

Corticoides en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

J.J. Soler Cataluña*, M.A. Ciscar Vilanova** y J.A. Pérez Fernández***

Servicios de Neumología. Hospitales *La Fe, **General y ***Arnau de Vilanova, Valencia.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye una situación frecuente en la clínica, siendo responsable de una alta morbilidad y mortalidad¹. Se puede afirmar que el tabaco es el factor etiológico más importantes en su desarrollo y que aproximadamente el 50% de los fumadores desarrollan a lo largo de su vida tos y expectoración crónica^{2,3} y que su supresión es la medida más importante para evitar el desarrollo de la EPOC.

El manejo farmacológico de la EPOC pone al clínico frecuentemente en un dilema. La efectividad de algunos agentes broncodilatadores permanece incierta. Así como los corticoides han demostrado su efectividad en el asma, y llegan a ser en su forma inhalatoria medicación de primera línea⁴, su papel en la EPOC parece más controvertido.

El uso de corticoides en el asma está basado en su patogenia inflamatoria. Estudios de biopsia en pacientes con asma han demostrado que los corticoides inhalados reducen el número y la activación de las células inflamatorias en las vías aéreas de pacientes asmáticos^{5,6}, así como mejoría de parámetros clínicos y funcionales y existen múltiples trabajos al respecto. Es posible que las diferencias en cuanto a efectividad se expliquen, en parte, por los distintos hallazgos inflamatorios en la vía aérea de pacientes con asma y pacientes con EPOC. Ollerenshay et al⁷ describen que los hallazgos inflamatorios en vías aéreas de más de 10 mm eran diferentes en pacientes con asma en los que el número de linfocitos, eosinófilos y mastocitos en la lámina propia era significativamente superior que en pacientes con EPOC y controles sanos; así mismo, el grosor de la membrana basal bronquial diferenciaba ambos grupos de enfermos. Aunque estos hallazgos no pueden hacernos sugerir una hipótesis, ya que conocemos que el mayor determinante de la EPOC son las lesiones en vías aéreas pequeñas y que existe una relación entre los cambios estructurales y la

función pulmonar⁸, y que algunos de estos hallazgos pueden ser secuelas de procesos inflamatorios. Basados en esta hipótesis se está llevando a cabo el proyecto EUROSCOP⁹, un proyecto multicéntrico entre varios países, entre ellos España, cuyo objetivo es valorar la eficacia de corticoides inhalados en reducir el descenso acelerado del FEV₁ en pacientes fumadores con EPOC y escasa reversibilidad con beta-2-agonistas.

Nuestro objetivo ha sido revisar los resultados de los trabajos realizados sobre la utilidad de los corticoides en la EPOC, analizándolos de una forma descriptiva.

Las reflexiones que aquí se presentan fueron discutidas en una de las reuniones científicas que periódicamente viene organizando la Sociedad Valenciana de Neumología.

Fase aguda

Aunque son escasos los estudios realizados sobre el uso de los corticoides en la agudización de la EPOC, parece aceptado por la mayoría de autores que su utilización puede desempeñar un papel importante en la mejoría clínica y funcional de estos pacientes. El trabajo clásico realizado por Albert¹⁰ en 1980 estudia a 44 bronquíticos crónicos obstructivos (con un FEV₁ menor del 60% del predicho) que acuden a urgencias con una agudización de su EPOC y en insuficiencia respiratoria, recibiendo todos ellos tratamiento de base con aminofilina IV, betamiméticos inhalados, antibióticos y oxígeno. A un grupo se le administró metilprednisolona IV durante 3 días y a otro placebo. Los resultados obtenidos resultan clarificadores, objetivándose una mejoría en el FEV₁ del 40% del valor inicial en 12 de los 22 pacientes del grupo que recibía corticoides, frente a sólo 3 pacientes del grupo placebo. Sin embargo, no se encontraron diferencias en otros parámetros estudiados (evolución de gases en sangre arterial, supervivencia, etc.). A pesar de ser éste un trabajo bien diseñado, fue criticado por Glenny¹¹ a causa del método estadístico utilizado. Así, el grupo que recibía corticoides presentaba un FEV₁ inicial más bajo que el grupo placebo, por lo que si se calculaba la mejoría como cambio en tanto por ciento resultaba una respuesta más exagerada en aquellos pacientes con FEV₁ inicial más bajo que si se calculaban los cambios en volumen en valores absolu-

Correspondencia: Dr. J.A. Pérez Fernández
Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova,
San Clemente, 26. 46015 Valencia.

