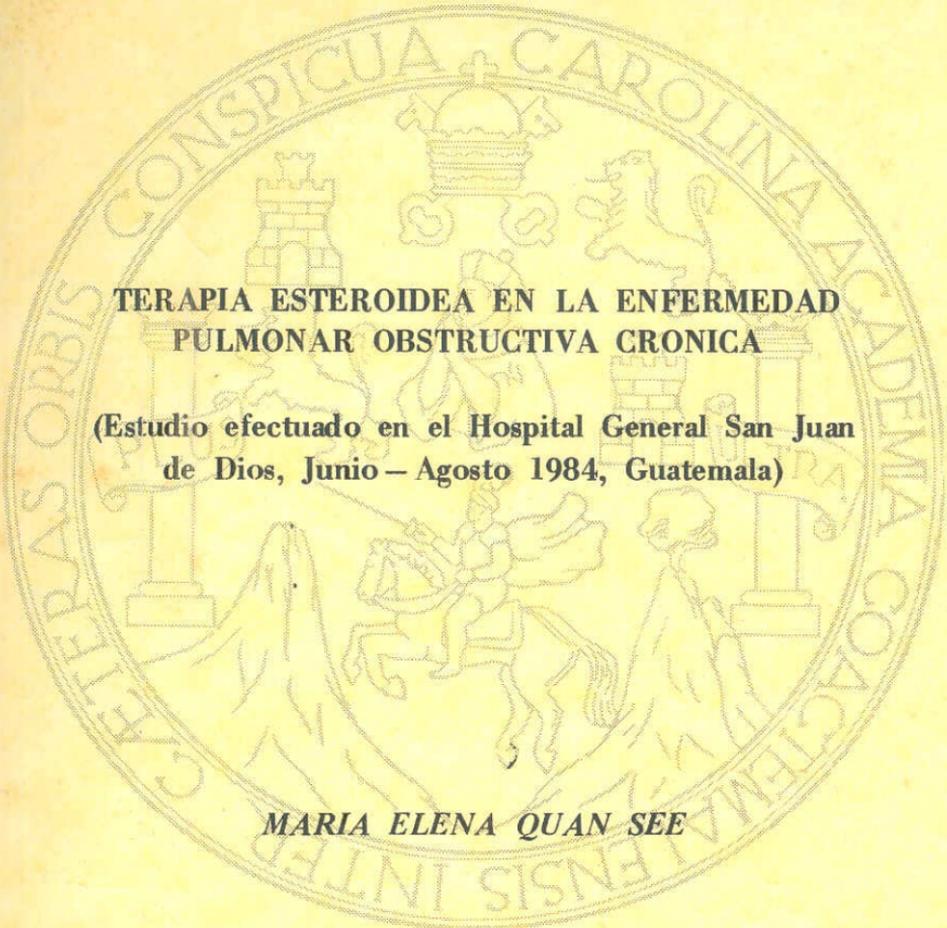


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield. The knight is surrounded by various symbols, including a castle, a crown, and a lion. The seal is surrounded by Latin text: "CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACATEMALA" at the top and "CETERAS ORBIS INTER" at the bottom.

**TERAPIA ESTEROIDEA EN LA ENFERMEDAD  
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA**

(Estudio efectuado en el Hospital General San Juan  
de Dios, Junio – Agosto 1984, Guatemala)

**MARIA ELENA QUAN SEE**

# CONTENIDO

1. Título.
2. Introducción.
3. Definición y Análisis del Problema.
4. Revisión Bibliográfica:
  - a) Corticosteroides:
    - a<sub>1</sub>) Mecanismos de acción anti-inflamatoria.
  - b) Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
    - b<sub>1</sub>) Definiciones.
    - b<sub>2</sub>) Cambios Morfológicos en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
  - c) Terapia Esteroidea en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
5. Materiales y Métodos.
6. Resultados.
7. Análisis y Discusión de Resultados.
8. Conclusiones y Recomendaciones.
9. Resumen.
10. Referencias Bibliográficas.

## INTRODUCCION

La obstrucción crónica de las vías aéreas, indica una alteración de las propiedades mecánicas de los pulmones, caracterizada por dificultad aumentada para la espiración que es reversible; casi siempre se acompaña de aumento de la resistencia a la inspiración. Ocurre principalmente acompañado a trastornos como bronquitis crónica, enfisema y asma bronquial.

Desde su introducción los esteroides han estado incluidos en el tratamiento del asma bronquial; pero su eficacia en bronquitis crónica y enfisema, aún no se ha dilucidado completamente.

Actualmente a nivel nacional, no existe ningún estudio sobre la terapia esteroidea en las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, por lo que el objetivo principal fué determinar su eficacia. El estudio se efectuó en el Hospital General San Juan de Dios, Departamento de Neumología, (Consulta Externa), tomando una muestra de 50 pacientes con diagnóstico de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) comprendidos entre 50 y 70 años de edad, con historia de exacerbaciones y tratamiento con beta-adrenérgicos y/o metilxantinas, ausencia de cualquier proceso infeccioso agudo concomitante, diabetes, osteoporosis, tuberculosis pulmonar y enfermedad péptica.

Se dividió a los pacientes en 2 grupos de 25 cada uno administrándose 10mg diarios de prednisona, según los siguientes diseños: No. 1: 2 semanas con placebo, 2 semanas con medicamento y 2 semanas con prednisona. Diseño No. 2: 2 semanas con prednisona, 2 semanas sin medicamento y 2 se

nas con placebo.

Antes de iniciar el tratamiento y después del curso de 2 semanas con tratamiento de esteroides y/o placebo, se realizaron mediciones de FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en un segundo), FVC (capacidad vital forzada), eosinofilia periférica y de esputo. Se espera que con el presente estudio se pueda demostrar la utilidad del tratamiento esteroideo en la EPOC.

## DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Desde su introducción los esteroides han jugado un mayor rol en el mejoramiento del tratamiento del asma bronquial, pero su eficacia en la bronquitis crónica y enfisema, permanece aún como materia de controversia. Las manifestaciones morfológicas más características de la bronquitis crónica, son el aumento de las glándulas mucosas traqueobronquiales; otras manifestaciones morfológicas incluyen la presencia de un exceso de moco dentro de las vías aéreas, un estrechamiento de las vías aéreas periféricas, (presumiblemente debido a inflamación) y una frecuencia incrementada de enfisema. Metaplasia de las células caliciformes e inflamación de las vías aéreas centrales y periféricas; aunque no es un hallazgo constante en la mayoría de pacientes; el músculo liso está aumentado en algunos pacientes bronquíticos, más comúnmente en aquellos con un componente principal de broncoespasmo. (14) (21).

Una variedad de lesiones son encontradas en las vías aéreas de los pulmones enfisematosos. Algunas son lesiones características de bronquitis crónica (moco intraluminal y estrechamiento de las vías aéreas periféricas), ya que ésta ocurre comúnmente en pacientes con enfisema. El impactamiento mucoso periférico, parece ser más marcado en los pulmones enfisematosos, más que en los no enfisematosos; posiblemente debido a un pobre mecanismo de aclaramiento más que una hipersecreción de moco. (14)

Con las anomalías anteriormente descritas en las vías aéreas, no solo en la bronquitis crónica, sino también en el enfisema, se puede postular que los posibles beneficios del tratamiento con corticosteroides puede ejercerse sobre la enfer-

medad de las vías aéreas. Este efecto podría ser debido a sus propiedades anti-inflamatorias, sobre la musculatura lisa de las vías aéreas o a una acción combinada.

Los reportes publicados sobre el efecto del tratamiento con corticosteroides en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, son controversiales; con algunos reportes demostrando beneficio y algunos demostrando una pobre eficacia.

En general, los pacientes que van a responder con corticosteroides, son aquellos con una historia de atopía y reacciones cutáneas positivas, aquellos con inicio de la enfermedad con sibilancias y que tienen éstas como síntoma predominante, que tienen eosinofilia en esputo y sangre y que mejoran luego de la inhalación de las drogas broncodilatadoras.

En base de lo anterior se analizó el efecto del tratamiento con corticosteroides en pacientes con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), monitorizando su respuesta mediante mediciones pre y post tratamiento del FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en un segundo), FVC (capacidad vital forzada), así como eosinofilia periférica y de esputo.

## REVISION BIBLIOGRAFICA CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides, consisten de un anillo básico de ciclohexano fenantreno con varios grupos. La posición y estructura de estos grupos, determinan la extensión de sus propiedades glucocorticoides y de sus propiedades mineralocorticoides. Aunque los corticosteroides anti-inflamatorios, son seleccionados por su actividad predominante glucocorticoide; la mayoría tiene algún grado de actividad mineralocorticoide, y por ello el riesgo de inducir efectos asociados con alteración del balance electrolítico. (12) (15).

### MECANISMOS DE ACCION ANTI-INFLAMATORIA:

Recientes hallazgos han sugerido una fuerte unión entre las propiedades anti-inflamatorias de los corticosteroides, y sus efectos sobre el programa genético de la síntesis de proteína para tratar de explicar su mecanismo primario de acción, para ello se ha descrito un modelo que explica las diferentes actividades de los miembros de los esteroides. En este modelo, los esteroides libres en los líquidos extracelulares entran a la célula a través de difusión pasiva. Aquí se une a un receptor específico de proteína. En este modelo el receptor puede asumir dos conformaciones; como receptor tenso (Rt) y como receptor relajado (Rr), en equilibrio unos con otros. Cada esteroide puede inducir actividad a través de afinidades separadas para los Rt. y Rr. Solo el Rr. después de unirse al esteroide y formar receptor con esteroide (Rs), puede llegar a ser activado y formar receptor con esteroide activado (Rsa), y así moverse al núcleo.

Los esteroides agonistas se unen a los  $R_r$ ; los esteroides antagonistas, se unen a los  $R_t$ ; los parcialmente agonistas se unen a ambos y los esteroides inactivos o ninguno; Los esteroides también pueden unirse a otros receptores en el citoplasma (ejemplo: mineralocorticoides y progestogénicos). Una vez en el núcleo, ocurre una unión con un receptor,  $R_{sn}$  (receptor esteroideo en el núcleo) y luego transcripción del DNA nuclear al Rna mensajero. Esto puede ocurrir en varios sitios. Cuando este paso se ha completado, ocurre disociación del sitio de acepción nuclear liberando al receptor citoplasmático y al receptor esteroideo del citoplasma. El receptor citoplasmático, pasa luego a un estado de receptor inactivo ( $R_i$ ) incapaz de unirse con el esteroide; una de las causas de resistencia esteroidea es falla de la activación del  $R_i$  (un paso que necesita fosforilación). Mientras tanto el RNA mensajero sale del núcleo para un sitio ribosomal en el citoplasma, aquí ocurre translación del material genético en la forma de proteína sintetizada, la cual puede variar desde un pequeño péptido hasta una enzima. Esta proteína conduce al efecto biológico directamente o por mejoramiento y/o inhibición de otros procesos. (12) (13) (15).

En los últimos años se ha hecho un considerable progreso para atender cómo los esteroides trabajan, y varios factores importantes han sido dilucidados. Los glucocorticoides inhiben la disponibilidad de los leucocitos en el sitio inflamatorio, interfieren con su función en este sitio y suprimen los efectos de los factores humorales y de los factores no celulares sobre la respuesta inflamatoria. (5) (6).

#### EFFECTO SOBRE EL TRAFICO DE LOS LEUCOCITOS:

Los glucocorticoides tienen efectos marcados sobre la

concentración de los leucocitos en la sangre periférica. Los recuentos de los linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos pueden disminuir en respuesta a los corticosteroides, y la cuenta de neutrófilos puede incrementarse. Después de una dosis, estos efectos alcanzan un pico a las 4-6 horas y el recuento retorna a la normalidad después de las 24 horas de cada dosis; si ésta es dada como una simple dosis, o en dosis repetidas en días alternos.

Por otra parte A.S. Fauci y colaboradores, han encontrado que la administración de dosis relativamente bajas (15-20 mg) de prednisona, produce el mismo grado de neutrofilia, linfocitopenia, monocitopenia y eosinopenia, como la que se produce al dar dosis de 80-100 mg. También encontraron que las mismas respuestas fueron obtenidas cuando, dosis equivalentes de glucocorticoides anti-inflamatorios con vida media marcadamente diferentes fueron administrados. (5) (6) (13) (15).

