

# Mecanismos de acción de los glucocorticoides. Aplicación al tratamiento de la inflamación respiratoria

J. Mullol\*<sup>\*\*\*</sup>, L. Pujols\*\* y C. Picado\*<sup>\*\*\*</sup>

\*Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. \*\*Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica. Hospital Clínic i Universitari. Barcelona. Departament de Medicina. Universitat de Barcelona.

## Introducción

### Historia

Cuando a mediados del siglo XIX Addison observó la importancia vital de la glándula adrenal<sup>1</sup>, no debió posiblemente imaginar que el desarrollo y posterior uso de sus productos naturales o sintéticos, los corticoides, llegasen a ser tan extensos y a la vez tan beneficiosos para el tratamiento de la patología inflamatoria (tabla I)<sup>2</sup>. En la primera mitad del siglo XX se observó que la corteza adrenal constaba de dos partes: una interna, reguladora del metabolismo de los hidratos de carbono (glucocorticoide), y otra externa, reguladora del balance hidroelectrolítico (mineralocorticoide). En 1932 Cushing describió el síndrome asociado a la hiperactividad de la corteza adrenal y su relación con la glándula pituitaria<sup>3</sup>, lo cual llevaría a la purificación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) por Astwood en 1952<sup>4</sup>. En 1948 Harris<sup>5</sup> había descrito un factor hipotalámico que controlaba la secreción de ACTH, pero no fue hasta 1981 cuando Vale et al<sup>6</sup> describieron la estructura de la hormona liberadora de corticotropina (CRH).

Durante las décadas de los años treinta y cuarenta se identificaron y sintetizaron numerosos glucocorticoides (GC) naturales entre los que destacaba la cortisona. El uso de ésta en el tratamiento de la artritis reumatoide le valió a Hensch<sup>7</sup> el premio Nobel de Medicina en 1950. En este mismo año empezó a emplearse la cortisona en el tratamiento del asma bronquial. A mediados de los años setenta la introducción de los GC inhalados representó un gran avance terapéutico al permitir conservar o incluso aumentar la eficacia terapéutica, evitando buena parte de sus efectos adversos. En la década de los noventa el asma bronquial se ha convertido en la enfermedad inflamatoria con mayor prevalencia en los países industrializados, y los GC en su tratamiento más efectivo.

Correspondencia: Dr. J. Mullol i Miret.  
Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Hospital Clínic i Universitari.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Recibido: 23-4-96; aceptado para su publicación: 30-4-96.

*Arch Bronconeumol* 1996; 32: 527-534

## Clasificación

La corteza suprarrenal sintetiza dos clases de esteroides: los corticoides (21 átomos de carbono) y los andrógenos (19 átomos de carbono)<sup>8</sup>. Los corticoides están agrupados según su potencia sobre la retención de Na<sup>+</sup>, el metabolismo de los hidratos de carbono, y la inflamación. Según su potencia relativa los corticoides se clasifican tradicionalmente en: GC (cortisol, prednisona), con una acción primordial sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, y mineralocorticoides (aldosterona), con una acción primordial sobre el balance hidroelectrolítico.

TABLA I  
Puntos clave en la historia de los glucocorticoides

1855-1856	Importancia vital de la glándula adrenal (Addison)
1908-1930	Descripción del papel de los GC
1927	Descripción del papel de los mineralocorticoides Primeros extractos adrenales
1932	Descripción del síndrome de Cushing
1935-1940	Identificación y síntesis de GC naturales
1943	Purificación de la ACTH
1949	Tratamiento de la artritis reumatoide con cortisona (Hench)
1950	Premio Nobel a Hench, Kendall y Reichstein Tratamiento del asma bronquial con cortisona
Década de 1950	Efectos secundarios de los GC
1952	Purificación y estructura de la ACTH
1968	Descubrimiento del RG Asma resistente a los GC
1975	Los GC inhiben la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico Los GC inhiben la síntesis de linfocinas y monocinas GC de administración tópica con pocos efectos secundarios
1979	Descripción de las lipocortinas
1983	Desarrollo de antagonista de los GC
1984	Descubrimiento del ERG
Década de 1990	Interacción RG-factores transcripcionales (AP-1, NFκB, CREB)

GC: glucocorticoides; ACTH: hormona adrenocorticotropa; RG: receptor de glucocorticoides; ERG: elemento de respuesta a los glucocorticoides.

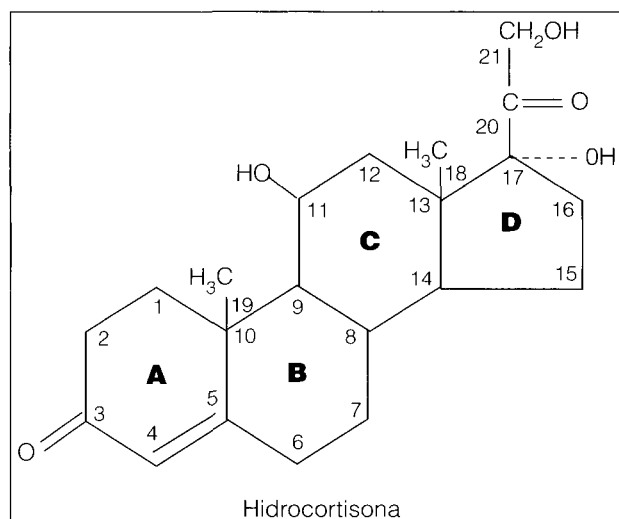


Fig. 1. Representación bidimensional de la estructura de la hidro cortisona (cortisol). Los grupos metilo de la posición C18 y C19 y el grupo hidroxilo de la posición C11 están por encima del plano ( $\beta$ ) mientras que el grupo hidroxilo de la posición C17 está por debajo del plano ( $\alpha$ ).

El eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) se encarga de mantener los niveles apropiados de GC que actuarán sobre el sistema inmunológico inhibiendo la respuesta inflamatoria. El organismo secreta unos 10 mg de cortisol al día con un pico máximo a las 8.00 h, pudiendo llegar a multiplicarse por 10 en casos de estrés intenso<sup>9</sup>. Aunque una de sus acciones más importantes es la antiinflamatoria-inmunosupresora, los GC tienen múltiples efectos, algunos de ellos en relación con otras hormonas, ejerciendo acciones "permissivas".

#### Relación estructura-actividad

Mediante la modificación química de la molécula de cortisol se han podido generar derivados que separan mejor la actividad mineralocorticoide de la glucocorticoide, son más potentes y tienen una acción más prolongada. Para muchos GC sintéticos, los efectos sobre los electrolitos son mínimos, incluso cuando son utilizados a las dosis más elevadas. Existe una amplia variedad de preparaciones de esteroides disponible para su utilización oral, parenteral y tópica. Sin embargo, y dado que los efectos antiinflamatorios y metabólicos de los GC vienen mediados por el mismo receptor de glucocorticoides (RG), los diferentes derivados esteroides no separan efectivamente los efectos antiinflamatorios de los producidos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas, las grasas o la supresión del eje HPA.

Las modificaciones en la estructura química de la hidro cortisona (cortisol) pueden originar cambios en la potencia y/o especificidad debido a cambios en la afinidad y en la actividad intrínseca de los RG, la absorción o unión a proteínas, las tasas de excreción o de transformación metabólica, o en la permeabilidad de la membrana.

El doble enlace entre los carbonos C4 y C5, y el grupo *ceto* en la posición C3 del anillo A de la hidro cortisona-cortisol (fig. 1) son esenciales tanto para la actividad

glucocorticoide como mineralocorticoide. El grupo  $11\beta$ -hidroxilo del anillo C es necesario solamente para la actividad glucocorticoide. El grupo  $17\alpha$ -hidroxilo del anillo D no es imprescindible para mantener la actividad glucocorticoide pero hace aumentar considerablemente la potencia de la molécula. La introducción de un doble enlace adicional entre los carbonos C1 y C2 del anillo A, como es el caso de la prednisolona o prednisona, aumenta selectivamente la actividad glucocorticoide en aproximadamente cuatro veces respecto a la hidro cortisona. La fluoración de la molécula en la posición C9 $\alpha$  del anillo B incrementa tanto la actividad glucocorticoide como mineralocorticoide. Sin embargo, cuando se combina con un doble enlace entre los carbonos C1 y C2 del anillo A y con otras modificaciones en el C16 del anillo D, los derivados fluorados 9 $\alpha$  resultantes (triamcinolona, dexametasona, betametasona) tienen una marcada actividad glucocorticoide. Las sustituciones en el C16 eliminan teóricamente la actividad mineralocorticoide.

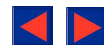
Existe una serie de modificaciones en los carbonos C16, C17 y C21 del cortisol que convierten a los GC en moléculas más lipofílicas, potenciando la acción tópica respecto a la sistémica. Otra forma de conseguir una actividad glucocorticoide local, minimizando los efectos sistémicos, consiste en la formación de compuestos análogos que son rápidamente inactivados después de su absorción<sup>8,10,11</sup>.

#### Mecanismos de acción de los glucocorticoides

##### Farmacología y farmacocinética<sup>8</sup>

**Absorción.** La hidro cortisona y muchos de sus análogos sintéticos son efectivos cuando se suministran por vía oral. Algunos ésteres de la hidro cortisona solubles en agua y sus análogos sintéticos se administran por vía intravenosa para obtener rápidamente una elevada concentración del fármaco en el plasma. Se pueden conseguir efectos más prolongados inyectando, por vía intramuscular, suspensiones de hidro cortisona, de sus ésteres o análogos. Cabe señalar que pequeños cambios en la estructura química de los esteroides pueden alterar enormemente la tasa de absorción, así como el tiempo en que empiezan a producir su efecto y la duración de su acción. Los GC administrados tópicamente en lugares como los espacios sinoviales, el espacio conjuntivo, la piel y el tracto respiratorio son también absorbidos sistémicamente. Cuando la administración tópica de corticoides es prolongada, la aplicación es oclusiva o se ven afectadas grandes áreas de piel, la absorción puede ser suficiente para causar efectos sistémicos adversos incluyendo la supresión del eje HPA.

**Transporte, metabolismo y excreción.** Después de su absorción, más del 90% del cortisol del plasma se encuentra unido a proteínas, siendo únicamente la fracción de corticoide no unida la que puede entrar en las células y producir los efectos biológicos. Hay dos proteínas plasmáticas principales que se unen a los esteroides: la transcortina y la albúmina. Ambas proteínas son sintetizadas en el hígado. La transcortina tiene una afi-



nidad por los esteroides elevada y una capacidad total de unión relativamente baja, mientras que la albúmina tiene una afinidad baja pero una capacidad de unión bastante elevada. Cuando la concentración de esteroide es normal o baja, la mayor parte de la hormona se encuentra ligada a proteínas. Cuando la concentración es elevada y se supera la capacidad de unión de las proteínas, una fracción mayor del esteroide permanece libre.