Recibido: 31-1-94; aceptado para su publicación: 22-2-94.

Arch Bronconeumol 1994; 30: 399-404



tos. No obstante, como señala Eliasson¹² en su réplica a dichas críticas, reconocer la existencia de artefactos estadísticos no equivale a concluir que el uso de esteroides en estas situaciones carezca de efecto. Llegado a este punto, parece inclinarse por el estudio de la morbilidad o mortalidad, o la utilización de tablas de calidad de vida más que del uso de las medidas espirométricas para valorar el efecto de dichos fármacos sobre la vía aérea.

A pesar de todas estas consideraciones, no puede negarse la fuerte evidencia clínica de que al menos en un número de pacientes nada despreciable se objetiva una importante mejoría clínica y funcional con el uso de corticoides en estas situaciones.

El estudio más reciente de Emerman¹³ examina igualmente 96 pacientes con EPOC que acuden a urgencias en insuficiencia respiratoria, administrando a 52 pacientes una sola dosis de 100 mg de metilprednisolona y a los 44 restantes placebo, no siendo capaces de encontrar diferencias significativas en el FEV₁ o la FVC en las primeras 5 horas de tratamiento, y llega a la conclusión de que este tratamiento no afectaría a la fase de emergencia del tratamiento de la exacerbación aguda de la EPOC y, por lo tanto, no disminuiría la necesidad de hospitalización de estos pacientes. Sin embargo, este estudio no está exento de críticas; por un lado, administra una única dosis de corticoides a estos pacientes y, por otro, no invalida el hecho de que si seguimos el tratamiento más allá de las 12 horas podemos encontrar mejorías significativas en estos pacientes, por lo que la conclusión final de este estudio, aplicado a la práctica clínica, resultaría en todo caso poco relevante. Tampoco hay que olvidar que el uso de corticoides en la agudización de la EPOC influiría en la prevención de recaídas¹⁴, sobre todo en las primeras 48 horas tras el alta y más en aquellos pacientes con una historia previa de múltiples recaídas. A pesar de todo ello, quedan importantes cuestiones por resolver; así, ningún estudio nos señala qué dosis de corticoides es la más adecuada para el control de la agudización de la EPOC, y tampoco existen estudios referidos a la utilidad de los esteroides en pacientes con exacerbación leve de su EPOC (sin insuficiencia respiratoria), y aunque las recomendaciones prácticas sugieren el empleo de los mismos también en estas situaciones, sería aconsejable la realización de estudios en este sentido que avalasen dicha actitud.

Fase estable de la EPOC

Mientras que para la exacerbación, aún reconociendo algunos aspectos controvertidos, el empleo de corticoides se considera admitido por la comunidad científica internacional, para el tratamiento crónico el consenso no alcanza tan amplia generalización.

Las conclusiones que se desprenden de la numerosa literatura existente resultan dispares, con efectos beneficiosos, no siempre bondadosos, y reacciones adversas, en ocasiones nada desconsiderables. En el origen de tanta controversia se detectan, sin embargo,

metodologías de estudio no coincidentes, diseños científicos e incluso estadísticos notablemente divergentes (estudios prospectivos, retrospectivos, simple o doble ciego, aleatorizados, cruzados, con o sin placebo, etc.), tamaños muestrales generalmente escasos, poblaciones no siempre bien seleccionadas, que con frecuencia incluyen asmáticos, distinto grado de severidad, e incluso diferente forma de valorar la repercusión terapéutica. Así, mientras la mayoría de autores utilizan el FEV₁, otros incorporan valoraciones del flujo ápice espiratorio (PEFR)¹⁵⁻¹⁹, tests de esfuerzo^{15,20-23}, estudios del intercambio gaseoso^{20,24,25}, o escalas analógicas para valoración clínica^{20,26}.