#### LINFOCITOS:

La linfocitopenia inducida por los glucocorticoides, no es debido a la lisis de linfocitos como se creía. Esta impresión se derivaba de los estudios de los glucocorticoides en animales, en los cuales la lisis celular ocurría en respuesta a la droga. En los humanos la linfocitopenia vista, en respuesta a la administración de esteroides, aparentemente representa en considerable parte una redistribución temporal de los linfocitos fuera del compartimiento intravascular hacia los tejidos linfoides. (5) (6).

Esto fue claramente demostrado en estudios por Fauci, sobre los linfocitos recirculantes y los no recirculantes. Los linfocitos recirculantes, los cuales representan aproximadamente

2/3 de los linfocitos en el cuerpo, consisten principalmente en células "T", que viajan dentro y fuera entre el compartimiento intravascular y los tejidos linfoides, incluyendo el bazo, conducto torácico, los nódulos linfáticos y médula ósea. Los linfocitos no recirculantes, los cuales incluyen algunas células "T" y muchas células "B", viven en un espacio de su vida dentro del compartimiento vascular. Fauci y colaboradores encontraron que los glucocorticoides, causan emigración de las células "T" recirculantes del compartimiento intravascular, hacia los tejidos linfoides, mientras que tienen menos efecto sobre la distribución de las células "B".

En los cerdos de Guinea, las células "T" se acumulan principalmente en la médula ósea, y hay evidencia de que la médula ósea pueda ser el mayor sitio de derivación inducido por los esteroides en los humanos. (5) (6).

El preciso mecanismo por el cual, los linfocitos son redistribuidos fuera del compartimiento intravascular, no es bien conocido, pero un número de teorías se han postulado; incluyendo alteración de superficies celulares y efectos sobre el endotelio microvascular. El mecanismo más probable, parece ser la alteración de la superficie celular. Desde 1964 B.M. Gesner y V. Ginsburg, demostraron que alteraciones de la configuración molecular sobre la superficie de la membrana del linfocito, produce fuertes cambios en el patrón circulatorio. Se ha llegado a establecer que los glucocorticoides influyen las funciones de la membrana celular. Uno puede admitir la hipótesis de que las alteraciones del tráfico de linfocitos atribuibles a los glucocorticoides son debidas a una perturbación de la configuración de la superficie de estas células. Dichas perturbaciones, pueden ser un cambio en la carga de la superficie o en la función de los receptores moleculares, incluyendo interacciones con las células endoteliales de los pequeños vasos. (5) (6) (13).

## FAGOCITOS MONONUCLEARES:

Los glucocorticoides tienen un amplio rango de efectos sobre las células, de las series de los fagocitos mononucleares. Estas células incluyen los promonocitos en la médula ósea, los monocitos circulantes y sus descendientes, los macrófagos tisulares. Ya que los macrófagos están envueltos en muchas de las respuestas de los linfocitos "T" y "B", por ejemplo: en la presentación de los antígenos a los linfocitos, y en la subsecuente remoción de complejos inmunes, las respuestas inflamatorias e inmunes son profundamente influenciadas por los esteroides.

Cuantitativamente los glucocorticoides producen una depleción más profunda de monocitos, más que cualquiera de estas células en la sangre; los niveles con frecuencia caen de 300-400 a menos de  $50 \times \text{mm}^3$ . Esta monocitopenia, aparentemente está relacionada al proceso de redistribución que se ha descrito para los linfocitos, pero de acuerdo con B. H. Hahn y colaboradores los monocitos son aún más sensitivos que los linfocitos para el efecto de redistribución. La monocitopenia inducida por los esteroides, pueden disminuir el desarrollo de reacciones inflamatorias, las cuales son independientes de la inmigración de macrófagos. (5) (13).

## NEUTROFILOS:

La neutrofilia que acompaña a la terapia esteroidea, es del rango de un incremento de 2000-5000 neutrófilos por  $\text{mm}^3$ , de sangre. Uno puede documentar una acelerada liberación de los leucocitos polimorfonucleares de la médula ósea y paradójicamente, una reducción de la migración fuera de la circulación. Esto puede explicarse por el hecho de que los este-

roides, inhiben la habilidad de los neutrófilos para adherirse o marginar la pared del vaso. Esta marginación es un pre-requisito necesario para que la célula emigre dentro de los tejidos. El efecto neto es una reducción sustancial en el número de neutrófilos que normalmente se acumulan en el sitio inflamatorio. La reducción de la acumulación de los neutrófilos combinado con la reducción de la acumulación de los monocitos macrófagos en el sitio de inflamación, puede representar el mecanismo anti-inflamatorio mayor de los glucocorticoides. Esto probablemente, también es la razón por la cual, las defensas del huésped están deterioradas, en pacientes que reciben terapia esteroidea por largos períodos de tiempo. (5) (13).

#### EOSINOFILOS Y BASOFILOS:

La eosinopenia causada por los glucocorticoides, es profunda (por debajo de 25 células por  $\text{mm}^3$ ), y fue uno de los primeros efectos notados por los glucocorticoides; como con los monocitos y linfocitos, la caída del recuento celular era atribuida inicialmente a lisis celular, pero recientes trabajos indican que es debido a redistribución fuera del compartimiento intravascular hacia otros tejidos, con un patrón similar descrito para los linfocitos.

La quimiotaxis también parece estar afectada, pero esto, también es probablemente debido a la inhabilidad de las células para responder a los factores quimiotácticos, más que una disminución en la producción de los factores. Los glucocorticoides son efectivos en contra de la eosinofilia idiopática y el síndrome hiper-eosinofílico, pero no se conoce si esto es debido a un efecto eosinopénico o a una interferencia con la función de los eosinófilos.

Los esteroides producen una disminución en el recuento periférico de los eosinófilos y una caída de la histamina sanguínea. Poco es conocido acerca de sus efectos sobre el tráfico de los eosinófilos. Es probable sin embargo que ellos afectan la función del basófilo y del mastocito. (5) (13).

#### EFFECTO SOBRE LA FUNCION DEL LEUCOCITO:

Los efectos anti-inflamatorios de los glucocorticoides son manifestados a través de cada tipo de célula relacionada con la inflamación, la mayoría de la actividad de los glucocorticoides se inicia a nivel subcelular a través de receptores hormonales, como ya hemos descrito. La síntesis de las nuevas proteínas por los glucocorticoides, pueden estar relacionado con los efectos tempranos sobre las células, lo cual de acuerdo a la reciente evidencia, puede ser uno de los mecanismos básicos por los cuales los glucocorticoides afectan la función celular. La síntesis de las nuevas proteínas pueden también causar alteración de la membrana celular, lo cual puede contribuir en parte a los patrones de retráfico celular, también ya descritos. (5) (13).

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas notada más tarde, puede ser resultado de ésta síntesis proteica, y hay evidencia de que los glucocorticoides incrementan la síntesis la expresión de los beta-adrenérgicos, sobre el músculo liso. Este efecto sobre los receptores beta, puede explicar por qué los glucocorticoides, potencian los efectos beneficiosos de los broncodilatadores; ejemplo: del isoproterenol que es un beta agonista. Los glucocorticoides pueden también incrementar la cantidad de AMP cíclico (adenosín monofosfato cíclico) en los linfocitos; algunos investigadores han sugerido que los glucocorticoides, pueden alterar la síntesis proteica y otras fun-

ciones celulares vía del AMPc. (5) (13) (15).

## MOVIMIENTO DE CELULAS INFLAMATORIAS:

El desarrollo de un foco inflamatorio, depende de la migración de los leucocitos polimorfonucleares y de los monocitos a dicha área. Este movimiento celular es grandemente acelerado por la elaboración y respuesta a factores quimiotácticos generados en el sitio inflamatorio. Los corticosteroides, incrementan la movilidad de los neutrófilos, lo cual desde luego hace más dificultoso que sean dirigidos a una dirección particular (por ejemplo: hacia el sitio inflamatorio). Al mismo tiempo los glucocorticoides, disminuyen la respuesta de los neutrófilos, eosinófilos y monocitos a estímulos quimiotácticos. El resultado neto a estos cambios inducidos por los esteroides, es que la acumulación de las células responsables de la respuesta inflamatoria aguda y crónica, esté grandemente disminuida. (5) (13)

Los esteroides, también pueden interferir con la función de las células que se encuentran ya en el sitio inflamatorio. Datos in vitro, indican que altas dosis de corticosteroides, pueden interferir con la fagocitosis de los neutrófilos y aún más, con la muerte intracelular de los microorganismos. La extrapolación en vivo de estos hallazgos, es controversial, y depende del microbio en particular que esté siendo estudiado. Esta situación es más cierta para el caso de los monocitos y macrófagos; estas células son más sensitivas a los corticosteroides que los neutrófilos. Dosis farmacológicas inhiben su habilidad para fagocitar y matar los microorganismos. En parte este efecto es el resultado de la disminución de los receptores de la porción Fc y para C<sub>3b</sub> (tercer componente del complemento), moléculas que son cruciales para la fagocitosis de partículas opsonizadas. (5) (13).

## INHIBICION DE LA LIBERACION DE ENZIMAS:

Uno de los mecanismos anti-inflamatorios propuestos de los corticosteroides, es la estabilización de las membranas lisosómicas, impidiendo como consecuencia la liberación de enzimas proteolíticas lisosomales por los neutrófilos y fagocitos mononucleares.

A este respecto los hallazgos experimentales, han sido controversiales en estudios iniciales en animales, usando altas concentraciones de corticosteroides. Pero recientemente, un efecto moderado ha sido observado, utilizando dosis farmacológicas en células humanas.

Sin embargo los esteroides han demostrado que inhiben la secreción de enzimas proteolíticas no lisosomales, como las colagenasas, elastasas y al activador de plasminógeno, el cual convierte el plasminógeno en plasmina. La disminución de la producción de estas sustancias podrían prevenir en gran parte la destrucción tisular. (5) (13).

Uno de los signos cardinales es fiebre, y ha sido conocido que los glucocorticoides son agentes antipiréticos efectivos. Recientemente se ha encontrado que el pirógeno endógeno responsable de la elevación de la temperatura corporal, es idéntico a la interleukina 1 y que la producción de este material por los monocitos y macrófagos es inhibida por los corticosteroides. (5) (13).

## METABOLISMO DE LAS PROSTAGLANDINAS:

Una nueva era es el entendimiento de los mecanismos de la inflamación, fue señalado con la explicación del rol de las

prostaglandinas y los leucotrienos. Mientras esto continúa siendo un área de extensa investigación, está claro que la fase inicial de estos productos está afectada por los corticosteroides. El primer paso de esta vía de inflamación, incluye la conversión de los fosfolípidos de la membrana celular hacia ácido araquidónico por intermedio de la fosfolipasa "A". Las células expuestas a los corticosteroides, sin embargo son estimuladas para producir una nueva proteína, frecuentemente llamada lipomodulina, la cual inhibe la fosfolipasa y con ello impide la producción de ácido araquidónico. Las prostaglandinas y los leucotrienos son derivados del ácido araquidónico, este efecto de los esteroides podría disminuir la inflamación. (5) (13) (15).

La activación del complemento, otra importante vía de los procesos inflamatorios, no está significativamente suprimida por los glucocorticoides. En los modelos animales sin embargo, altas dosis de corticosteroides, deprimen varios componentes del complemento, pero hay poca evidencia de que afecten el complemento en los humanos. No obstante los tejidos de algunos individuos tratados con esteroides, puedan ser resistentes a algunos de los resultados de la activación del complemento. (ejemplo: vasodilatación y opsonización). (5) (12) (13).

