eosinófilos, mastocitos y linfocitos T helper CD4 tipo 2, e inhibir la producción de citosina por estas células. En EPOC la inflamación es predominantemente neutrofílica y el mediador más encontrado es la interleucina 8. Aunque también hay aumento de linfocitos en EPOC, ellos son fundamentalmente células T helper CD8. (35-37). Los esteroides no modifican el número de neutrófilos ni disminuyen las altas concentraciones de interleucina 8 en muestras de esputo inducido en pacientes con EPOC (38,39).

Por otro lado, en biopsias bronquiales de pacientes con EPOC exacerbado, se han encontrado 30 veces más eosinófilos, que en muestras de EPOC estable. La causa de esta eosinofilia de la mucosa bronquial no es conocida, pero se especula que los virus respiratorios pueden estimular la producción de eotaxina, un quimioatrayente eosinófilico potente, por las células epiteliales de la vía aérea (11,40).

Dos estudios recientes encontraron que pacientes con EPOC exacerbado, cursan con eosinofilia en especímenes de biopsia



transbronquial y aumento en las concentraciones de proteína catiónica eosinofílica en el lavado broncoalveolar. Las concentraciones de estos marcadores inflamatorios eosinofílicos disminuyeron significativamente luego de dos semanas de tratamiento con esteroides orales (41,42). Pizzichini evidenció un aumento en la concentración de eosinófilos en muestras de esputo inducido de fumadores con EPOC severo, quienes habían respondido a la prednisona (43). Estos datos podrían hacer pensar que la inflamación aguda eosinofílica de la vía aérea fuera un marcador biológico de la respuesta a los esteroides, pero ello requiere confirmación con otros estudios. Hasta el momento, ningún marcador clínico, bioquímico, biológico o funcional, ha logrado identificar los subgrupos de pacientes que mejor responden a los esteroides sistémicos en exacerbaciones agudas de EPOC.

El efecto colateral más encontrado en este estudio con los esteroides fue la hiperglicemia. No se encontraron colaterales serios, infecciones sistémicas ni alteraciones psiquiátricas. Esto corrobora la relativa seguridad de los ciclos cortos de los corticoides, pero alerta acerca de su uso en pacientes diabéticos.

De igual manera, llamó la atención la baja tasa de efectos colaterales con el tratamiento convencional (2.9%), lo que podría sugerir que nuestros pacientes toleran mayores y más frecuentes dosis de beta 2 agonistas o anticolinérgicos.

Aunque la prednisona en forma global no mostró resultados positivos, al realizar el análisis por subgrupos, se identificaron algunos pacientes que tuvieron una significativa mejor respuesta picoflujométrica, sintomática y menor estancia hospitalaria con los esteroides orales. En efecto, los sujetos con espirometría previa con VEF1 menor de 50% del predicho (EPOC severa y muy severa), aquéllos con exacerbaciones se-

veras (PaO₂ menor de 50 mm Hg y/o PaCO₂ mayor de 40 mm Hg al ingreso) y los mayores de 80 años evidenciaron mejoría subjetiva y objetiva a las 72 horas y acortaron la hospitalización al recibir prednisona. Llamativamente y por razones desconocidas, esta respuesta positiva no se replicó con la hidrocortisona IV, lo que obliga a pensar bien en una “neumoselectividad” en la acción antiinflamatoria de la prednisona, o bien en un mecanismo de acción diferente e ignorado que sólo se exprese con la prednisona.

El género, la clase funcional previa, el tipo de exacerbación (Anthonisen I, II o III), el número de exacerbaciones al año, la causa de la exacerbación y el número de paquetes año fumados por el paciente, NO influyeron en la respuesta en los tres tratamientos. Los esteroides no mejoraron ningún parámetro en los subgrupos enunciados previamente.

Las exacerbaciones leves (PaO₂ mayor de 50 mm Hg y/o PaCO₂ menor de 40 mm Hg) y los pacientes con EPOC leve a moderada (VEF1 mayor del 50% del predicho) respondieron igual a los tres esquemas terapéuticos y por tanto, no se benefician del uso de esteroides.

El análisis por grupos etáreos logró concluir que en menores de 60 años no hay diferencias en la respuesta de los tres tratamientos. Los pacientes entre 60 y 80 años tienen menor estancia hospitalaria con el tratamiento convencional, aunque no se logró evidenciar mejoría objetiva ni subjetiva a las 72 horas con esta terapéutica. En ellos, debería evitarse el esteroide, ya que por razones poco claras, prolongan la hospitalización e incrementan los costos. Los mayores de 80 años que recibieron esteroides orales, tuvieron mejorías picoflujométricas y subjetiva significativas, sin cambio en la estancia hospitalaria. En ellos debe considerarse el uso de la prednisona.

Así, el presente estudio logró desvirtuar el uso generalizado de esteroides en exacerbaciones de EPOC y evidenció que quienes más se benefician de su administración son los mayores de 80 años, con descompensaciones severas y con FEV1 previo menor del 50% del predicho. Cuando la situación clínica obligue una intervención rápida, se recomienda el uso de metilprednisolona; en caso diferente, se debe contemplar la prednisona oral.