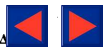
Frente a tanta confusión, la literatura ofrece diversas estrategias²⁷: hacer una revisión informal, que combine la bibliografía con la experiencia clínica personal; hacer un análisis común formal, donde se combinen y reanalicen todos los datos disponibles de manera conjunta; o realizar un metaanálisis, en el cual el diseño y el desarrollo de cada estudio sea evaluado para identificar los trabajos más relevantes que posteriormente sean comparados bajo unos mismos criterios²⁸. Esta última técnica ha demostrado su utilidad en clarificar tratamientos controvertidos.

Corticoides orales

En 1991, Callahan et al²⁹ realizaron un metaanálisis de todos los trabajos publicados en lengua anglosajona desde 1951 a 1989. De todos ellos, sólo 15 artículos^{15-26,30-32} fueron finalmente incluidos en el análisis comparativo, por cumplir total o parcialmente los criterios de selección exigidos (diseño prospectivo, aleatorizado, de preferencia doble ciego y placebo controlado). Como patrón de medida se utilizó el FEV₁. La conclusión final del trabajo presentaba un efecto beneficioso global de los corticoides orales en pacientes con EPOC. Sin embargo, tan sólo se observó mejoría superior a placebo en el 10-11% de los sujetos, dependiendo de si por respuesta positiva se consideraban, respectivamente, incrementos iguales o superiores al 20 o al 30% respecto del FEV₁ inicial.

Otros métodos, como PEFR, gasometría, test de esfuerzo e incluso la propia sintomatología han sido también empleados. Sin embargo, las conclusiones generales añaden controversia, aún más si cabe, a la derivada del sólo estudio del FEV₁. Así, por ejemplo, mientras autores como Mitchell¹⁵ o Harding¹⁸ presentan apreciables mejorías en el PEFR, incluso superiores a las observadas con el FEV₁¹⁵, otros no evidencian cambios significativos^{16,17,19}. Del mismo modo sucede con los tests de esfuerzo (caminar 6 o 12 minutos), donde tan sólo dos de los cuatro estudios existentes encuentran beneficio^{15,21}, o con la sintomatología, donde Eliasson²⁶, empleando escalas analógicas visuales, no observa respuesta favorable; por el contrario, Mitchell¹⁵ con el mismo procedimiento sí la describe.

Sin embargo, la mayoría de estudios hasta ahora analizados tienen una duración no superior, en el mejor de los casos, a las 2 semanas. En un trabajo



reciente Weir et al³³ han demostrado que determinados pacientes con EPOC tardan algo más de estas 2 semanas en conseguir mejorías espirométricas máximas si reciben corticoides orales, y de 4 a 6 semanas si utilizan los inhalados. Además, añaden los autores, el efecto farmacológico se puede prolongar por encima de las dos e incluso 3 semanas. Por todo ello, recomiendan interpretar con cautela todos aquellos estudios cruzados que empleen períodos de lavado inferiores a este lapso de tiempo, y aconsejan sobre todo estudios más prolongados.

Por desgracia, no hemos encontrado en la literatura ningún trabajo al respecto con diseño prospectivo y de larga duración. Sí contamos, sin embargo, con dos estudios retrospectivos, ambos firmados por Postma^{34,35}, sobre pacientes con EPOC de diferente severidad seguidos en algunos casos durante más de 20 años. En ambos, la introducción de prednisona por encima de los 7,5 mg/día invariablemente se asociaba a una mejoría en el FEV₁, mientras que cuando ésta se retiraba o las dosis se reducían por debajo de dicho límite, en un elevado porcentaje de casos se experimentaba deterioro espirométrico. Los corticoides orales, concluyen los autores, consiguen frenar el progreso de la enfermedad y, por tanto, modificar su morbimortalidad³⁶.