En las enfermedades por hipersensibilidad inmediata, particularmente aquellos mediados por Ig E, los efectos beneficiosos de la terapia con corticosteroides son de ayuda en la Rinitis Alérgica y en el Asma, pero tienen un pequeño efecto sobre la anafilaxia experimental y no inhiben los test cutáneos de hipersensibilidad inmediata para detectar Ig E, en las enfermedades atópicas. Por lo tanto, uno podría deducir que in vivo, ellos no previenen la desgranulación de los mastocitos y la liberación de histamina, aunque un reporte indica que la

liberación de histamina y de los basófilos in vitro es bloqueada por los esteroides. (18). La mejor síntesis de estas observaciones es que los glucocorticoides interfieren en pequeña parte con los mecanismos iniciales de activación de IgE, pero ellos no inhiben la respuesta inflamatoria posterior, como por ejemplo: la vasodilatación. (5) (6) (12) (13).

#### EFECTO SOBRE LA FUNCION DE LAS CELULAS LINFOIDES:

Muchas, pero no todas las funciones de las células linfoideas, son afectadas por los corticosteroides. Todos estos efectos no han sido todavía bien establecidos y los resultados vistos dependen del linfocito en cuestión, del estadio en su ciclo de vida y de su particular función. Uno de los primeros hallazgos hechos, después de descubrir que la fitohemaglutinina estimula a los linfocitos en reposo a dividirse, fue que esta propiedad puede ser bloqueada al incubarse estas células con los glucocorticoides. La habilidad de los esteroides para inhibir la respuesta de dichos mitógenos de los cuales "T", como la concavalina "A" que es un antígeno específico. (5) (13).

Recientes descubrimientos muestran que la activación de los linfocitos, incluye la producción de un número de sustancias mediadoras de corto rango, colectivamente llamadas linfoquinas. Estas moléculas actúan sobre otras células, incluyendo los mismos linfocitos y los macrófagos; un particular mediador llamado interleukina 2 o factor de crecimiento de células "T", es producida por las células "T" activadas. Promueve la transformación blástica y la proliferación de otras células "T" actuando como un amplificador. La producción de interleukina 2 es interferida por los glucocorticoides.

Por lo tanto, la habilidad de los esteroides para redu-

cir, las funciones de las células "T" proliferantes en respuesta a antígenos específicos (mitógenos) y de halo-antígenos podría ser una evidencia directa de su habilidad, para suprimir las respuestas de transplantes alógenas y las respuestas inflamatorias autólogas. (5) (13).

Los efectos de los esteroides sobre la función de diferenciación de los linfocitos "T" (en contraste con las funciones proliferativas) pueden ser indirectos. Por ello la habilidad de los linfocitos "T" para producir el factor de inhibición de la migración y el factor activador de macrófagos (ambos linfocinas) no es alterada por los glucocorticoides. Mas bien la habilidad de los macrófagos para responder a estos factores, parece estar bloqueada por los glucocorticoides; esto podría conducir a una disminución de las reacciones de hipersensibilidad retardada, como el test de tuberculina. (5) (13).

#### ACCION SOBRE LA PRODUCCION DE ANTICUERPOS:

Los glucocorticoides suprimen la producción de anticuerpos en algunas especies animales, pero esta acción no es vista en humanos recibiendo dosis convencionales de esteroides. Pacientes tomando dosis modestas de esteroides, por ejemplo: 15-20 mg de prednisona, muestran una respuesta normal de anticuerpos a las inmunizaciones; sin embargo altas dosis de esteroides dadas por largos intervalos, producen una moderada disminución de las inmunoglobulinas séricas, particularmente la IgG, pero esto es debido en gran parte por un incremento de su catabolismo más que a supresión. Paradójicamente, hay algunas ocasiones en que los glucocorticoides mejoran la producción de anticuerpos. Esto ha sido demostrado en modelos animales y humanos. El resultado neto de estos efectos, es una rápida disminución de un proceso inflamatorio auto-inmu-

ne (ejemplo: Lupus Eritematoso), es más fácilmente explicada por un efecto sobre los componentes inflamatorios no específicos, más que sobre la inhibición de la producción de anticuerpos específicos. (3) (5) (13).

#### EFFECTOS VASCULARES:

Los glucocorticoides, tienen también efectos directos sobre el sistema vascular, actuando como vasoconstrictores, administrados, tanto en forma sistémica, como tópica; debido a que la extravasación de fluidos y de células del compartimiento intravascular hacia los tejidos subyacentes, es inhibido por estas drogas, quizá la vasoconstricción trabaja en combinación con los complejos parámetros descritos para estos componentes celulares. La vasoconstricción, puede también antagonizar con la vasodilatación producida por la histamina. Además los glucocorticoides incrementan la integridad vascular endotelial y disminuye la permeabilidad capilar, lo cual puede ser significativo con respecto a la reducción de la marginación de los neutrófilos en el endotelio microvascular. Finalmente las quininas juegan un rol significativo en la regulación de las respuestas vasculares, sugiriéndose por algunos que los glucocorticoides pueden ejercer actividad anti-inflamatoria antagonizando el sistema de quininas. Dicho efecto de los esteroides, así como su habilidad para interferir en la vasodilatación, producida por endotoxinas bacterianas puede explicar su eficacia en el tratamiento del shock séptico. (5) (12) (13).

Se concluye que los mecanismos anti-inflamatorios de los glucocorticoides, tienen un rango amplio y extremadamente complejo. En general el mayor mecanismo incluye la función y el tráfico de los leucocitos, la falla de las células para acumularse en el sitio inflamatorio, y como consecuencia -

una respuesta reducida de las sustancias que normalmente actúan en la respuesta inflamatoria. (5) (6) (12) (13) (15).

## ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

### DEFINICIONES:

La obstrucción crónica de las vías aéreas respiratorias, es un problema importante, y que se presenta con gran frecuencia. La obstrucción del paso del aire, puede originarse por un proceso localizado que afecta las vías centrales (grandes) o por un trastorno difuso que afecta principalmente a las vías periféricas (pequeñas). La más frecuente es la afección difusa, que constituye la base de lo que se ha llamado "Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica" (EPOC), que incluye principalmente al asma bronquial, bronquitis crónica, enfisema y bronquiectasias, que a menudo coexisten en grados variables. (4) (14) (21).

La bronquitis crónica, se define en términos clínicos, - aunque actualmente se ha comprobado muy bien su patología. El componente esencial de todas las definiciones es la excesiva producción de moco, por lo general con tos y expectoración.

La Sociedad Americana de Tórax, señala más específicamente que los síntomas deben existir, la mayor parte de los días, por lo menos durante 3 meses del año, por un período de 2 años sucesivos o más. Deben excluirse otras causas de estos síntomas; por ejemplo: tuberculosis pulmonar o bron-

quiectasias.

El término Bronquitis Crónica, significa por lo tanto producción de esputo en exceso, que se le conoce principalmente por la presencia de tos. Sin embargo, no describe la gravedad del proceso subyacente, pues este puede variar enormemente. (4) (14) (21).

En un extremo de la escala de la Bronquitis Crónica, están los que tienen tos matutina por fumar, productiva de cantidades pequeñas de moco, pero por lo demás son pacientes - asintomáticos; estas características describen lo que a menudo se llama Bronquitis Crónica Simple. En el otro extremo de la escala, están los pacientes con un trastorno incapacitante acompañado por la resistencia incrementada al flujo de aire, hipoxemia, y a menudo hipercapnia; estos datos definen lo que se llama Bronquitis Obstructiva Crónica. No se han cuantificado los calificativos "simple" y "obstructiva", ni está clara la transición entre uno y otro, sin embargo es útil distinguirlas. (14) (21).

El término Enfisema, es una palabra de origen griego - que significa inflación; desde el punto de vista médico, indica acumulación patológica de aire en tejidos u órganos, como la que sucede en el caso de enfisema subcutáneo, enfisema mediastínico y enfisema intersticial. Originalmente se pensó que esa acumulación significaba distensión excesiva de los espacios aéreos. Aunque a menudo, el tejido pulmonar afectado está hiperdistendido; el criterio esencial para el diagnóstico es la destrucción de los tabiques inter-alveolares. (14) (21).

Es importante insistir, de que a diferencia de la Bronquitis Crónica, que se definen en términos funcionales, el Enfisema se define en términos anatómicos: aumento anormal y

permanente de tamaño de los espacios aéreos distales a los bronquiolos no respiratorios terminales, acompañados por la destrucción de sus paredes. El Enfisema es por lo tanto una enfermedad de las unidades respiratorias terminales. Sin embargo las consecuencias del Enfisema, va más allá de las unidades respiratorias terminales. El proceso destructivo abarca no sólo el parénquima pulmonar, sino también las vías respiratorias de conducción. (4) (14) (15) (21).

La Bronquitis Crónica Pura, puede definirse mediante test fisiológicos por las siguientes características (4) (15):

- 1.- Volúmenes pulmonares son esencialmente normales con una elevación mínima de la relación volumen residual/capacidad pulmonar total.
- 2.- Obstrucción al flujo inspiratorio y expiratorio significativa (ambos flujos son anormales debido a que el estrechamiento de la vía aérea es anatómicamente fija).
- 3.- La obstrucción al flujo, no mejora en forma aguda por la administración de broncodilatadores.
- 4.- Complacencia y resistencia elástica normales.
- 5.- Disturbios en el intercambio gaseoso produciéndose hipoxemia, sin hipercapnia en el cuadro estable (debido a un ímbalce de ventilación/perfusión).
- 6.- Capacidad de difusión normal para el monóxido de carbono.

Por otro lado el Enfisema puro, fisiológicamente, puede presentar las siguientes características que lo diferencian de la Bronquitis Crónica en el paciente sintomático: (4) (15)

- 1.- Los volúmenes pulmonares muestran evidencia de hiperin-

flación, es decir una relación elevada de volumen residual/capacidad pulmonar total. Hay frecuentemente una capacidad pulmonar total elevada con una capacidad vital reducida en proporción a la elevación del volumen residual.

- 2.- Obstrucción significativa del flujo expiratorio, pero no hay obstrucción en el flujo inspiratorio. Esto es demostrado por las curvas de flujo-volumen, que muestran flujos normales durante la inspiración, pero flujos expiratorios severamente reducidos.
- 3.- La obstrucción expiratoria no es mejorada en forma aguda por la administración de broncodilatadores.
- 4.- La resistencia elástica está baja y la complacencia está incrementada. Estos hallazgos son la correlación fisiológica de la disrupción alveolar y son los signos característicos del Enfisema.
- 5.- El intercambio gaseoso, está bien preservado en el estado estable, a pesar de las avanzadas anomalías espirométricas.
- 6.- La capacidad de difusión del monóxido de carbono está reducida.

Cuando los pacientes son reconocidos en las etapas tempranas, estas formas puras pueden ser vistas, pero en términos prácticos las formas mixtas son las más comunes. (4) (15)

#### CAMBIOS MORFOLOGICOS EN LA EPOC:

Las anomalías patológicas se encuentran sobre todo, en las vías respiratorias de pacientes de bronquitis crónica y principalmente en el parénquima pulmonar de los enfisematosos.

En ambos casos hay cambios secundarios en los vasos sanguíneos. Aunque la bronquitis crónica y el enfisema coexisten casi siempre en cierto grado, puesto que ambos son causados por el tabaquismo, son entidades patológicas diferentes. A fin de referirnos constantemente a ellas ofrecemos una breve descripción de la anatomía del pulmón normal. (14).

Se puede afirmar que los pulmones están constituidos por dos grupos funcionalmente diferentes de estructuras:

1. Vías de conducción, arterias y venas.
2. Unidades respiratorias terminales compuestas por alveolos y capilares pulmonares.

Como lo indican sus nombres, las vías de conducción y los vasos transportan gases y sangre hacia las unidades respiratorias terminales, y en ellas se efectúa la función básica de intercambio de gases. (14) (21).

Las vías de conducción incluyen tráquea y bronquios, - que contienen anillos y láminas cartilaginosos de sostén, glándulas bronquiales y bronquiolos no respiratorios. Los bronquiolos se distinguen de los bronquios, porque carecen de cartilago y glándulas. Las unidades respiratorias terminales incluyen bronquiolos respiratorios (los que cumplen funciones, tanto de conducción como de intercambio de gases), los conductos alveolares y los alveolos. La unidad respiratoria terminal equivale a un acino; además la localización de la destrucción dentro del acino es la base de la clasificación del enfisema. Se llama lobulillo, a un acúmulo de acinos, por lo general 3-5, unidad respiratoria terminal, que surge de un solo bronquiolos originado. Los lobulillos vecinos están separados entre sí por tabiques de tejido conjuntivo y formar la base de la

diferenciación morfológica del enfisema en sus variedades Panlobulillar, Centrilobulillar y Paraseptal. (14) (21).