Los corticoides compiten entre ellos para unirse a los lugares de fijación de la transcortina. Por ejemplo, el cortisol y varios de sus análogos sintéticos tienen mayor afinidad por la transcortina que la aldosterona, con lo que un mayor porcentaje de ésta se encuentra en forma libre. Durante el embarazo o el tratamiento con estrógenos, los niveles de transcortina, cortisol plasmático total y cortisol libre se ven muy aumentados, desconociéndose hoy el significado fisiológico de estos cambios.

En cuanto a su metabolismo, la degradación de las hormonas esteroides implica la adición secuencial de átomos de oxígeno e hidrógeno, seguida de su conjugación para formar derivados solubles en agua. Primero se produce la reducción del doble enlace que hay entre los carbonos C4 y C5 de la molécula (fig. 1). Dicha reacción, que origina compuestos inactivos, tiene lugar tanto a nivel hepático como en tejidos extrahepáticos, mientras que la reducción posterior del grupo cetónico del carbono C3, dando lugar al derivado 3-hidroxilo (tetrahidrocortisol), sólo ocurre en el hígado. Finalmente, la mayoría de los anillos A reducidos son conjugados en el grupo 3-hidroxilo con sulfato o glucurónido mediante reacciones enzimáticas que tienen lugar en el hígado y, en menor grado, en el riñón. Los ésteres de sulfato o de glucurónido resultantes forman derivados solubles en agua, siendo estas las formas predominantemente excretadas por la orina. Ni la excreción biliar ni la fecal son cuantitativamente importantes en los seres humanos.

### Receptor de glucocorticoides

**Estructura.** Los efectos de los GC en los diferentes tejidos se producen a través de un único tipo de receptores específicos, los RG. Éstos actúan sobre diferentes genes produciendo cambios (estimulación o inhibición) en la síntesis de proteínas y en la respuesta tisular. Este proceso requiere tiempo, y los efectos de los GC no aparecen de inmediato sino al cabo de algunas horas.

Los RG se encuentran prácticamente en todo tipo de células con una densidad que varía entre 2.000 y 30.000 sitios de ligación por célula. El RG inactivo se localiza predominantemente en el citoplasma de las células diana y solamente después de unirse al esteroide se desplaza hacia el núcleo<sup>12,13</sup>. Los RG pertenecen a una superfamilia que incluye a los receptores citosólicos para otras hormonas esteroides, como la progesterona y los estrógenos, y a los receptores para hormonas tiroideas, como el ácido retinoico y la vitamina D<sub>3</sub><sup>14</sup>. Los RG tanto humanos como de diferentes especies animales han sido ya clonados. La clonación del ADN complementario (ADNc) y del gen del RG humano ha demostrado que existe un único gen codificador del RG, el cual da lugar a dos isoformas proteicas del receptor, una de 777

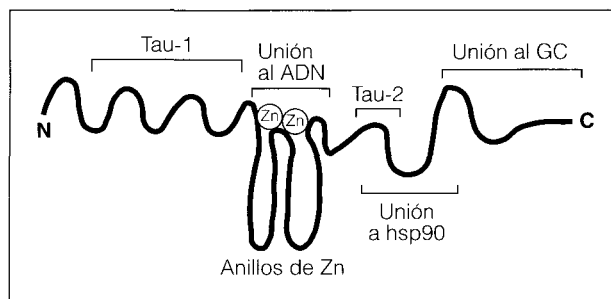


Fig. 2. Dominios del receptor de glucocorticoides (GC).

(RGh $\alpha$ ) y otra de 742 (RGh $\beta$ ) aminoácidos. Estas isoformas se originan mediante mecanismos de empalme diferencial. La isoforma alfa parece ser la más abundante y es la única que presenta unión al ligando<sup>15,16</sup>.

Mediante estudios de mutagénesis dirigida ha sido posible definir distintos dominios dentro de la estructura del RG (fig. 2)<sup>17</sup>. El dominio de unión al esteroide se localiza en el extremo carboxi terminal de la molécula. El dominio central, que constituye el de unión al ADN, está doblado sobre sí mismo dando lugar a la formación de dos dedos de cinc, cada uno de los cuales contiene una molécula de cinc unida a cuatro residuos de cisteína<sup>14</sup>. El dominio N-terminal de la molécula (Tau-1) está implicado en la transactivación transcripcional de genes una vez ha tenido lugar la unión al ADN del receptor activado. Asimismo, esta región puede estar involucrada en la unión a otros factores de transcripción<sup>18,19</sup>. En el RG humano hay, además, otro dominio de transactivación (Tau-2), adyacente al dominio de unión al GC, importante para la translocación del receptor hacia el núcleo.

En su estado inactivo, el RG se encuentra en el citoplasma unido a un complejo proteínico ( $\approx$  300 kD) que incluye entre otras dos subunidades de unas proteínas de 90 kD activadas por calor (hsp90)<sup>20</sup>. Las hsp90 parecen facilitar el plegamiento adecuado del RG en una conformación óptima para que pueda unirse al GC actuando, además, como una chaperona que impide el desplazamiento hacia el núcleo del RG no unido al GC. Cuando el GC se une al RG la hsp90 se disocia permitiendo, por tanto, el desplazamiento del complejo activado RG-GC al núcleo celular y su posterior unión al ADN (fig. 3)<sup>12</sup>.