La lectura inicial de los resultados presentados, siempre referentes a tratamientos con esteroides orales, avalan una respuesta beneficiosa en un determinado número de pacientes que oscila, según autores^{27,37-39}, entre el 15-30% de los mismos, y la posibilidad, sin duda más interesante, del control de la progresión de la enfermedad. Frente a estos efectos beneficiosos, cabe considerar, fundamentalmente para tratamientos prolongados, toda una amplia gama de efectos adversos: osteoporosis, infección-cataratas, glaucoma, trastornos neurológicos, etc. Decidir en estas condiciones cuál es la resultante final de la hipotética balanza beneficio/riesgo, e intentar mejorarla, son algunos de los desafíos a los que se enfrenta esta opción terapéutica. En este último sentido, se vienen planteando desde hace años diversas estrategias dirigidas a reducir el riesgo derivado del tratamiento crónico; tales como selección de pacientes, regímenes intermitentes o, fundamentalmente, corticoides inhalados.

Seleccionar el subgrupo de pacientes que puede beneficiarse con el tratamiento esteroide es y ha sido durante años desafío para el colectivo neumológico, por cuanto esta opción permitiría aliviar al resto de enfermos de toda una serie de efectos adversos innecesarios. Se ha sugerido que los "respondedores" se caracterizan por tener mayor eosinofilia en esputo³⁰, mayor eosinofilia en sangre periférica^{18,26}, e incluso mayor respuesta broncodilatadora a los B₂-miméticos^{17,25,40}, parámetros todos ellos que avalarían un comportamiento más cercano al asma que a la EPOC. Sin embargo, ninguno de estos indicadores ha demostrado por sí solo suficiente poder predictivo como para ser utilizado sistemáticamente⁴¹. Del mismo modo, se ha atribuido a sujetos con características funcionales de enfisema una menor capacidad de res-

puesta, terapéutica. Estudios recientes indican, por el contrario, que ésta se produce en los mismos términos a la que experimentan los pacientes con bronquitis crónica⁴². Ante la falta de factores predictivos de respuesta la opción más empleada consiste en realizar un ensayo terapéutico durante 2 o 3 semanas con 30-40 mg de prednisona o equivalentes. Uno de los inconvenientes de esta prueba reside en la propia variabilidad intraindividual del test utilizado, el FEV₁, que en algunos casos puede conducir a interpretaciones erróneas, señalando efecto beneficioso allí donde no lo hay^{26,43}. Para obviar esta cuestión se han considerado estrategias como la del "n of 1" propuesta por Guyatt⁴⁴, consistentes en alternar en un mismo individuo períodos de tratamiento esteroide con períodos placebo y comparar ambos utilizando medidas tanto espirométricas como sintomatológicas. Sin embargo, la correcta realización de esta técnica obliga a estudios prolongados que desbordarían la capacidad funcional de nuestros laboratorios, por cuanto para alcanzar validez estadística se precisan al menos cuatro períodos alternantes esteroides-placebo, de 2 semanas cada uno, que con sus correspondientes períodos de lavado, no inferiores a otras 2 semanas, consumen un lapso de tiempo no inferior a 6 meses en cada paciente⁴⁵.

Otra de las alternativas propuestas para reducir el riesgo derivado del tratamiento prolongado sugiere el empleo de pautas terapéuticas intermitentes. Blair et al²⁵ demostraron que utilizando prednisona a razón de 20 mg/días alternos se conseguían efectos similares a los alcanzados con tratamientos continuos de 10 mg/día. Todo ello, con reducciones ostensibles tanto en la incidencia, como en la trascendencia de efectos indeseables.

No obstante, la apuesta terapéutica de futuro viene determinada por la utilización de esteroides inhalados.