Las vías de conducción constituyen el principal sitio de cambios patológicos en pacientes con Bronquitis Crónica. La definición clínica, secreción excesiva de moco, es consecuencia del aumento de tamaño y número de estructuras secretoras de moco seroso en los bronquios. El espesor de la capa glandular de la pared bronquial aumenta con notoriedad. La proporción entre el espesor de la glándula bronquial y el de la pared bronquial se llama índice de Reid, y es una medición del aumento de la capacidad para secretar moco en los pacientes con Bronquitis Crónica. Este índice y otras mediciones del tamaño glandular ayudan a distinguir a los pacientes bronquíticos de los que no lo son. (14) (21).

Algunos pacientes presentan metaplasia de las células ciliadas. Entre los fumadores, la presencia de estas células en los bronquios terminales, donde no se encuentran normalmente, pueden alterar la composición, las características físicas de la película que cubre estas vías respiratorias. Los fisiólogos han especulado que los cambios en las propiedades mecánicas de la capa superficial quizá contribuyen a las anomalías de la función de las vías respiratorias, que casi siempre se observan en los fumadores. Una explicación más directa de la obstrucción de las vías respiratorias, la dan las observaciones patológicas de que las vías periféricas de los pacientes con bronquitis, son las mismas en cuanto a número, pero tienen un diámetro más estrecho que en los pacientes no bronquíticos. El estrechamiento es estructural posiblemente por cambios inflamatorios. (14) (21).

La cantidad de músculo liso bronquial, no parece estar aumentada en pacientes con bronquitis crónica simple. Sin em

bargo se ha observado hiperplasia del músculo liso en pacientes con bronquitis asmática, que probablemente constituye la base estructural de la hiperreactividad de las vías respiratorias en este trastorno. (14) (21).

La histopatología del enfisema, ha sido estudiada a fondo. Se trata de un problema complejo con algunos aspectos que son motivo de controversia, y la terminología no es uniforme. Thurlbeck, ha estructurado una clasificación lógica y adecuadamente simplificada. Si asumimos que el enfisema se relaciona sólo con cambios de la unidad respiratoria terminal o acino, tendremos que aceptar que esta clasificación es adecuada. (14) (21).

#### ENFISEMA CENTRILOBULILLAR:

El enfisema centrilobulillar, (enfisema acinar proximal) está ubicado principalmente en el centro de cada lobulillo pulmonar. La localización indica que están afectados de manera selectiva las estructuras principales, en particular los bronquiolos respiratorios y que las estructuras distales de cada unidad están intactas; de aquí que a menudo no se encuentren afectada la periferia del lobulillo. El pigmento antracótico, suele encontrarse en el perímetro de la zona central afectada del lobulillo. El enfisema centrilobulillar tiende a localizarse en los campos pulmonares superiores. La afección leve puede pasar inadvertida, en parte porque el enfisema centrilobulillar no producen anomalías radiográficas hasta que está muy avanzado. (4) (14) (21).

#### ENFISEMA PANLOBULILLAR:

La destrucción uniforme o casi uniforme, de la mayor parte de las estructuras que componen un lobulillo, produce enfisema panlobulillar (o paracinar). Dentro del lobulillo afectado se pierde la distinción entre alveolos y conductos alveolares, aumentando los primeros de tamaño y perdiendo su aspecto en muchas facetas. Al proseguir la pérdida de tabiques, la arquitectura normal se altera paulatinamente hasta que solo quedan unas cuantas bandas de tejido. Aunque es frecuente encontrarlo durante la necropsia en pulmones de pacientes ancianos y varones, el enfisema panlobulillar, grave y diseminado no es causa común de obstrucción clínicamente importante de las vías respiratorias. Hay enfisema panlobulillar, en aquellos que padecen de deficiencia de alfa 1 antitripsina; en el síndrome de pulmón unilateral hiperlúcido y la oclusión bronquial localizada, pero todos estos trastornos son raros.

Las relaciones entre el enfisema centrilobulillar y el enfisema panlobulillar, son motivo de controversia. Se sabe que a menudo coexisten ambos tipos y parece seguro que el enfisema centrilobulillar puede progresar hasta convertirse en enfisema panlobulillar; sin embargo, no siempre sucede así. (4) (14) (21).

#### ENFISEMA PARASEPTAL:

El enfisema paraseptal, (enfisema acinar distal) abarca los sacos alveolares y los alveolos acompañantes, y se presenta en la periferia del lóbulo adyacente a los tabiques interlobulillares. En las regiones subpleurales, dichas áreas hiperdistendidas de paredes delgadas pueden convertirse en bulas y abrirse hacia el espacio pleural, provocando neumotórax espontáneo. (14) (21).

## ENFISEMA IRREGULAR:

El enfisema que aparece en la vecindad de las cicatrices relacionado con los efectos de retracción y contracción cicatrizales, se denomina enfisema irregular (enfisema cicatrizal). Aunque puede ser la forma más común de enfisema reconocible durante la necropsia, es uno de los menos importantes en cuanto a consecuencias clínicas. A menos que el proceso subyacente, que luego se retrae de manera cicatrizal, es té muy extendido desde un principio, no habrá obstrucción de las vías respiratorias. En algunos pacientes con sarcoidosis, tuberculosis pulmonar difusa, granuloma eosinófilo y neumoconiois, el enfisema irregular puede provocar síntomas. (4) (14) (21).

## OTROS CAMBIOS:

No se conocen con certeza las lesiones histológicas incipientes en el enfisema y la bronquitis crónica. En un informe sobre exámenes patológicos detallados de pulmones, de fumadores de menos de 40 años de edad, se describieron lesiones características, constituidas por bronquiolitis respiratoria, acompañada de acúmulos de macrófagos pigmentados. Hubo también aumentos pequeños pero, importantes en el número de células inflamatorias murales y en las regiones de epitelio desnudado. No se observaron cambios en el número y distribución de las células caliciformes. Fue postulado por lo anterior que la bronquiolitis respiratoria puede ser un precursor del enfisema centrilobulillar y también la causa de las anomalías de la función pulmonar que se encuentran en los fumadores jóvenes. (4) (14) (15) (21).

En patólogo rara vez encuentra bronquitis crónica pura,

no complicada o enfisema puro; ambos trastornos coexisten siempre en cierto grado. Durante la necropsia es común encontrar signos de infección broncopulmonar reciente, causa frecuente de la muerte. De manera semejante, pueden haber pruebas microscópicas y macroscópicas de hipertensión pulmonar y cor-pulmonar. Especialmente, en los puntos de bifurcación bronquial de los fumadores, se encuentran a intervalos irregulares, cambios bronquiales como pérdidas de las células cilíndricas ciliadas y substitución de éstas por epitelio cuboide o incluso escamoso estratificado. La metaplasia de áreas focales puede aproximarse a los carcinomas minúsculos in situ o convertirse en éstos. (4) (14) (15) (21).

Hay hiperdistensión del tejido pulmonar durante la evolución de muchos trastornos acompañados de la obstrucción de las vías respiratorias, en particular asma y bronquitis. Como se preservan los tabiques alveolares, la hiperdistensión no puede llamarse por sí misma enfisema. De manera semejante, la ampliación excesiva del pulmón normal residual que se origina después de una resección pulmonar, no es un enfisema verdadero. (14) (21).

Con las anomalías anteriormente descritas en las vías aéreas, no solo en la bronquitis crónica, sino también en el enfisema, uno puede postular que los posibles beneficios del tratamiento con corticosteroides puede ejercerse sobre la enfermedad de las vías aéreas. Este efecto podría ser, debido a sus propiedades anti-inflamatorias, a su acción sinérgica sobre la musculatura lisa, o a una acción combinada. (14) (15) (20) (21).

## TERAPIA ESTEROIDEA EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

Un número de estudios han demostrado un efecto positivo con el tratamiento con corticosteroides, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En 1951, Lucas y colaboradores, reportaron los hallazgos en 4 pacientes con enfisema pulmonar, quienes fueron tratados con cortisona (100-200mg) o ACTH (240mg) diariamente. Estudios de la función pulmonar, fueron realizados previo al inicio del tratamiento y al 4o. y 28o. día del tratamiento. (20).

Una mejoría significativa en la capacidad respiratoria máxima y la capacidad vital, ocurrió en 3 de los 4 pacientes, después de la administración de corticosteroides. En 2 pacientes hubo también un mejoramiento significativo en la distribución del aire inspirado y la tensión arterial de oxígeno, con una disminución en la tensión arterial del bióxido de carbono. Ambos pacientes tenían una historia de sibilancias intermitentes, esta serie fue pequeña e incluyó pacientes con un componente broncoespástico prominente. Bickerman y asociados, describieron en 1955 los efectos con el tratamiento con prednisona, en 50 pacientes con enfisema. 50mg de prednisona al día, fueron administrados por las primeras 72 horas, seguido por 35 mg al día por el resto de la semana y luego una dosis diaria de 20mg. El tratamiento fue continuado por 60 días; 58% (29/50) mostraron un mejoramiento subjetivo marcado, con abolición del broncoespasmo, de la disnea y un incremento a la tolerancia del ejercicio. 28% (14 pts.) obtuvieron moderados beneficios y 14% (7 pacientes) tuvieron poca o ninguna mejoría. 15 pacientes tuvieron medidas de la capacidad respiratoria máxima y de la capacidad vital antes y durante el tratamiento con prednisona. El incremento en la

capacidad vital fue de un 32% y el incremento en la capacidad ventilatoria máxima, fue de 21%. La ventilación por minuto en reposo fue antes del tratamiento de 11.3 lts. por minuto y disminuyó a 8.3 lts. por minuto durante el tratamiento. (20).

Franklin y colaboradores, en 1958 reportaron el efecto de la terapia con drogas broncodilatadoras y corticosteroides en 58 pacientes con enfisema. La mitad del grupo recibió drogas broncodilatadoras y corticosteroides, 40mg de prednisona fue dado diariamente por 2-4 días, seguido por 10mg por 1-3 semanas. En aquellos tratados solo con broncodilatadores, hubo un incremento del 10.2% en la capacidad vital y de un 4.3% en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>). La terapia con corticosteroides sola, incrementó la capacidad vital en 15.6% y el FEV<sub>1</sub> en 11.3%.

El tratamiento combinado de drogas broncodilatadoras y corticosteroides, resultó un incremento de 29.2% en la capacidad vital y 16.1% en el FEV<sub>1</sub>. El mejoramiento subjetivo en muchos pacientes, estuvo frecuentemente fuera de proporción con los cambios en la capacidad vital o el FEV<sub>1</sub>. Esos datos sugieren un efecto positivo de la terapia con corticosteroides, especialmente cuando se combina con drogas broncodilatadoras. (10).

Clifton y Stuart Harris, evaluaron el efecto del tratamiento con corticosteroides en 28 pacientes con bronquitis crónica, quienes tenían síntomas severos que les impedía mantener actividad regular. Todos fueron tratados con prednisolona (30mg/día) y luego el tratamiento fue disminuido de 5-15 mg/día. El período más corto del tratamiento fueron 5 semanas y el más largo de 5 años; 10 de 28 pacientes no mostraron mejoramiento subjetivo, después del tratamiento y 3 tuvie

ron una respuesta clínica dudosa, mientras los otros 15 tuvieron grados variables de mejoría (disminución de la disnea y del broncoespasmo). En la mayoría, el mejoramiento llegó a ser evidente a los pocos días después de que los corticosteroides fueron dados; sin embargo hubo una minoría en los cuales el mejoramiento llegó a ser aparente solo después de 2-3 semanas de tratamiento. En 23 pacientes el FEV<sub>1</sub> durante el primer 0.75 de segundo, así como la capacidad vital forzada fue de 0.82 lts. antes del tratamiento y aumentó a 1.12 lts. (36%), una semana después del tratamiento, esta mejoría fue mantenida por 6 meses. Este estudio demostró además una disminución en la obstrucción ventilatoria después del tratamiento con corticosteroides en 2/3 de los pacientes con bronquitis severa y que eran incapaces de trabajar regularmente. (7).