Conclusiones

Los esteroides, en forma global, no son mejores que el tratamiento convencional en las exacerbaciones agudas de la EPOC y, por lo tanto, no se recomienda su uso rutinario.

La prednisona oral, a dosis de 40 mg día, acorta la estancia hospitalaria y mejora la picoflujometría y la percepción subjetiva del paciente a las 72 horas en mayores de 80 años, sujetos con VEF1 menor del 50% del predicho y exacerbaciones con PaO₂ menor de 50 mm de Hg y/o PaCO₂ mayor de 40 mm Hg al ingreso.

La hidrocortisona endovenosa sólo mejora la percepción subjetiva de los síntomas, sin alterar la picoflujometría ni la estancia hospitalaria. No se recomienda su uso rutinario.

Agradecimientos

Al personal de terapia respiratoria de la Clínica Carlos Lleras Restrepo, por su colaboración en la instrucción de la técnica inhalatoria a los pacientes, y la realización de los gases arteriales al ingreso. A los profesores Numael Ramírez, Gloria Pardo y María Teresa Ríos, del Departamento de Salud Pública, sección de Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, por el análisis estadístico de la presente investigación.

Referencias

1. **Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA.** Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1418-1422
2. **Madison JM, Irwin RS.** Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 352: 467- 473.
3. **Sethi S.** Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest.* 2000; 117, Suppl 2: 380S-385S.
4. **Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA.** Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
5. **Sherk PA, Grossman RF.** The chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clin Chest Med* 2000; 21: 705-721.
6. **Rodríguez A, Roisin R.** Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117, Suppl 2: 398S - 401S.
7. **Stoller J.** Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 988-994.
8. **Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA.** Time, course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1608-1613.
9. **Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ.** Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-967.
10. **Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA.** Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
11. **Barnes P.** Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:269-79.
12. **Wilson R.** The rol of infection in COPD. *Chest* 1998; 113: 2425-2485.
13. **Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276.



14. **McCroary DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB.** Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of the published evidence. *Chest* 2001;119: 1190-1209.
15. **Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C.** Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2001;134: 595-599.
16. **Ferguson GT.** Recommendations for the management of COPD. *Chest* 2000;117: suppl 23S-28S.
17. **Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS.** Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann Intern Med* 1991; 115: 241-247.
18. **Barr RG, Rowe BH, Carnargo CA.** Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD 002168.
19. **Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D.** Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957-960.
20. **Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C.** The evidence base for management of acute exacerbations of COPD: Clinical practice guideline. *Chest* 2001; 119:1185-1189.
21. **Rodríguez R.** COPD exacerbations: Management. *Thorax* 2006; 61: 535-544.
22. **Albert RK, Martin TR, Lewis SW.** Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980; 92: 753-758.
23. **Bullard M, Liaw SJ, Tsai YH, Min H.** Early corticosteroid use in acute exacerbations of chronic airflow obstruction. *Am J Emerg Med* 1996;14: 139-143.
24. **Niewoehner D, Erbland M, Deupree R, Collins D, Gross NJ, Light R, et al.** Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941-1947.
25. **Thompson W, Nielson C, Carvalho P, Charan N, Crowley J.** Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 407-412.
26. **Davies L, Angus RM, Calverley PM.** Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456-460.
27. **Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al.** Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2618-2625.
28. **Sayiner A, Aytemur ZA, Cirit M, Unsal I.** Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. *Chest* 2001; 119: 726-730.
29. **Rostom A, Mink S, Herbert PC.** The long term efficacy of methylprednisolone in the treatment of acute exacerbation of COPD. *Chest* 1994;106:161S.
30. **Wood-Baker R, Wilkinson J, Pearce M, Ryan G.** A double-blind placebo controlled trial of corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Aust N Z J Med* 1998; 28: 262.
31. **Wood-Baker RR, Walters EH, Gibson PG.** Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD001288.
32. **Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR.** Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002;162: 2527-2536.
33. **McEvoy CE, Niewoehner DE.** Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD: a critical review. *Chest* 1997;111: 732-743.
34. **Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA.** Suppression and recovery of adrenal response after short term high dose glucocorticoid treatment. *Lancet*. 2000; 355: 542-545.
35. **Jeffery PK.** Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. *Thorax* 1998; 53: 129-136.
36. **Barnes PJ.** Mechanisms in COPD: Differences for asthma. *Chest* 2000; 117, suppl 10S-14S.
37. **Stockley RA.** Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: S49-S52.
38. **Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S, Nightingale JA, Matthews JL, Barnes PJ.** Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1635-1639.
39. **Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ.** Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155: 542-548.
40. **Saetta M, Di Stefano A, Mestrelli P.** Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150: 1646-1652.

41. **Brightling CE, Monteiro W, Ward R.** Sputum eosinophilia and short term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000; 356: 1480-1485.
42. **Sin DD, Lacy P, York E.** Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 760-765.
43. **Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P.** Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1511-1517.