Corticoides inhalados

La vía inhalatoria ha sido utilizada con éxito en el tratamiento del asma donde ha demostrado, además de mejorar el grado de obstrucción y la hiperreactividad bronquial, reducir sensiblemente los efectos indeseables⁴⁶. Sin embargo, en la EPOC los resultados son controvertidos. En estudios a corto plazo, las conclusiones difieren abiertamente entre autores; mientras unos evidencian respuestas beneficiosas, tanto en parámetros funcionales (FEV₁, FVC, PEFR), como clínicas^{18,31,47-49} e incluso de inflamación⁵⁰, otros no encuentran ningún motivo que justifique su empleo^{26,51,52}. En líneas generales, sin embargo, se admite que aproximadamente el 50% de pacientes que responden a esteroides orales, también lo hacen a los inhalados.

¿Por qué es menor la respuesta con la vía inhalatoria?, es quizás la cuestión que subyace. ¿Técnica inhalatoria incorrecta?, ¿problemas de depósito?, ¿dosis insuficiente?, ¿escaso tiempo de tratamiento? son algunas de las diversas justificaciones que se despen-



den de la literatura. Así, por ejemplo, Wardman et al⁴⁹ observaron que los enfermos tratados con esteroides inhalados, en régimen hospitalario, presentaban efectos similares a aquellos que recibían el tratamiento de forma oral. Por el contrario, cuando estos mismos pacientes se trataron de forma ambulatoria, el resultado fue sustancialmente inferior si se empleaba la vía inhalatoria. Diferencias en la técnica de inhalación, mejor realizada bajo supervisión en medio hospitalario, fue la justificación ofrecida. Para otros, la propia etiopatogenia de la enfermedad justificaría el menor efecto observado. Así mientras para el asma, enfermedad fundamentalmente de vías aéreas de gran calibre, el fármaco llegaría fácilmente a su lugar de acción, el depósito en la EPOC, enfermedad que afecta fundamentalmente a vías aéreas de menor calibre, no estaría garantizado. Sin embargo, Thompson⁵⁰ estudiando un grupo de pacientes con EPOC a los cuales realizaba, antes y después del tratamiento con beclometasona inhalada, un lavado broncoalveolar, ha demostrado recientemente que la inflamación en la vía aérea de éstos se reduce significativamente, y que esta mejora se correlaciona de manera estrecha con los cambios funcionales apreciados. Una tercera teoría, basándose en la observación de que aquellos estudios que presentan respuestas terapéuticas menores emplean también dosis inferiores, ha intentado justificar la diferencia de efecto, esteroides orales-inhalados, bajo la perspectiva dosis-efecto. Esta hipótesis, sin embargo, no ha podido ser demostrada por cuanto, en un trabajo reciente, Weir y Burge⁵³ no encuentran diferencias significativas al emplear respectivamente 750 o 1500 µg de beclometasona inhalada. Finalmente, la justificación más aceptada intenta explicar los resultados desde una perspectiva temporal, como fenómeno tiempo-dependiente. De nuevo se impone, por ello, la necesidad de estudios prospectivos prolongados.

Recientemente, se han presentado dos estudios^{54,55} que analizan el problema precisamente desde esta perspectiva, tratamiento vía inhalatoria durante un período prolongado. Ambos utilizan beclometasona inhalada a dosis de 800 µg/día durante un período de tiempo superior a los 2 años. Las conclusiones generales son similares: los corticoides inhalados producen una mejoría inicial del FEV₁, fundamentalmente en los primeros meses de tratamiento, que posteriormente se estabiliza e incluso empeora, aunque a un ritmo menor al del período preesteroides. Además del beneficio puramente espirométrico, Dompeling⁵⁴ observa disminución de la variación diurna del PEFr, del número de exacerbaciones y de la severidad de los síntomas, y Kestjens⁵⁵ señala también atenuación en la hiperreactividad bronquial. Ambos trabajos, los dos de la escuela holandesa, han sido criticados⁵⁶. El estudio de Dompeling, por ausencia de grupo control y por estar basado en una población inusual (pacientes con un descenso elevado del FEV₁/año) y el de Kerstjens por emplear un grupo de estudio heterogéneo, al incluir pacientes asmáticos, con EPOC y con bronquitis asmática, definición que adoptan para un tercer grupo de enfermos con características mixtas e inter-

medias entre asma y EPOC. La mejor respuesta la presenta precisamente el grupo de asmáticos.