**Regulación del receptor de glucocorticoides.** La expresión del RG puede ser regulada por diversos factores. Mediante estudios de fijación a radioligandos se ha observado que después de una exposición a esteroides se produce una regulación a la baja del RG<sup>21</sup>. En distintas líneas celulares se ha descrito que, a partir de las 3 h de exposición a dexametasona, se produce una reducción de los niveles de ARNm del RG<sup>22</sup>. Asimismo, Burnstein et al<sup>23</sup> han observado que el ADNc del RG humano contiene unas secuencias intragénicas, dentro del dominio de unión a la hormona, responsables de la regulación a la baja del ARNm del propio RG. Se desconoce, sin embargo, la importancia que en esta regula-

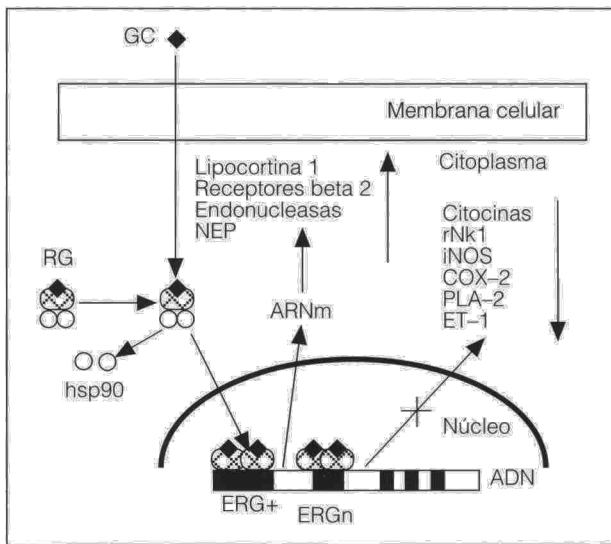
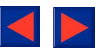


Fig. 3. Modelo del mecanismo de acción de los glucocorticoides (GC). El receptor de los glucocorticoides (RG) permanece inactivo en el citoplasma ligado a dos moléculas de hsp90. Los GC entran en la célula y se unen al RG provocando su activación y la translocación de todo el complejo al núcleo. Los RG se unen en forma dimerica al elemento de respuesta al GC (ERG) en la zona promotora de los genes diana. Los ERG positivos (ERG+) estimulan mientras que los ERG negativos (ERGN) inhiben la transcripción genética provocando un aumento o disminución de la síntesis de ARNm y de proteínas.

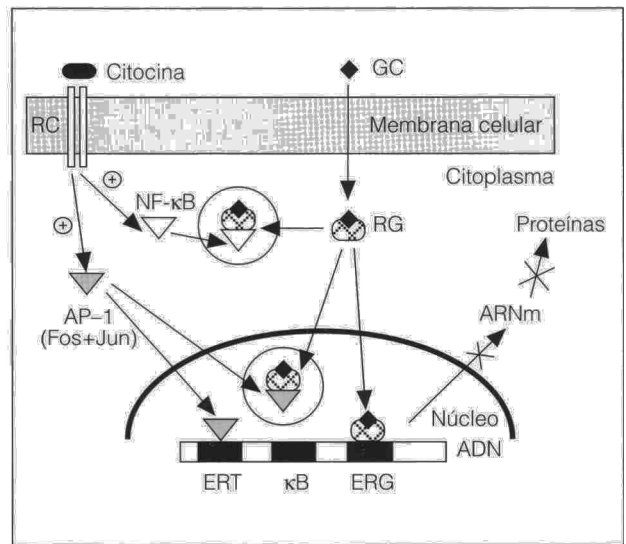


Fig. 4. Modelo de interacción entre los factores transcripcionales, proteína activadora 1 (AP-1) y factor nuclear kappa B (NF-kB), y el receptor de los glucocorticoides (RG). Esta interacción puede provocar una inhibición mutua, afectando tanto al efecto de las citocinas (inflamatorio) como al de los GC (antiinflamatorio). ERG: elemento de respuesta al glucocorticoide.

ción a la baja del receptor pueda tener el tratamiento prolongado con GC.

**Glucocorticoides y transcripción genética.** El complejo activo RG-GC regula la transcripción de determinados genes diana. Diversos estudios de biología molecular han demostrado que el número de genes por célula que responden a los GC es entre 10 y 100<sup>24</sup>. De todas formas, otros muchos genes están también regulados de una forma indirecta por los GC a través de una interacción entre RG y factores de transcripción, que regulan por sí mismos la expresión de estos genes.

Tras su activación, el RG forma un dímero y se une a unos lugares consensuados del ADN denominados elementos de respuesta a los GC (ERG), situados en la región 5' promotora de los genes diana (fig. 3). Esta interacción da lugar a la inducción o represión de dichos genes. Los ERG son secuencias palindrómicas de 15 pares de bases de las que existen dos tipos según produzcan activación o inhibición de la transcripción genética. Los primeros (ERG+) tienen una secuencia altamente conservada, mientras que los que determinan la represión de la transcripción genética, denominados ERG negativos (ERGN), tienen una secuencia más variable. Además de estas secuencias ERG simples, existen otro tipo de secuencias distintas a las anteriores llamadas ERG compuestas, que necesitan de la unión al ADN de determinados factores de transcripción, tales como el factor AP-1<sup>25</sup>. El número de ERG y su posición relativa respecto al inicio de transcripción del gen, así como la interacción con los factores de transcripción, determinan la magnitud con la que se transcribe el gen después de la administración de GC.

**Receptores de glucocorticoides y factores de transcripción.** En los últimos años se ha observado un mecanismo clave por el cual los GC ejercen su función antiinflamatoria mediante la capacidad de unión directa del RG a determinados factores de transcripción, tales como la *proteína activadora 1* (AP-1) y el *factor nuclear kappa B* (NF-kB). De hecho, muchas de las propiedades antiinflamatorias de los GC parecen producirse al inhibirse la transcripción genética mediante la unión del RG activo a las secuencias ERGN o a través de la interacción directa entre el RG y determinados factores de transcripción<sup>26</sup>.