Fuleihan y colaboradores, en 1965 estudiaron el efecto con el tratamiento con betametasona en 10 pacientes, con bronquitis crónica. Los pacientes fueron tratados con 4mg - con betametasona diarios por 3 semanas, disminuyendo luego la dosis en 0.5mg cada semana, hasta tener una dosis de mantenimiento de 1mg. Estas dosis fueron continuadas por 3 semanas adicionales. Después de las 3 semanas iniciales de tratamiento, hubo un incremento en la capacidad vital de 0.57 lts. Cuando la dosis diaria de betametasona disminuyó a 1mg/día, la capacidad vital no fue significativamente diferente de los valores antes del tratamiento. El tratamiento con betametasona en dosis de 4 ó 1 mg/día, no produjo cambios significativos en el FEV<sub>1</sub>. Las altas dosis de betametasona, estuvieron asociadas con un incremento en la tensión arterial de oxígeno de 11.3 mmHg; y una disminución de 9.2% en la mezcla venosa. A pesar del hecho de que las bajas dosis de betametasona, no se asociaron con cambios estadísticos significativos en la capacidad vital, tensión arterial de oxígeno y mezcla venosa; el mejoramiento fue mantenido. (16) (20).

Petty y colaboradores en 1970, reportaron el hallazgo en 18 de 182 pacientes con EPOC, de rehabilitación clínica (FEV<sub>1</sub> de 0.97 lts). Los mismos demostraron un mejoramiento de 30% o más en el volumen ventilatorio máximo y otras medidas del flujo aéreo después de 6 meses.

Estos pacientes, habían tenido evidencia previa de irreversibilidad y todos tenían un mejoramiento de menos de 30% en FEV<sub>1</sub> después de la inhalación de una droga broncodilatadora. El estudio intentó identificar principalmente los factores contribuyentes en aquellos pacientes que mostraban una mejoría fisiológica. El ensayo del tratamiento con corticosteroides, fue dado solamente a aquellos individuos con síntomas intratables (tos y disnea) que persistió a pesar de esfuerzos agresivos con higiene bronquial y terapia broncodilatadora. Retrospectivamente fue notado que 10 de los 18 pacientes habían sido tratados con corticosteroides a una dosis inicial de 30mg de prednisona al día con una dosis de mantenimiento subsecuente de 5-10mg al día.

En un grupo similar de 21 pacientes; 18 mejoraron, después de 6 meses de tratamiento con prednisona (dosis inicial de 30mg y de 5-10mg al día de mantenimiento). Todos tenían una historia de más ataques de broncoespasmo, con corta duración de los síntomas. Habiendo demostrado también un incremento significativo en la capacidad vital, en la tensión del oxígeno arterial y en la saturación del oxígeno. (20).

Este estudio sugiere que una historia de inicio asmático de la enfermedad y la presencia de broncoespasmo predecía la respuesta con esteroides. (20).

En 1980, Alberto y colaboradores, evaluaron el rol de los corticosteroides, como tratamiento para las exacerbaciones

agudas de la obstrucción crónica pulmonar, realizando un estudio randomizado a doble ciego y con controles de placebo en 44 pacientes, con bronquitis crónica y severa obstrucción al flujo aéreo. Pacientes con asma, atopía o neumonía fueron excluidos. El tratamiento consistió en aminofilina intravenosa, isoproterenol inhalado, antibióticos y metilprednisolona 0.5mg/kg. peso o placebo cada 6 horas por vía intravenosa por 72 horas. Espirometría fue hecha antes y después de la inhalación de un broncodilatador, 3 veces al día. El grupo tratado con metilprednisolona, tuvo una mayor mejoría en el volumen prebroncodilatador y post-broncodilatador, FEV<sub>1</sub>. La mayoría de pacientes con grandes mejoramientos en sus promedios de flujos pre y post broncodilatador o ambos, recibieron esteroides. La metilprednisolona, mejoró la obstrucción más que el placebo, cuando se adicionó a la terapia standar de pacientes con bronquitis crónica e insuficiencia respiratoria aguda. (1).

En 1982, Mendella y colaboradores, compararon un curso de 2 semanas de administración de 32mg/día de metilprednisolona con placebo, en un ensayo a doble ciego en 46 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estable.

Los ensayos con placebo y esteroides, estuvieron separados por 2 semanas, en las cuales no se dio ninguna tableta. La respuesta fue valorada por mediciones del FEV<sub>1</sub>, así como eosinofilia en sangre y esputo. Las respuestas luego de la administración de placebo, tuvieron cambios de 0.8% en FEV<sub>1</sub>. 6 pacientes mostraron incremento de más del 50% en la FEV<sub>1</sub>, en respuesta a los esteroides; 7 mostraron un incremento del 36% y 8 un incremento del 29%.

El grupo que recibió esteroides mostró un mejoramiento significativo de FEV<sub>1</sub>, comparado con los que recibieron placebo.

cebo. Los 8 pacientes que respondieron a los esteroides no difieren de los que no respondieron en edad, sexo, historia de tabaquismo o duración e intensidad de los síntomas, incluyendo broncoespasmo. La función pulmonar basal y la eosinofilia de la sangre y esputo, no tuvo diferencias entre los 2 grupos. Los pacientes que respondieron a los esteroides, también respondieron a los beta-agonistas inhalados. La respuesta broncodilatadora fue de un 25% entre los que respondieron a los esteroides y de un 13% entre los que no respondieron. (17).

Por otro lado, otros estudios han demostrado un efecto variable y uno negativo con respecto al tratamiento con esteroides en pacientes con EPOC. En 1954, Kennedy y colaboradores, reportaron los efectos de un régimen de cortisona (100 mg/día por 14 días), sobre FEV<sub>0.75</sub> antes y después de inhalación de epinefrina en 12 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Aunque 8 de 12 pacientes, demostraron una mejoría subjetiva, no se observó cambios en la FEV<sub>0.75</sub>. El efecto de la inhalación de la epinefrina no fue mejorado con la terapia con corticosteroides. (20).

En 1956, Felix-Davies y Westlake, ejecutaron un ensayo controlado para evaluar la efectividad del tratamiento con ACTH (corticotropina), en mejorar la obstrucción bronquial en pacientes admitidos al hospital, con exacerbaciones agudas de bronquitis crónica. 24 pacientes, fueron alternativamente colocados en un grupo, recibiendo ACTH, o en un grupo control, recibiendo tratamiento por 10 días. Además del tratamiento con antibióticos y todas las medidas usuales del tratamiento; el grupo recibiendo esteroides, recibió 60 unidades de gel de ACTH diariamente. Estos autores, no encontraron efectos beneficiosos en la respuesta clínica, los resultados del test fisiológico o en la mortalidad. (20).

promedio de la FEV<sub>1</sub>, antes y después de dar isoproterenol inhalado, siguiendo el tratamiento corticosteroideo. La mayoría de este grupo, tuvo un mejoramiento del apetito, un incremento de energía y del estado general, después del tratamiento. (11).

Morgan y Rushe, en 1964, estudiaron 7 pacientes con EPOC en un estudio a doble ciego. Después de un período de 4 semanas, a los pacientes se les dio placebo o betametasona 3.6mg por 3 días y luego 1.2mg al día por 4 semanas. Después de 6 semanas los sujetos recibieron, los medicamentos alternados por 4 semanas más. No hubo un cambio significativo en la FEV<sub>1</sub>, en el flujo espiratorio máximo, en la capacidad residual funcional o en la resistencia de las vías aéreas, después de las 4 semanas de tratamiento con corticosteroides. Varios de los pacientes notaron, un mejoramiento en el apetito y en la sensación de estar bien, seguido al tratamiento con corticosteroides. (20).

Pecora y colaboradores, en 1964, estudiaron los efectos de la terapia intravenosa con metilprednisolona (40mg al día por 1 semana) en 7 pacientes con enfisema. Estudios basales de función pulmonar y gases arteriales, fueron obtenidos después de 1 semana de tratamiento convencional y repetidos después 1 semana de tratamiento con corticosteroides. No fueron observados cambios significativos en los datos espirométricos, volúmenes pulmonares o niveles de gases arteriales. (20).

Oppenheimer en 1968, estudió 26 pacientes masculinos, con bronquitis crónica obstructiva, dándoles inhalaciones simples de 50mcg de histamina y 100mcg de isoprenalina. Los cambios subsecuentes en las vías aéreas de conducción, fueron medidos por pletismografía corporal. A ellos se les dio además 1 semana de tratamiento con placebo y

1 semana de tratamiento con 20mg de prednisolona diarios, efectuándose medidas diarias de flujo espiratorio pico. La respuesta a la isoprenalina, no estuvo relacionada con la severidad de la obstrucción de las vías aéreas, pero la respuesta a la histamina, pequeña en algunos pacientes, tendió a ser mayor en aquellos con obstrucción severa. Ningún paciente mostró beneficio con el tratamiento con prednisolona. (18)

En 1969 Klein y asociados, evaluaron 18 pacientes con EPOC idiopática. Estos pacientes tenían bronquitis crónica, por historia y clínicamente grados variables de enfisema. Después de los estudios basales de función pulmonar, los pacientes recibieron un curso de 7 días de tratamiento con efedrina e isoproterenol inhalado. Los estudios de función pulmonar fueron repetidos al final de este tiempo y luego un tratamiento con 40mg de prednisona al día, fue dado por 2 semanas adicionales. Los estudios espirométricos fueron repetidos al 7o. y 14o. día. El promedio de mejoramiento en la FEV<sub>1</sub>, después de 14 días de terapia con prednisona, no fue significativo, sin embargo, 6 de los 18 pacientes mostraron un mejoramiento objetivo. De los 6 que respondieron, todos tuvieron mejoramiento subjetivo, después del tratamiento con prednisona, 4 tenían recuento elevado de eosinófilos y 3 demostraron reacciones cutáneas, a algunos alérgenos inhalados. (20)

Beerel en 1970, estudió en forma controlada 23 pacientes con enfisema pulmonar, cumpliendo para entrar al estudio, las siguientes condiciones:

1. El diagnóstico de enfisema pulmonar, establecido clínicamente y por laboratorio, incluyendo 1 espirograma de tipo obstructivo en presencia de hiper-inflación, un incremento de promedio de volumen residual/capacidad total y

un estado uniforme en reposo de baja difusión de monóxido de carbono.

2. Historia no reciente de úlcera péptica, osteoporosis, diabetes o tuberculosis pulmonar.
3. Que no tuvieran descompensación cardíaca.
4. Que no tuvieran infección bronquial aguda y,
5. Que no hubieran recibido esteroides durante los últimos 3 meses, antes de iniciar la investigación.

Los pacientes fueron divididos al azar en 2 grupos; el primer grupo: inició con un régimen de prednisona, al cual le fue dado luego placebo y posteriormente otro curso de prednisona.

El segundo grupo, recibió primero placebo, luego prednisona y por último placebo de nuevo.

El régimen utilizado fue una dosis inicial de 60mg de prednisona (o de placebo) durante el 1o. día, 45mg en el 2o. día y luego una dosis de mantenimiento de 30mg al día por 8 semanas, disminuyendo posteriormente la dosis cada semana. Estudios de función pulmonar (espirometría, volúmenes pulmonares por medio de lavado de nitrógeno o pletismografía, gases arteriales y toma fraccional de monóxido de carbono), fueron medidos antes de iniciar la medicación y al final de las 8 semanas. Alguna mejoría ocurrió en los gases arteriales y la capacidad de difusión de monóxido de carbono. No hubo ningún cambio en los valores espirométricos, volúmenes pulmonares o en la complacencia. (2)

Evans y colaboradores en 1974, estudiaron 10 pacientes, con obstrucción crónica de las vías aéreas; en un estudio a

doble ciego controlado, dando 5mg de prednisona al día, por 1 semana versus placebo, todos los pacientes tenían disnea como síntoma principal y tos crónica con producción de esputo por 2 a 30 años; 5 tenían evidencia de enfisema en la radiografía de tórax. Ninguno tenía historia personal o familiar de asma. Para todo el grupo, el FEV<sub>1</sub> promedio, fue de 1.11 lts. y la capacidad vital promedio fue de 2.88 lts.; 6 pacientes tuvieron niveles anormales de PCO<sub>2</sub> arterial (46-52 mmHg). Cuando el placebo y la prednisona, fueron comparados, no hubo un cambio significativo en los volúmenes espiratorios forzados, ni en las tensiones de gases arteriales. La resistencia inspiratoria de las vías aéreas medidas por pletismografía corporal, fue significativamente mayor (4.2cmH<sub>2</sub>O por lts/segundo) en los pacientes tratados con prednisona comparados con placebo. (9).