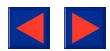
Fruto del renacido interés sobre el papel terapéutico que pueden desarrollar los esteroides en la EPOC, fundamentalmente inhalados, en la actualidad existen dos proyectos europeos, EUROSCOP⁹ y Fluticasona, que pretenden dar solución, entre otros, a algunos de los aspectos aquí planteados. En un futuro inmediato podremos tener la información que necesitamos; mientras tanto, la mayoría de autores^{27,38,57,58} están de acuerdo en realizar, durante la fase estable, y en pacientes con obstrucciones severas que no responden al tratamiento broncodilatador, un ensayo terapéutico con corticoides orales (30-40 mg de prednisona), durante 2 o 3 semanas, para seleccionar el subgrupo con respuesta terapéutica positiva (incremento del FEV₁ superior al 20% respecto del valor inicial). Aquellos que no respondan, definitivamente no serán subsidiarios de recibir esteroides. Por el contrario, los que sí lo hagan deberán iniciar un segundo período de prueba con esteroides inhalados, en este caso durante un lapso de tiempo no inferior a las 6 semanas. Si tras este período la respuesta es satisfactoria, se continuará el tratamiento de manera crónica. Si no es válida se utilizarán los corticoides orales, de preferencia en pauta intermitente, con 20 mg/días alternos de prednisona o equivalentes, o en su defecto 10 mg/día en régimen continuado, monitorizando siempre los posibles efectos secundarios.

Conclusiones

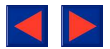
1. El uso de corticoides en la agudización de la EPOC es capaz de mejorar clínica y funcionalmente un número significativo de pacientes y de prevenir, en parte, el riesgo de recaídas.
2. Durante la fase estable, y en estudios a corto plazo, los esteroides orales han demostrado mejorar significativamente el FEV₁ de un determinado porcentaje de pacientes, que oscila según autores entre el 10-30% de los mismos. Estudios retrospectivos sugieren, además, la posibilidad de frenar la progresión de la enfermedad.
3. Aunque su efecto terapéutico parece ser menor, los esteroides inhalados también han demostrado su utilidad al reducir la inflamación bronquial, mejorar, al menos inicialmente, el componente obstructivo y aumentar la calidad de vida de estos pacientes.
4. En función de los conocimientos actuales, la mayoría de autores recomiendan una prueba terapéutica previa que permita seleccionar aquellos pacientes subsidiarios de tratamiento prolongado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lebowitz SDL, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 1990; 11:3: 374-387.
2. Ferris BG, Higgins IT, Higgins MW et al. Chronic nonspecific respiratory disease. Berlin, New Hampshire 1961-1967: A cross-sectional study. Am Rev Respir Dis 1971; 104: 232.