La AP-1 es una proteína heterodímera de las oncoproteínas Fos y Jun, productos de los protooncogenes c-fos y c-jun, respectivamente (fig. 4). El NF-kB es también un heterodímero que, en su forma inactiva, se localiza en el citoplasma unido a una proteína inhibidora (I-kB). En respuesta a estímulos extracelulares, se induce la disociación de esta subunidad inhibidora, produciéndose la translocación de NF-kB al núcleo<sup>27</sup>. Existen estudios que demuestran que los ésteres de forbol y diversas citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-2 o el TNF- $\alpha$  inducen la activación de los factores de transcripción AP-1 y NF-kB, los cuales, tras ser activados, se unen a sus propias secuencias consensuadas en el ADN (ERT y kB, respectivamente) y activan la transcripción de una gran variedad de genes proinflamatorios<sup>28</sup>. Estudios recientes de biología molecular han puesto de manifiesto que los GC pueden inhibir los efectos de las citocinas mediante la interacción directa proteína-proteína entre el RG activo y los citados factores de transcripción. Esta interacción conlleva una represión mutua al ver impedida, tanto el RG activo como





el factor de transcripción, su unión a los respectivos elementos de respuesta del ADN (fig. 4)<sup>29-32</sup>.

Recientemente, también se ha observado una interacción directa entre el RG activo y la proteína de respuesta al AMPc (CREB: *cAMP-responsive element binding protein*) (fig. 5). La proteína CREB es el resultado de la activación de la vía del AMPc inducida por los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ <sup>33,34</sup>. Las interacciones entre el RG y los factores de transcripción han sido descritas tanto en las células leucocitarias como en las células del epitelio pulmonar humano. Si bien en un principio se creía que estas interacciones sólo ocurrían en el núcleo, recientemente se ha visto que también pueden producirse en el citoplasma<sup>31</sup>.

### Funciones y efectos farmacológicos de los glucocorticoides

#### Antiinflamatoria

Los GC son los fármacos más potentes y efectivos en la prevención y supresión de la inflamación ocasionada por estímulos de tipo mecánico, químico, infeccioso e inmunológico. Los GC inhiben diferentes aspectos de la inflamación al estimular o inhibir la transcripción de genes, y la expresión de mediadores, receptores, moléculas de adhesión y de citocinas.

**Citocinas.** El principal efecto antiinflamatorio de los GC se basa en la inhibición de la síntesis de numerosas citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , GM-CSF) y en múltiples células (macrófagos, monocitos, linfocitos, células epiteliales o endoteliales), ya sea inhibiendo la transcripción mediante la interacción del RG con ERG negativos, o evitando la traducción a proteínas al destruir el ARNm<sup>35,36</sup>. Los GC inhiben, además, el efecto de las citocinas en las células diana de diferentes formas. Por una parte, inhiben la síntesis de receptores de citocinas<sup>37</sup>. Por otra, algunas citocinas producen sus efectos celulares mediante la activación de factores transcripcionales como AP-1 (*c-fos* + *c-jun*) o NF- $\kappa$ B, cuyo efecto puede ser bloqueado por la interacción con el RG (fig. 3)<sup>30</sup>. Además, algunas citocinas pueden inducir la síntesis de la sintetasa del óxido nítrico cuya forma inducible (iNOS) es fuertemente inhibida por los GC<sup>38</sup>.

**Mediadores.** Se ha descrito que los GC estimulan la síntesis de lipocortina, la cual inhibiría el efecto de la fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) y, por tanto, la cascada del ácido araquidónico<sup>39</sup>. Actualmente se cree, no obstante, que el efecto de los GC sobre la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) se debe, sobre todo, a sus efectos directos sobre las enzimas responsables de su síntesis, como la inhibición de la transcripción del gen de la PLA<sub>2</sub> o de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)<sup>40,41</sup>. Se ha observado, además, que los GC también bloquean el efecto de la bradicinina al estimular su degradación por enzimas como la endopeptidasa neutra (NEP)<sup>42</sup>, así como el efecto del LTB<sub>4</sub> y PAF al bloquear la proteína AP-1 cuya acción es necesaria para la acción proinflamatoria de estos mediadores<sup>43</sup>.

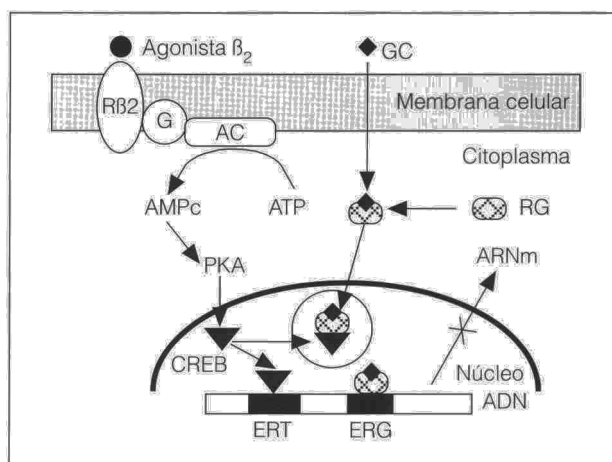


Fig. 5. Modelo de interacción entre la proteína de respuesta al AMPc (CREB) y el receptor de los glucocorticoides (RG). Las concentraciones elevadas de agonistas adrenérgicos beta-2 activan la CREB al aumentar los niveles de AMPc y proteína cinasa A. La CREB se unirá al elemento de respuesta del AMPc (ERC) de los genes diana. La CREB puede unirse a los RG provocando una inhibición tanto del efecto de los agonistas adrenérgicos beta-2 como de los GC.

**Receptores.** Se ha demostrado recientemente que los GC pueden estimular la transcripción de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  en el pulmón<sup>44</sup>, así como disminuir la de los receptores de la sustancia P (NK-1), cuyo número está aumentado en el asma bronquial<sup>45</sup>.