O'Reilly y colaboradores, en 1982, estudiaron 10 pacientes con obstrucción crónica de las vías aéreas por medio del test de caminar una distancia en 12 minutos, espirometría y factor de transferencia de monóxido de carbono, para evaluar los efectos sobre la función respiratoria al administrar 30mg al día de prednisona comparado con placebo en un estudio controlado a doble ciego por 2 semanas.

Como otros autores, ellos encontraron que el test de caminar una distancia en 12 minutos, es reproducible en un día con una variación promedio de 3.1%. Los test ejecutados 2 semanas aparte, mostraron una gran variabilidad de rango de 0.2% a 30.9% (promedio de 9.1%). Seguido del tratamiento con esteroides, hubo un incremento significativo en el promedio del factor de transferencia del monóxido de carbono, pero no hubo cambios en el test de caminar una distancia en 12 minutos, en la espirometría o en la valoración subjetiva. Los cambios en el test de caminar una distancia en 12 minutos y

el factor de transferencia del monóxido de carbono, se correlacionaron significativamente unos con otros y con los cambios en la valoración subjetiva. Cambios en la FEV<sub>1</sub>, se correlacionaron con cambios en la disminución de la disnea y también con variabilidad en la FEV<sub>1</sub>, mientras recibían placebo. Los individuos con los mayores cambios en el test de caminar una distancia en 12 minutos y la FEV<sub>1</sub>, fueron aquellos con una gran variabilidad cuando recibieron placebo. (19).

Los reportes publicados sobre los efectos del tratamiento con corticosteroides en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), nos muestran algunos con efectos beneficiosos y otros con efectos variables. La mayoría de estudios, fueron realizados inicialmente en forma no controlada, sin embargo, los estudios de los últimos años, se han realizado en forma randomizada y a doble ciego, demostrando un efecto beneficioso del efecto esteroideo en los pacientes sintomáticos y asintomáticos con EPOC. Al presente, un enfoque racional de los pacientes con EPOC, en un intento de alcanzar el máximo de reversibilidad de la obstrucción de las vías aéreas sería:

- 1.- La terapia inicial, debería ser una preparación de teofilina (para alcanzar niveles sanguíneos de 10-20mcg/ml) con una amino-simpaticomimética (por inhalación o por vía oral) y con higiene bronquial sistemática.
- 2.- Cuando este tratamiento de rutina, no ha producido una estabilización o mejoramiento de los pacientes, un ensayo del tratamiento con corticosteroides, debería ser utilizado.
- 3.- Los pacientes, que más probablemente van a responder al tratamiento con corticosteroides, serán aquellos con una historia de atopía, reacciones cutáneas positivas,

inicio de la enfermedad con broncoespasmo, broncoespasmo como síntoma predominante, eosinofilia en sangre y esputo y aquellos que muestran una marcada mejoría luego de la inhalación de drogas broncodilatadoras.

- 4.- La prednisona, puede administrarse en dosis de 25-30 mg/día por 2-4 semanas y, si un mejoramiento objetivo es documentado, la dosis puede ser disminuida y darse en días alternos para mantener el nivel de mejoramiento.
- 5.- El mejoramiento, puede ser valorado objetivamente, monitorizando test simples como el análisis espirométrico, los volúmenes pulmonares y niveles de gases arteriales.

Las complicaciones del tratamiento con corticosteroides, están más relacionadas con las dosis, más que con la duración del tratamiento. La dosis inicial indicadas en pacientes con ... EPOC, es moderadamente baja y dada por un corto tiempo. Si un ensayo del tratamiento con corticosteroides es conducido de manera controlada, los beneficios sobre los riesgos serán mayores.

## MATERIALES Y METODOS

El presente estudio se realizó en el Hospital General "San Juan de Dios", en el Departamento de Medicina Interna, Unidad de Neumología, (Consulta Externa) en un grupo de 50 pacientes con diagnóstico de EPOC; comprendidos entre 50 y 70 años de edad, con historia de sibilancias y tratamiento con beta-adrenérgicos y/o metil-xantinas y con ausencia de cualquier proceso infeccioso agudo concomitante, diabetes, osteoporosis, tuberculosis pulmonar y enfermedad péptica.

Se elaboró un instrumento de trabajo para la recopilación de datos (edad, sexo, talla, motivo de consulta, etc.). Ver apéndice.

La muestra de 50 pacientes, se dividió en 2 grupos de 25 cada uno, administrándose 10mg diarios de prednisona, según los diseños siguientes:

- No. 1: 2 semanas con placebo  
2 semanas sin medicamento, y  
2 semanas con prednisona.
- No. 2: 2 semanas con prednisona  
2 semanas sin medicamento, y  
2 semanas con placebo.

En todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y después del curso de 2 semanas con tratamiento de esteroïdes y/o placebo, se realizaron mediciones de FEV<sub>1</sub>, FVC, eosinofilia periférica y de esputo.

Para la medición de espirometría, se utilizó un Vitalor Chart, disponible en la Unidad de Neumología del Hospital General "San Juan de Dios", con el cual se midió FEV<sub>1</sub> y FVC.

Para el tratamiento de datos, se realizó el Análisis de Varianza en dos direcciones por Rango de Friedman ( $X_r^2$ ). El cual constituyó un enfoque para verificar las diferencias en una sola muestra de evaluaciones a quienes se ha medido dos o más veces.

Por Fórmula:

$$X_r^2 = \frac{12}{Nk(k+1)} \sum (\sum R_i)^2 - 3N(k+1)$$

donde

k = el número de mediciones.

N = el número total de entrevistados

$\sum R_i$  = la suma de los rangos para una medición cualquiera.

Para su aplicación se cumplieron las siguientes condiciones:

- 1.- Comparación de una sola muestra medida bajo 2 o más condiciones.
- 2.- Datos que pudieran colocarse por rangos, y
- 3.- El número de entrevistados no debe ser demasiado pequeño: el requisito mínimo exacto para N depende del número de condiciones (k) a las que se va a exponer a los entrevistados. Por ejemplo, N debe ser igual o mayor que 10 cuando k=3.

Nota: Dicho procedimiento estadístico, fué asesorado por el Ing. Nery Cruz Saravia, en el IIME.

## RESULTADOS

CUADRO No. 1

Distribución ETARIA del estudio sobre: Terapia Esteroidea en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Edad años.	No. pacientes	Porcentaje
50 - 52	6	12
53 - 55	5	10
56 - 58	6	12
59 - 61	10	20
62 - 64	4	8
65 - 67	4	8
68 - 70	15	30
Total = 50		100%

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos, Junio-Agosto 1984, Hospital General "San Juan de Dios", Guatemala.

CUADRO No. 2

Distribución por SEXO del estudio sobre: Terapia Esteroidea en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Sexo	No. pacientes	Porcentaje.
Femenino	35	70
Masculino	15	30
Total = 50		100 %

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos, Junio-Agosto 1984, Hospital General "San Juan de Dios", Guatemala.

CUADRO No. 3

Distribución de EOSINOFILIA EN ESPUTO, en el diseño: PREDNISONA-PLACEBO; en el estudio: "Terapia Esteroidea en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica".

EOSINOFILIA EN ESPUTO.

Diseño:	0 - 3 %	4 - 7 %	8 o más %	Total.
Prednisona				
Placebo.				
Antes	9	7	9	25
Después Prednisona.	19	1	5	25
Después Placebo.	20	3	2	25

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos, Junio-Agosto 1984, Hospital General "San Juan de Dios", Guatemala.

CUADRO No. 4

Distribución de EOSINOFILIA EN ESPUTO, en el diseño: PLACEBO-PREDNISONA; en el estudio: "Terapia Esteroidea en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica".

## EOSINOFILIA EN ESPUTO.

Diseño:	0 - 3 %	4 - 7 %	8 o más %	Total.
Placebo				
Prednisona.				
Antes	10	6	9	25
Después Placebo.	12	6	7	25
Después Prednisona.	22	1	2	25

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos, Junio-Agosto 1984, Hospital General "San Juan de Dios", Guatemala.

CUADRO No. 5

Distribución de EOSINOFILIA PERIFERICA, en el diseño: PREDNISONA-PLACEBO, en el estudio: "Terapia Esteroidea en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica".

## EOSINOFILIA PERIFERICA.

Diseño:	50-200x $\text{mm}^3$	250-400x $\text{mm}^3$	450- o más x $\text{mm}^3$ .	Total
Prednisona				
Placebo				
Antes	11	11	3	25
Después Prednisona.	25	-	-	25
Después Placebo.	25	-	-	25

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos, Junio-Agosto 1984, Hospital General "San Juan de Dios", Guatemala.

CUADRO No. 6

Distribución de EOSINOFILIA PERIFERICA, en el diseño: PLACEBO-PREDNISONA, en el estudio: "Terapia Esteroidea en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica".

EOSINOFILIA PERIFERICA.

Diseño:	50-200xmm <sup>3</sup>	250-400xmm <sup>3</sup>	450 o más x mm <sup>3</sup>	Total
Placebo				
Prednisona.				
Antes	18	6	1	25
Después Placebo	21	3	1	25
Después Prednisona	25	-	-	25

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos, Junio-Agosto 1984, Hospital General "San Juan de Dios", Guatemala.

CUADRO No. 7

Distribución del Porcentaje de Capacidad Vital Forzada (FVC) encontrada, respecto al valor esperado \*\*, en el estudio: Terapia Esteroidea en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. En el Diseño: PREDNISONA-PLACEBO.

% FVC	ANTES	%	Después de PREDNISONA	%	Después de PLACEBO	%
14.5-19.5	2	8	2	8	2	8
19.5-24.5	2	8	1	4		
24.5-29.5	6	24	1	4	5	20
29.5-34.5	4	16	3	12	4	16
34.5-39.5	3	12	6	24	4	16
39.5-44.5					1	4
44.5-49.5	3	12	2	8	2	8
49.5-54.5	2	8	3	12	4	16
54.5-59.5	1	4	2	8		
59.5-64.5			2	8		
64.5-69.5	1	4			2	8
69.5-74.5						
74.5-79.5	1	4	2	8	1	4
79.5-84.5			1	4		

$\bar{X} = 36.8$

$\bar{X} = 45.4$

$\bar{X} = 40.3$

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos, Junio-Agosto 1984. Hospital General "San Juan de Dios", Guatemala.

Nota: Valor Esperado \*\*: Valor normal para cada paciente, dependiendo de su edad y talla, proporcionado por tablas adjuntas en el apéndice.

CUADRO No. 8

Distribución del Porcentaje de Capacidad Vital Forzada (FVC) encontrada, respecto al valor esperado \*\*, en el estudio: Terapia Esteroidea en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, en el Diseño: PLACEBO-PREDNISONA.

% FVC	ANTES	%	Después de PLACERO	%	Después de PREDNISONA	%
14.5-19.5	1	4	1	4		
19.5-24.5	3	12	2	8		
24.5-29.5	3	12	2	8	2	8
29.5-34.5	3	12	5	20	3	12
34.5-39.5	3	12	6	24	1	4
39.5-44.5	5	20	3	12	5	20
44.5-49.5			1	4	5	20
49.5-54.5	2	8	1	4	4	16
54.5-59.5	2	8	1	4	2	8
59.5-64.5	1	4	1	4		
64.5-69.5	1	4			1	4
69.5-74.5			1	4		
74.5-79.5	1	4			1	4
79.5-84.5			1	4		
84.5-89.5					1	4
$\bar{X} = 39.9$			$\bar{X} = 39.5$		$\bar{X} = 47.1$	

Fuente: Cuadro No. 1. Nota: valor esperado \*\*: Valor normal para cada paciente, dependiendo de su edad y talla, proporcionado con tablas adjuntas en el apéndice.