3. Targer IB, Segal M, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 837.
4. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:51-526.
5. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR et al. Effect of inhaled corticosteroids on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 669-674.
6. Burke C, Power CK, Norris A, Condez A, Schmekel B, Poulter LW. Lung function and immunopathological changes after inhaled corticosteroids therapy in asthma. *Eur Respir J* 1992; 5: 73-79.
7. Ollerenshaw SL, Woolcock AJ. Characteristics of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 922-927.
8. Cosio M, Gezzo H, Hogg JC et al. The relation between structural changes in small airways and pulmonary function test. *N Engl J Med* 1977; 298: 1.277-1.281.
9. Pauwels RA, Lofdahl C-G, Pride NB, Postma DS, Laitinen LA, Ohlsson SV. European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP): hypothesis and design. *Eur Respir J* 1992; 5: 1.254-1.261.
10. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980; 92: 753-758.
11. Glenny RW. Steroids in COPD, the scripture according to Albert [carta]. *Chest* 1987; 91: 289-290.
12. Eliasson O, Hoffman J, Trueb D et al. Steroids in COPD, the scripture according to Albert [carta]. *Chest* 1987; 91: 290.
13. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest* 1989; 95: 563-567.
14. Murata GH, Gorby MS, Chick TW et al. Intravenous and oral corticosteroids for the prevention of relapse after treatment of descompensated COPD. Effect on patients with a history of multiple relapses. *Chest* 1990; 98: 845-849.
15. Mitchell DM, Gilden P, Dimond AH, Collins JV. Value of serial peak expiratory flow measurements in assessing treatment response in chronic airflow limitation. *Thorax* 1986; 41: 606-610.
16. Robertson AS, Gove RI, Wieland GA, Burge PS. A double-blind comparison of oral prednisolone 40 mg/day with inhaled beclomethasone dipropionate 1500 µg/day in patients with adult onset chronic obstructive airways disease. *Eur J Respir Dis* 1986; 146 Supl: 565-569.
17. Fuleihan FJ, Feisal KA, Malouf NN. Effect of corticosteroids on pulmonary function in chronic bronchitis with airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1967; 96: 678-684.
18. Harding SM, Freedman S. A comparison of oral and inhaled steroids in patients with chronic airways obstruction: features determining response. *Thorax* 1978; 33: 214-218.
19. Stokes TC, Shaylor JM, O'Reilly JF, Harrison BD. Assessment of steroid responsiveness in patients with chronic airflow obstruction. *Lancet* 1982; 2: 345-348.
20. Mitchell DM, Gildeh P, Relahn M, Dimond AH. Effects of prednisolone in chronic airflow limitation. *Lancet* 1984; 2: 193-196.
21. Lam WK, So SY, Yu DY. Response to oral corticosteroids in chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 189-198.
22. O'Reilly JF, Shaylor JM, Fromings KM, Harrison DW. The use of the 12 minutes walking test in assessing the effect of oral steroid therapy in patients with chronic airways obstruction. *Br J Dis Chest* 1982; 76: 374-382.
23. Strain DS, Kinasewitz GT, Franco DP, George RB. Effect of steroid therapy on exercise performance in patients with irreversible chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1985; 88: 718-721.
24. Bearel FR, Vance JW. Prednisone treatment for stable pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104: 264-266.
25. Blair GP, Light RW. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease with corticoids. *Chest* 1984; 86: 524-528.
26. Eliasson O, Hoffman J, Trueb D, Frederick D, McCormick JR. Corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. A clinical trial and reassessment of the literature. *Chest* 1986; 89: 484-490.
27. Stoller JK. Systemic Corticosteroids in stable chronic obstructive pulmonary disease. Do they work? [editorial]. *Chest* 1987; 91: 155.
28. L'Abbe KA, Detsky AS, O'Rourke Y. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987; 107: 224-233.
29. Callahan C, Dittus R, Katz B. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 216-223.
30. Shim C, Stover DE, Williams MH. Response to corticosteroids in chronic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62: 363-367.
31. Mendella LA, Manfreda J, Warren PW, Anthonisen NR. Steroid response in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1982; 96: 17-21.
32. Freedman BJ. Bronchodilators and corticosteroids in chronic bronchitis and emphysema. *Br Med J* 1963; 1.509-1.512.
33. Weir DC, Robertson AS, Gove RI, Burge PS. Time course of response to oral and inhaled corticosteroids in non-asthmatic chronic airflow obstruction. *Thorax* 1990; 45: 118-121.
34. Postma DS, Steenhuis EJ, Van Der Weeke TH, Sluiter HJ. Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *Eur J Respir Dis* 1985; 67: 56-64.
35. Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ, Sluiter HJ. Moderately severe chronic obstruction. Can corticosteroids slow down obstruction? *Eur Respir J* 1988; 1: 22-26.
36. Postma DS, Sluiter H. Prognosis of chronic obstructive pulmonary disease: The dutch experience. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 100-105.
37. Hudson LD, Monti CM. Rationale and use corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1990; 74: 661-690.
38. Zimmet I. Pharmacologic therapy of obstructive airway disease. *Clin Chest Med* 1990; 11:3: 471-472.
39. Clarke SW. Chronic bronchitis in the 1990s: Up-to-date treatment. *Respiration* 1991; 58 Supl 1: 43-46.
40. Nisar M, Walshaw M, Earis JE, Pearson MG, Calverly PMA. Assessment of reversibility of airway obstruction in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1990; 45: 190-194.
41. Kerstjens HAM, Brand PLP, Quanjer PH, Van der Bruggenboogaarts BHHA, Koëter GH, Postma DS. Variability of bronchodilator response and effects of inhaled corticosteroid treatment in obstructive airway disease. *Thorax* 1993; 48: 722-729.
42. Weir DC, Gove RI, Robertson AS, Burge PS. Response to corticosteroids in chronic airflow obstruction: relationship to emphysema and airways collapse. *Eur Respir J* 1991; 4: 1.185-1.190.
43. Nisar M, Earis JE, Pearson MG, Calverley PMA. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 555-559.
44. Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, Chong J, Roberts R, Pugsley S. Determining optimal therapy - randomized trials in individuals patients. *N Eng J Med* 1986; 314: 889-892.
45. Gilbert R. Corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease [carta]. *Ann Intern Med* 1991; 114: 704.
46. Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghe A, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in non steroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 832-836.
47. Auffart B, Postma DS, Monchy JGR, Van der Mark ThW, Boersma M, Koëter GH. Effects of inhaled budesonide on spirometric values, reversibility, airway responsiveness, and cough threshold in smokers with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1991; 46: 372-377.
48. Weir DC, Gove RI, Robertson AS, Burge PS. Corticosteroid trials in non-asthmatic chronic airflow obstruction: a comparison of oral prednisolone and inhaled beclomethasone dipropionate. *Thorax* 1990; 45: 112-117.
49. Wardman Ag, Simpson FG, Knox AJ, Page RL, Cooke J. The use of high dose inhaled beclomethasone dipropionate as a means of assessing steroid responsiveness in obstructive airways disease. *Br J Dis Chest* 1988; 82: 168-171.
50. Thompson AB, Mueller MB, Heires AJ, Bohling TL, Daughton D, Yancey SW et al. Aerosolized beclomethasone in chronic bronchitis. Improved pulmonary function and diminished airway inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 389-395.