**Moléculas de adhesión leucocitaria.** Las moléculas de adhesión son necesarias para la migración de las células inflamatorias al lugar de la inflamación. Las citocinas estimulan la expresión genética de muchas de estas moléculas de adhesión y los GC pueden modificar esta expresión, inhibiendo la síntesis de citocinas o la expresión genética de moléculas de adhesión como la ICAM-1 o la ELAM-1<sup>46</sup>.

**Otras acciones.** La presencia de eosinófilos en la mucosa respiratoria es uno de los hallazgos histológicos más frecuentes en las enfermedades inflamatorias de la mucosa respiratoria como el asma bronquial, la rinitis alérgica o la poliposis nasosinusal. La supervivencia de los eosinófilos está controlada por citocinas como IL-5, GM-CSF, IL-8, o RANTES<sup>47</sup>. Los GC reducen la supervivencia de los eosinófilos al inhibir la síntesis de citocinas por otras células<sup>48</sup>, o al bloquear el efecto de las citocinas en los eosinófilos mediante la activación de endonucleasas y la inducción de apoptosis<sup>49,50</sup>. Los GC también inhiben la exudación de plasma en las zonas inflamadas, así como la secreción mucosa mediante un mecanismo de acción en el que parece intervenir la lipocortina I<sup>51-53</sup>.

#### Sobre el metabolismo de las proteínas, hidratos de carbono y lípidos

Aunque los mecanismos de acción no son totalmente conocidos, se sabe que los GC inhiben la utilización celular de glucosa al internalizar transportadores de glucosa dentro de la célula, aumentan la producción de gluco-



sa a partir de proteínas y glicerol, aumentando sus niveles en plasma, y favorecen la gluconeogénesis hepática al estimular la transcripción de enzimas responsables como el gen PEPCK<sup>54</sup>. Los GC facilitan, además, la redistribución de la grasa corporal (cuello de búfalo, cara de luna) debido, probablemente, a la respuesta de los adipocitos de ciertas zonas del cuerpo (trunciales) a los niveles elevados de insulina inducidos por la hiperglucemia. Los GC también aumentan los niveles de ácidos grasos libres al facilitar la lipólisis inducida por las hormonas del crecimiento y los agonistas adrenérgicos beta.

#### Otros efectos

Los GC aumentan el número de hematíes al inhibir su autodestrucción, y el de leucocitos polimorfonucleares al aumentar su liberación por la médula ósea y disminuir su eliminación. Finalmente, debemos tener en cuenta que muchos de los efectos antiinflamatorios de los GC se basan en la inhibición de las funciones leucocitarias<sup>55</sup>. Además de los linfocitos, los GC disminuyen el número de eosinófilos, monocitos y basófilos circulantes al inducir su apoptosis (muerte celular programada)<sup>56</sup>.

#### Efectos adversos de los glucocorticoides

El tratamiento prolongado con GC puede provocar numerosos efectos adversos como hipertensión arterial (HTA), osteoporosis o miopatía. La HTA por GC se debe, probablemente, a un aumento de receptores adrenérgicos en las paredes vasculares, a diferencia de la HTA por mineralocorticoides que es debida a un aumento del Na<sup>+</sup> en el plasma. Un efecto directo sobre la formación ósea (función de los osteoclastos), junto a la inhibición de la absorción intestinal de Ca<sup>++</sup> y al aumento de su eliminación urinaria, son los responsables de la osteoporosis y las fracturas óseas que aparecen como consecuencia del tratamiento prolongado con GC<sup>57</sup>. El exceso de GC provoca, además, la "miopatía corticoide", cuyo mecanismo de acción es todavía desconocido. Sobre el SNC, el tratamiento crónico con GC puede producir ansiedad, depresión o incluso psicosis, debido a una alteración de la excitabilidad neuronal<sup>58</sup>.

#### Resistencia a los glucocorticoides

Aunque la mayor parte de los pacientes asmáticos son sensibles al tratamiento con GC, una pequeña proporción pueden presentar diferentes grados de resistencia a los GC<sup>59</sup>. Esta resistencia se ha observado no sólo en el tratamiento corticoide de pacientes con asma bronquial, sino también en la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y en el rechazo a trasplantes. Actualmente, se considera que existen dos tipos de resistencia a los GC, la resistencia primaria familiar y la secundaria o adquirida<sup>26</sup>. La *resistencia primaria familiar* a los GC es rara, el mecanismo causal es desconocido, y parece haber un defecto de ligación del cortisol a los RG, cursando, por tanto, con niveles altos de cortisol y ACTH en el plasma<sup>60</sup>.

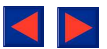
Cuando se conoce el mecanismo causal aparece la *resistencia secundaria o adquirida*, la cual se presenta a los efectos antiinflamatorios de los GC. La falta de respuesta al tratamiento con GC podría estar relacionada con problemas farmacocinéticos en la absorción o eliminación del GC<sup>61</sup>, en la afinidad de ligamiento del GC con el RG o en la translocación del RG al núcleo<sup>62-66</sup>, a la presencia de anticuerpos antilipocortina 1<sup>67</sup>, o a un déficit en el número de RG<sup>22</sup>. Varios estudios parecen demostrar, sin embargo, que la presencia aumentada de citocinas (inflamación) sería la causante de la resistencia secundaria a los GC<sup>56,64-66</sup>. En pacientes asmáticos resistentes a los GC se ha observado recientemente que existe un déficit en la unión del RG al ERG<sup>68</sup>. El hallazgo de que la unión del RG con el factor AP-1, pero no la unión con los factores CREB y NF-κB, esté alterada en pacientes asmáticos con resistencia a los GC hace pensar que el defecto podría reducirse al efecto inhibidor del AP-1 sobre los RG<sup>69</sup>. Esto explicaría el fenómeno por el que en estos pacientes resistentes se alteran los efectos antiinflamatorios de los GC pero no los metabólicos ni los homeostáticos. Otra hipótesis para explicar la resistencia a los GC establece que el problema podría residir en el dominio Tau-1 responsable de la unión del RG con el factor transcripcional AP-1.