CUADRO No. 9

Distribución del Porcentaje de Volumen Espiratorio Forzado en un Segundo (FEV<sub>1</sub>) encontrada, respecto al valor esperado \*\*, en el estudio: Terapia Esteroidea en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, en el diseño: PREDNISONA-PLACEBO.

% de FEV <sub>1</sub>	ANTES	%	Después de PREDNISONA	%	Después de PLACEBO	%
14.5-19.5	4	16	1	4	1	4
19.5-24.5			2	8	1	4
24.5-29.5	3	12	2	8	4	16
29.5-34.5	3	12	2	8	2	8
34.5-39.5	2	8	1	4		
39.5-44.5	3	12	1	4	2	8
44.5-49.5	1	4	2	8	3	12
49.5-54.5	1	4	2	8	2	8
54.5-59.5	1	4	1	4	3	12
59.5-64.5	2	8	2	8	1	4
64.5-69.5	2	8	1	4		
69.5-74.5			1	4	2	8
74.5-79.5			2	8		
79.5-84.5			1	4		
84.5-89.5					1	4
89.5-94.5	1	4	1	4		
94.5-99.5	2	8	3	12	3	12
$\bar{X} = 45.3$			$\bar{X} = 55.6$		$\bar{X} = 51.7$	

Fuente: Cuadro No. 1. Nota: Valor Esperado \*\*: Valor normal para cada paciente, dependiendo de su edad y talla, proporcionado por tablas adjuntas en el apéndice.

CUADRO No. 10

Distribución del Porcentaje de Volumen Espiratorio Forzado en un Segundo (FEV<sub>1</sub>) encontrada, respecto al valor esperado \*\*, en el estudio: Terapia Esteroidea en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, en el Diseño: PLACEBO-PREDNISONA.

% FEV <sub>1</sub>	ANTES	%	Después de PLACEBO	%	Después de PREDNISONA	%
14.5-19.5			1	4		
19.5-24.5	2	8				
24.5-29.5			1	4		
29.5-34.5	4	16	1	4		
34.5-39.5	2	8	2	8	1	4
39.5-44.5	5	20	3	12		
44.5-49.5	3	12	5	20	2	8
49.5-54.5	2	8			2	8
54.5-59.5	1	4	4	16	7	28
59.5-64.5			2	8	5	20
64.5-69.5	4	16	2	8	2	8
69.5-74.5			1	4	1	4
74.5-79.5					1	4
79.5-84.5					1	4
84.5-89.5	1	4	2	8		
89.5-94.5	1	4				
94.5-99.5			1	4	3	12

$\bar{X} = 48.3$

$\bar{X} = 53.7$

$\bar{X} = 63.4$

Fuente: Cuadro No. 1 Nota \*\*: Valor esperado: valor normal para cada paciente, dependiendo de su edad y talla, proporcionado por tablas adjuntas en el apéndice.

CUADRO No. 11

Distribución del análisis de varianza en dos direcciones por rango de Friedman en los diferentes diseños y variables efectuadas. En el estudio Terapia Esteroidea en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

VARIABLES	DISEÑO	
	PLACEBO-PREDNISONA	PREDNISONA-PLACEBO
Eosinofilia en esputo	Xr <sup>2</sup> 7.46	Xr <sup>2</sup> 2.26
Eosinofilia en sangre	Xr <sup>2</sup> 12.38	Xr <sup>2</sup> 30.67
FEV <sub>1</sub>	Xr <sup>2</sup> 17.46	Xr <sup>2</sup> 13.78
FVC	Xr <sup>2</sup> 14.14	Xr <sup>2</sup> 13.98

Fuente: Datos estadísticos obtenidos de resultados de pruebas efectuadas en los pacientes del Hospital General San Juan de Dios, Guatemala.

Nota: En el procedimiento estadístico se obtuvo un grado de libertad de 2, un chi cuadrado (X<sup>2</sup>) de 9.21\* y una probabilidad (P) de 0.01\*.

\* Tabla "E". Wayne W. Estadística con aplicaciones a las Ciencias Sociales y a la Educación. Latino-Americana, - Bogotá, 1981.

## ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADO

### CUADRO No. 1

Representa la distribución etaria del paciente, estudio donde encontramos que la mayoría de pacientes corresponden a la edad de 50 años y más, lo que es reflejo de la entidad subyacente que se describe principalmente en este rango de edad.

### CUADRO No. 2

Se observa un predominio del sexo femenino. Clásicamente la entidad subyacente en estudio es descrita más frecuentemente en el sexo masculino, reflejo de factores como lo son el hábito de fumar, contaminación ambiental y ocupaciones en contacto con polvo. El predominio del sexo femenino en nuestra serie quizás refleje la condición socioeconómica de la población estudiada y de ello el cocinar con leña, factor que ha sido observado como denominador común en muchos de los pacientes femeninos con EPOC. Sin embargo la correlación entre cocinar con leña y EPOC no está objetivamente probada, y estas observaciones debieran constituir un incentivo para su estudio.

### CUADRO No. 3

La eosinofilia en esputo en el diseño Prednisona-Placebo, nos demostró una reducción del porcentaje tanto después del tratamiento de prednisona como después de dar placebo. La disminución luego de recibir placebo, podemos atribuirla a

un efecto residual de los esteroides recibidos inicialmente, más que un efecto per se del placebo. Se obtuvo un chi cuadrado ( $Xr^2$ ) de 2.26 en comparación de  $Xr^2$  de 9.21 esperado, - en donde para fines estadísticos, no fué significativo en ambos tratamientos. Esto se correlaciona con otros estudios (1) (17) donde no ha sido encontrada una diferencia significativa en ambos tratamientos.

#### CUADRO No. 4

La eosinofilia en esputo en el diseño Placebo-Prednisona, nos demostró una reducción del porcentaje, tanto después del tratamiento de placebo como después de dar prednisona. Aquí observamos un predominio de reducción del porcentaje en el grupo que recibió prednisona. En el esputo de pacientes con obstrucción reversible de las vías aéreas, se ha encontrado que frecuentemente contienen muchos eosinófilos; su presencia y extensión se ha relacionado con reversibilidad de la obstrucción de las vías aéreas. No se conoce como los esteroides ejercen una acción eosinopénica en el esputo, pero algunas explicaciones incluyen inhibición de la salida de los eosinófilos de la médula ósea, y además marginación y destrucción tisular (15). Los estudios previos (1) (17) han demostrado una reducción en la cuenta de eosinófilos en el esputo, pero no ha existido diferencia significativa cuando compararon el tratamiento con prednisona y placebo. Similares hallazgos encontramos en nuestro estudio.

Se obtuvo un chi cuadrado ( $Xr^2$ ) de 7.46 en comparación con el  $Xr^2$  de 9.21 esperado, estadísticamente no fué significativo puesto que para ello debe ser mayor que el  $Xr^2$  esperado.

#### CUADRO No. 5

La eosinofilia periférica en el diseño Prednisona-Placebo, nos mostró una reducción importante luego del tratamiento con prednisona. Esto se correlaciona con las acciones descritas de los glucocorticoides sobre los eosinófilos periféricos, es decir una disminución en su recuento así como una afección sobre el tráfico de los mismos. (5) (13). Luego de recibir placebo también nos mostró una reducción importante de los mismos, que podrían corresponder a un efecto residual del tratamiento esteroideo dado previamente.

Se obtuvo un chi cuadrado de 30.67 el cual fué significativo estadísticamente en relación al  $Xr^2$  de 9.21 esperado.

#### CUADRO No. 6

La eosinofilia periférica en el diseño Placebo-Prednisona, nos demostró una reducción en el recuento, más acentuada después del tratamiento con prednisona. Esto de nuevo se correlaciona con las descripciones del efecto de los esteroides sobre la eosinofilia periférica, es decir una afección sobre el tráfico de los mismos y su reducción. Esta disminución en el recuento como ya se ha mencionado, se ha correlacionado con la reversibilidad de la obstrucción de las vías aéreas. (5) (13) (15). Se reportó un  $Xr^2$  de 12.38 el cual para fines estadísticos fué significativo en relación al  $Xr^2$  de 9.21 esperado.

#### CUADRO No. 7

La FVC, en el diseño Prednisona-Placebo, nos demostró un incremento promedio de 8.6% de mejoría luego del trata-

miento con prednisona, comparado con el placebo donde sólo hubo una diferencia promedio de 3.5%, esto se correlaciona con otros estudios efectuados donde se ha reportado una mejoría en la FVC hasta de un 15% (7) (10) (16) (20). Habiéndose obtenido un  $Xr^2$  de 13.98 el cual fué significativo estadísticamente en comparación al  $Xr^2$  de 9.21 esperado.

#### CUADRO No. 8

La FVC, en el diseño Placebo-Prednisona, nos demostró también un incremento promedio de 7.2% de mejoría, luego del tratamiento con prednisona, en comparación con el tratamiento con placebo, donde no se observó ningún incremento. Esto también se correlaciona con los estudios efectuados, donde se reporta una mejoría de la FVC hasta de un 15%. (7) (10) (16) (20). En el análisis estadístico se reportó un  $Xr^2$  de 14.14 en relación al  $Xr^2$  de 9.21 esperado, por lo que constituyó un dato significativo.

#### CUADRO No. 9

La FEV<sub>1</sub> en el diseño Prednisona-Placebo, nos demostró un incremento promedio de 10.3% de mejoría luego del tratamiento con prednisona, comparado con el placebo donde sólo hubo una diferencia promedio de 6.4%, esto nos confirma los estudios efectuados con anterioridad (1) (7) (10) (17) (20) en donde la terapia con corticosteroides nos sugieren un efecto positivo cuando se combina con drogas broncodilatadoras. Se obtuvo un  $Xr^2$  de 13.78 en comparación del  $Xr^2$  de 9.21 esperado, lo cual constituyó un dato estadístico significativo.

#### CUADRO No. 10

El FEV<sub>1</sub> en el diseño Placebo-Prednisona, nos demostró también un incremento promedio de 15.1% de mejoría luego del tratamiento con prednisona, comparado con el tratamiento con placebo donde sólo hubo una diferencia promedio de 5.4%. Esto confirma los estudios efectuados con anterioridad (1) (7) (10) (16) (17) (20) en donde, los glucocorticoides mejoraron la obstrucción de las vías aéreas en pacientes que responden a metil-xantinas y/o beta-adrenérgicos. Se reportó un  $Xr^2$  de 17.46 en relación con el  $Xr^2$  de 9.21 esperado, lo que constituyó una diferencia significativa en el análisis estadístico.

#### CUADRO No. 11

Las pruebas de significancias estadísticas se obtuvieron a través del Análisis de Varianza en dos Direcciones por Rango de Friedman ( $Xr^2$ ), en donde se reportó: un chi cuadrado ( $Xr^2$ ) de 9.21, una probabilidad de 0.01 y un grado de libertad de 2, dichos resultados son mostrados para cada uno de los diseños. De ellos inferimos que para las variables eosinofilia en esputo, no hubo diferencias significativas entre el tratamiento con prednisona y/o placebo por haber sido sus resultados, menor al  $Xr^2$  esperado en el análisis estadístico, no así para el resto de las variables: eosinofilia periférica, FEV<sub>1</sub> y FVC, en donde si hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto al  $Xr^2$  esperado.

## CONCLUSIONES

- 1.- Los pacientes con EPOC \*, en este estudio estuvieron comprendidos entre las edades de 50-70 años. Predominando el sexo femenino en un 70%.
- 2.- La eosinofilia en esputo en ambos diseños, se redujo luego del tratamiento con prednisona y/o placebo y de acuerdo al análisis estadístico, no hubo ninguna diferencia entre ambos tratamientos.
- 3.- La eosinofilia periférica se redujo en ambos diseños en un 28% y 56% después del tratamiento con prednisona, misma que fue estadísticamente significativa en relación a 16% luego del tratamiento con placebo.
- 4.- La FVC \*\* en ambos diseños, nos demostró una mejoría promedio de 7.2% y 8.6% después del tratamiento con prednisona que fue estadísticamente significativa en relación al promedio de 3.5% luego del tratamiento con placebo.
- 5.- La FEV<sub>1</sub> \*\*\*, en ambos diseños, nos demostró una mejoría promedio hasta de 10.3% y 15.1% después del tratamiento con prednisona, que fue estadísticamente significativa en relación al promedio de 5.4% y 6.4% obtenidas luego de administrar placebo.

\* EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

\*\* FVC : Capacidad vital forzada.

\*\*\* FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en un segundo.

- 6.- Los pacientes con EPOC en el presente estudio, mostraron un mejoramiento significativo en la obstrucción de las vías aéreas en respuesta al tratamiento esteroideo, de acuerdo a sus pruebas de función pulmonar (FVC y FEV<sub>1</sub>) y eosinofilia periférica.

2.- La eosinofilia en esputo en ambos diseños, se redujo luego del tratamiento con prednisona y/o placebo y de acuerdo al análisis estadístico, no hubo ninguna diferencia entre ambos tratamientos.

3.- La eosinofilia periférica se redujo en ambos diseños en un 28% y 26% después del tratamiento con prednisona, misma que fue estadísticamente significativa en relación a 16% luego del tratamiento con placebo.

4.- La FVC\*\* en ambos diseños, nos demostró una mejora promedio de 7.2% y 8.6% después del tratamiento con prednisona que fue estadísticamente significativa en relación al promedio de 3.5% luego del tratamiento con placebo.

5.- La FEV<sub>1</sub>\*\*\*, en ambos diseños, nos demostró una mejora promedio hasta de 10.3% y 12.1% después del tratamiento con prednisona, que fue estadísticamente significativa en relación al promedio de 5.4% y 6.4% obtenidos luego de administrar placebo.

\* EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
 \*\* FVC: Capacidad vital forzada.  
 \*\*\* FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en un segundo.

## RECOMENDACIONES

- 1.- En los pacientes con EPOC, con historia y cuadro clínico con predominio de broncoespasmo, que no mejoran con tratamiento de beta-adrenérgicos y/o metil-xantinas, debería ensayarse un curso con esteroides, con el objeto de alcanzar el máximo de reversibilidad de la obstrucción de las vías aéreas, de acuerdo a sus pruebas de función pulmonar (FEV<sub>1</sub> y PVC) previo al tratamiento.
- 2.- Los pacientes bajo régimen esteroideo, deberán monitorizarse con mediciones espirométricas de FVC y FEV<sub>1</sub>, antes y después del tratamiento para evaluar objetivamente su mejoría.

## RESUMEN

### TITULO:

"Terapia Esteroidea en la Enfermedad Pulmonar Obstruc-tiva Crónica". (Estudio efectuado en 50 pacientes en el Hos-pital General "San Juan de Dios", Junio-Agosto de 1984, Guatemala).

### OBJETIVOS:

Determinar la eficacia del tratamiento esteroideo en pa-cientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, a través de mediciones de espirometría FEV<sub>1</sub>, FVC, eosinofilia perifé-rica y de esputo.

### METODOLOGIA:

El presente estudio se realizó en el Hospital General, "San Juan de Dios", en pacientes con diagnóstico de EPOC. A quienes se les administró 10mg/día de prednisona por 2 se-manas, luego 2 semanas sin medicamento y 2 semanas con pla-cebo. Antes de iniciar el tratamiento y después del curso de 2 semanas con tratamiento de esteroides y/o placebo, se rea-lizaron mediciones de FEV<sub>1</sub>, FVC, eosinofilia periférica y de esputo.

### CONCLUSIONES:

- Los pacientes con EPOC, en este estudio estuvieron comprendidos entre las edades de 50-70 años. Predominando

el sexo femenino en un 70%.

- La eosinofilia en esputo en ambos diseños, se redujo luego del tratamiento con prednisona y/o placebo y de acuerdo al análisis estadístico, no hubo ninguna diferencia entre ambos tratamientos.

- La eosinofilia periférica se redujo en ambos diseños en un 28% y 56% después del tratamiento con prednisona, misma que fué estadísticamente significativa en relación al 16% luego del tratamiento con placebo.

- La FVC en ambos diseños, nos demostró una mejoría promedio de 7.2% y 8.6% después del tratamiento con prednisona que fue estadísticamente significativa en relación al promedio de 3.5% luego del tratamiento con placebo.

- La FEV<sub>1</sub> en ambos diseños, nos demostró una mejoría promedio hasta de 10.3% y 15.1% después del tratamiento con prednisona, que fue estadísticamente significativa en relación al promedio de 5.4% y 6.4% obtenidas luego de administrar placebo.

- Los pacientes con EPOC en el presente estudio, mostraron un mejoramiento significativo en la obstrucción de las vías aéreas en respuesta al tratamiento esteroideo, de acuerdo a sus pruebas de función pulmonar (FVC y FEV<sub>1</sub>) y eosinofilia periférica.

#### TAMAÑO DE LA MUESTRA:

50 pacientes con diagnóstico de EPOC comprendidos entre 50 y 70 años de edad, que consultaron al Hospital Gene-

ral "San Juan de Dios", durante el período de Junio-Agosto de 1984, Guatemala.

#### APORTE:

Con la terapia esteroidea, ayudar al mejoramiento de los pacientes con EPOC, con el objeto de alcanzar el máximo de reversibilidad de la obstrucción de las vías aéreas, de acuerdo a sus pruebas de función pulmonar (FEV<sub>1</sub> y FVC) previo al tratamiento.

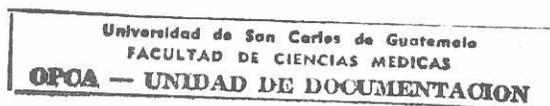
## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Albert, R. **et al.** Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* - 1980 Jun; 92(6):753-758
2. Beerel, F.R. **et al.** Prednisone treatment for stable pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1971 Dec 14; 104(2):264-66
3. Beerel, F. **et al.** A controlled study of the effect of prednisone on air-flow obstruction in severe pulmonary emphysema. *N Eng J Med* 1963 Jan 31; - 268(5):226-30
4. Bordow, R. **et al.** **Manual of clinical problems in pulmonary medicine.** Boston, Little Brown, 1980. - 540p. (pp.208-27)
5. Claman, H. Glucocorticosteroids I: Antiinflammatory mechanisms. *Hosp Pract* 1983 Jul; 1(17):123-34
6. Claman, H. Glucocorticosteroids II: The clinical responses. *Hosp Pract* 1983 Jul; 1(7):143-51
7. Clifton, M. **et al.** Steroid therapy in chronic bronchitis. *Lancet* 1962 Jun 23; 1(9854):1311-13
8. Cullen, J. **et al.** A study the respiratory effects of prednisone in difuse airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1960 Mar 18; 82(5):508-15

9. Evans, J. et al. A controlled trial of prednisolone, in low dosage, in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1974; 5(29):401-5
10. Franklin, W. et al. Bronchodilators and corticosteroids in the treatment of obstructive pulmonary emphysema. *N Eng J Med* 1958 Apr 17; 258(16):774-78
11. Freedman, B. et al. Bronchodilators and corticosteroids in chronic bronchitis and emphysema. *Br Med J* - 1963 Dec 14; 2(4508):1509-11
12. Grammer, L. Corticosteroid therapy in allergic and pulmonary diseases. *Hosp Pract* 1983 Aug; 1(8): 89-100
13. Harding, S. Steroids: Mechanisms of action. *Prog Resp Res* 1980; v14: 224-32
14. Hinshaw, H. et al. *Enfermedades del tórax*. 4. ed. México, Interamericana, 1983. 871p. (pp. 470-495)
15. Mattay, R. An overview of obstructive lung diseases. *Med Clin North Am* 1981 May; 65(3):455-88
16. McFadden, E. Aerosolized bronchodilators and steroids in the treatment of airway obstruction in adults. - *Am Rev Respir Dis* 1980 Nov; 122(6):89-94
17. Mendella, L. et al. Steroid response in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* - 1982 Jan; 96(1):17-21

18. Oppenheimer, E. et al. Airways obstruction before and after isoprenaline, histamine and prednisolone in - patients with chronic obstructive bronchitis. *Lancet* 1968 Mar 16; 1(8125):552-7
19. O'Reilly, J. et al. The use of the 12 minute walking test in assessing the effect of oral steroid therapy in patients with chronic airways obstruction. *Br J Dis Chest* 1982 Jul; 76(285):374-81
20. Sahn, S. Corticosteroids in chronic bronchitis and pulmonary emphysema. *Chest* 1978 Mar 3; 73(3):389-95
21. Snider, G. et al. *Clinical pulmonary medicine*. Boston, Little Brown, 1981. 560p. (pp.178-85)

*to be*  
*Chiquillos*



VALORES ESTIMADOS DE FUNCION PULMONAR HOMBRES  
NORMALES ATPS (25 C)

Cms.	Edad años	FVC cc	FEV <sub>1</sub> cc
145	20-29	3350	90
	30-39	3150	88
	40-49	2950	86
	50-59	2750	84
	60-69	2550	82
	70-79	2350	81
	150	20-29	3580
30-39		3380	87
40-49		3180	85
50-59		2980	83
60-69		2780	81
70-79		2580	79
155		20-29	3810
	30-39	3600	86
	40-49	3410	83
	50-59	3220	80
	60-69	3020	77
	70-79	2820	75
	160	20-29	4040
30-39		3840	85
40-49		3640	82
50-59		3450	79
60-69		3260	76
70-79		3060	73
165		20-29	4280
	30-39	4080	84
	40-49	3875	81.5
	50-59	3680	79
	60-69	3480	76
	70-79	3280	73

VALORES ESTIMADOS DE FUNCION PULMONAR MUJERES  
NORMALES ATPS (25 C)

Cms.	Edad años	FVC cc	FEV <sub>1</sub> cc
140	20-29	2520	93.5
	30-39	2360	91
	40-49	2200	89.5
	50-59	2010	88
	60-69	1950	86.5
145	20-29	2710	93
	30-39	2550	90
	40-49	2390	89
	50-59	2200	88
	60-69	2040	86
150	20-29	2900	92.5
	30-39	2740	89.5
	40-49	2570	88
	50-59	2380	87
	60-69	2220	85.5
155	20-29	3090	91
	30-39	2930	89.5
	40-49	2770	88
	50-59	2580	86
	60-69	2420	84.5
160	20-29	3280	90
	30-39	3130	88.5
	40-49	2960	86.5
	50-59	2780	85
	60-69	2620	83
165	20-29	3470	88.5
	30-39	3310	87.5
	40-49	3150	85.5
	50-59	2960	84
	60-69	2810	82

Fecha: \_\_\_\_\_ # paciente: \_\_\_\_\_ Hc. \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ lbs. Estatura \_\_\_\_\_ cms.

Ocupación: \_\_\_\_\_

Hábitos: \_\_\_\_\_

Motivo de Consulta: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Historia: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Revisión por sistemas: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Antecedentes: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Examen Físico: TO: \_\_\_\_\_ FC. \_\_\_\_\_ FR. \_\_\_\_\_ P/A \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

I. C. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

MEDICIONES

Nombre:

Edad

Sexo

Talla

Fecha

Antes

FEV<sub>1</sub>

FVC

Fecha

Después prednisona

Fecha

Después placebo

Observaciones:

NOMBRE:

*Marco Vinicio Flores Beltetón*

Dr. Marco Vinicio Flores Beltetón.  
ASESOR.

Marco Vinicio Flores B.  
Médico y Cirujano  
Colegiado No. 4395

SATISFECHO:

*[Signature]*

Dr. Carlos Aragón Díaz.

REVISOR.

Dr. CARLOS A. ARAGON D.  
MEDICO Y CIRUJANO  
COLEGIADO No. 1081

FIRMADO:

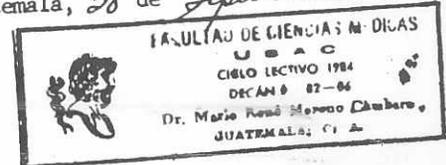


DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

*[Signature]*  
Dr. Mario René Moreno Cámara  
DECANO  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.  
U S A C .

Guatemala, 28 de Septiembre de 1984.-



conceptos expresados en este trabajo  
responsabilidad únicamente del Autor.  
(Decreto de Tesis, Artículo 44).