51. Engel T, Heining JH, Madsen O, Hansen M, Weeke ER. A trial of inhaled budesonide on airway responsiveness in smokers with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1989; 2: 935-939.
52. Watson A, Keang Lim T, Joyce H, Pride NB. Failure of inhaled corticosteroids to modify bronchoconstrictor or bronchodilator responsiveness in middle-aged smokers with mild airflow obstruction. *Chest* 1992; 101: 350-355.
53. Weir DC, Burge PS. Effects of high dose inhaled beclomethasone dipropionate, 750 µg and 1500 µg twice daily, and 40 mg per day oral prednisolone on lung function, symptoms, and bronchial hyperresponsiveness in patients with non-asthmatic chronic airflow obstruction. *Thorax* 1993; 48: 309-316.
54. Dompeling E, Van Schayck CP, Van Grunsven PM, Van Herwaarden CLA, Akkermans R, Molema J et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4-year prospective study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 770-778.
55. Kerstjens HAM, Brand PLP, Hughes MD, Robinson NJ, Postma DS, Sluiter HJ et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease.
56. Wedzicha JA. Inhaled corticosteroids in COPD: awaiting controlled trials [editorial]. *Thorax* 1993; 48: 305-307.
57. Rudd R. Corticosteroids in chronic bronchitis. *BMJ* 1984; 288: 1.553-1.554.
58. Gross NJ. Chronic obstructive pulmonary disease. Current concepts and therapeutic approaches. *Chest* 1990; 97: 195-235.