Finalmente, el espectro diferente de resistencia adquirida a los GC podría tener como base alteraciones tan variadas como la regulación a la baja del número de RG, interacción aumentada del RG con el AP-1 estimulado en la inflamación crónica o con el CREB estimulado por el tratamiento del asma bronquial con dosis elevadas de agonistas adrenérgicos beta-2 inhalados<sup>70,71</sup>.

#### Importancia clínica de los glucocorticoides

Los GC son los fármacos más potentes y más efectivos empleados en el tratamiento y la prevención de la inflamación. El tratamiento con GC en forma de monodosis, aun a dosis elevadas, o inferior a una semana suelen cursar sin efectos adversos. Tratamientos más prolongados pueden provocar efectos adversos más o menos importantes, dependiendo de la dosis y del tiempo de administración (alteraciones hidroelectrolíticas, miopatía, osteoporosis y osteonecrosis, riesgo de úlcera péptica e infecciones, cambios de comportamiento, cataratas o alteraciones del crecimiento). Finalmente, el cese brusco de un tratamiento prolongado con GC está asociado a un alto riesgo de insuficiencia adrenal que puede ser fatal para el individuo al suprimirse el funcionamiento del eje HPA.

Los GC son considerados actualmente como el tratamiento de primera línea en enfermedades que cursan con inflamación crónica de la mucosa respiratoria tales como la EPOC, el asma bronquial<sup>72-74</sup>, la rinitis alérgica<sup>75,76</sup> o la poliposis nasosinusal<sup>72,77</sup>. Los efectos adversos producidos por el uso de GC sistémicos pueden ser eliminados o al menos reducidos mediante el uso de GC inhalados (beclometasona, budesonida, fluticasona, flunisolida o triamcinolona), o bien mejorando las propiedades farmacológicas de los GC (p. ej., aumentando la afinidad por el RG)<sup>10,78-80</sup>.



Una parte importante de la resistencia adquirida a los GC se debe al aumento de factores transcripcionales como el AP-1 en la inflamación (fig. 4). Por ello, futuros tratamientos dirigidos específicamente a bloquear el efecto de sus componentes (*c-fos*, *c-jun*) podrían también mejorar sensiblemente la eficacia de los GC.

Finalmente, los GC y los agonistas adrenérgicos beta-2 constituyen los dos tipos de fármacos más potentes y eficaces que existen para el tratamiento del asma bronquial, pero en los últimos años su interacción ha adquirido una importancia capital. Por una parte, dosis elevadas de agonistas adrenérgicos beta-2 aumentan los niveles de AMPc y, en consecuencia, del factor transcripcional CREB que puede interactuar con el RG, disminuir su unión al ADN y prevenir su efecto antiinflamatorio (fig. 5)<sup>34,71</sup>. Estos hallazgos podrían explicar el aumento de la morbilidad y la mortalidad que se ha detectado en pacientes asmáticos tratados con dosis elevadas de agonistas adrenérgicos beta-2<sup>81,82</sup>. Por otra parte, los CC incrementan el número de receptores adrenérgicos beta-2<sup>44,83</sup>. El tratamiento prolongado con GC podría pues provocar, además del efecto estimulador o inhibidor de la transcripción de genes, un efecto beneficioso indirecto en los pacientes asmáticos al aumentar la eficacia del uso esporádico o "a demanda" de los broncodilatadores adrenérgicos beta-2.

## BIBLIOGRAFÍA

- Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. Londres: Samuel Highley, 1855.
- Schleimer RP. Glucocorticosteroids. Their mechanisms of action and use in allergic diseases. En: Middleton E, Reed ChE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editores. Allergy. Principles and Practice, St Louis: Mosby, 1993; 893-925.
- Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. Bull Johns Hopkins Hosp 1932; 50: 137-195.
- Astwood EB, Raben MS, Payne RW. Chemistry of corticotrophin. Recent Prog Horm Res 1952; 7: 1-57.
- Harris GW. Neural control of the pituitary gland. Physiol Rev 1948; 28: 139-179.
- Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and  $\beta$ -endorphin. Science 1981; 213: 1.394-1.397.
- Hensch PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. Proc Staff Meet Mayo Clinic 1949; 24: 181-197.
- Schimmer P, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone: adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitor of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, editores. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Nueva York: McGraw-Hill 1996; 1.459-1.485.
- Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 39-45.
- Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1-26.
- Fuller R, Johnson M, Bye A. Fluticasone propionate: an update on preclinical and clinical experience. Resp Med 1995; 89 (Supl A): 3-18.
- Picard D, Yamamoto KR. Two signals mediate hormone-dependent nuclear localization of the glucocorticoid receptor. EMBO J 1987; 6: 3.333-3.340.
- Wikstrom AC, Bakke O, Okret S, Brönnegård M, Gustafsson JA. Intracellular localisation of the glucocorticoid receptor: evidence for cytoplasmic and nuclear localisation. Endocrinology 1987; 120: 1.232-1.242.
- Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science 1988; 247: 889-895.
- Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, Cerelli G, Oro A, Lebo R et al. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. Nature 1985; 318: 635-641.
- Encío JJ, Detera-Wadleigh SD. The genomic structure of the human glucocorticoid receptor. J Biol Chem 1991; 266: 7.182-7.188.
- Ciguère V, Hollenberg SM, Rosenfield MG, Evans RM. Functional domains of the human glucocorticoid receptor. Cell 1986; 46: 645-652.
- Hollenberg SM, Evans RM. Multiple and cooperative trans-activation domains of the human glucocorticoid receptor. Cell 1988; 55: 899-906.
- Dahlman-Wright K, Almlöf T, McEwan JJ, Gustafsson JA, Wright APH. Delineation of a small region within the major trans-activation domain of the human glucocorticoid receptor that mediates transactivation of gene expression. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 1.619-1.623.
- Rexin M, Busch W, Gehring U. Protein components of the nonactivated glucocorticoids receptor. J Biol Chem 1991; 266: 24.601-24.605.
- Cidlowski JA, Cidlowski NB. Regulation of glucocorticoid receptors by glucocorticoids in cultured HeLa S<sub>3</sub> cells. Endocrinology 1981; 109: 1.975-1.981.
- Rosewicz S, McDonald AR, Maddux BA, Goldfine ID, Miesfield RL, Logsdon CD. Mechanism of glucocorticoid receptor down-regulation by glucocorticoids. J Biol Chem 1988; 263: 2.581-2.584.
- Burnstein KL, Jewell CM, Sar M, Cidlowski JA. Intragenic sequences of the human glucocorticoid receptor complementary DNA mediate hormone-inducible receptor messenger RNA down-regulation through multiple mechanisms. Mol Endocrinol 1994; 8: 1.764-1.773.
- Baughman G, Harrigan MT, Campbell NF, Nurrish SJ, Bourgeois S. Genes newly identified as regulated by glucocorticoids in murine thymocytes. Mol Endocrinol 1991; 5: 637-644.
- Diamond MI, Miner JN, Yoshinaga SK, Yamamoto KR. Transcription factor interactions: selectors of positive or negative regulation from a single DNA element. Science 1990; 249: 1.266-1.272.
- Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK. Glucocorticoid resistance in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 5.125-5.142.
- Grimm SM, Baeurle PA. The inducible transcription factor NF- $\kappa$ B: structure-function relationship of its protein subunits. Biochem J 1993; 290: 297-308.
- Kishimoto T, Taga R, Akira S. Cytokine signal transduction. Cell 1994; 76: 253-262.
- Adcock IM, Brown CR, Shirasaki H, Barnes PJ. Effects of dexamethasone on cytokine and phorbol ester stimulated c-Fos and c-Jun DNA binding and gene expression in human lung. Eur Respir J 1994; 7: 2.117-2.123.
- Adcock IM, Brown CR, Gelder CM, Shirasaki H, Peters MJ, Barnes PJ. Effects of glucocorticoids on transcription factor activation in human peripheral blood mononuclear cells. Am J Physiol 1995; 268: C331-C338.
- Adcock IM, Barnes PJ. Actions of the glucocorticoid receptor on transcription factors within the cytoplasm. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: A195.
- Scheinman RI, Gualberto A, Jewell CM, Cidlowski JA, Baldwin AS Jr. Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF- $\kappa$ B by activated glucocorticoid receptors. Mol Cell Biol 1995; 15: 943-953.
- Imai F, Minger JN, Mitchell JA, Yamamoto KR, Granner DK. Glucocorticoid receptor-cAMP response element-binding protein interaction and the response of the phosphoenolpyruvate carboxylase gene to glucocorticoids. J Biol Chem 1993; 268: 5.353-5.356.
- Peters MJ, Adcock IM, Brown CR, Barnes PJ. Beta-adrenoceptor agonists interfere with glucocorticoid receptor DNA-binding in rat lung. Eur J Pharmacol (Mol Pharm) 1995; 289: 275-281.
- Guyre PM, Girard MT, Morganelli PM, Manginiello PD. Glucocorticoid effects on the production and action of immune cytokines. J Steroid Biochem 1988; 30: 89-93.
- Kern JA, Lamb RJ, Reed JL, Daniele RP, Nowell PL. Dexamethasone





- ne inhibition of interleukin-1-beta production by human monocytes. Post-transcriptional mechanisms. *J Clin Invest* 1988; 81: 237-244.
37. Grabstein K, Dower S, Gillis S, Urdal V, Larsen A. Expression of interleukin-2, interferon- $\gamma$ , and the IL-2 receptor by human peripheral blood lymphocytes. *J Immunol* 1986; 136: 4.503-4.508.
  38. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 10.043-10.049.
  39. Peers SH, Smillie F, Elderfield AJ, Flower RJ. Glucocorticoid-and-non-glucocorticoid induction of lipocortins (annexins) 1 and 2 in rat peritoneal leucocytes in vivo. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 66-72.
  40. Schalkwijk C, Vervoordeldonk M, Pfeilschifter J, Marki F, Van den Bosch H. Cytokine- and forskolin-induced synthesis of group II phospholipase A<sub>2</sub> and prostaglandin E<sub>2</sub> in rat mesangial cells is prevented by dexamethasone. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 180: 46-52.
  41. O'Banion MK, Winn VD, Young DA. cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4.888-4.892.
  42. Borson DB, Jew S, Gruenert DC. Glucocorticoids induce neutral endopeptidase in transformed human tracheal epithelial cells. *Am J Physiol* 1991; 260: L83-L89.
  43. Stankova J, Rola-Pleszczynski M. Leukotriene B<sub>4</sub> stimulates c-fos and c-jun gene transcription and AP-1 binding activity in human monocytes. *Biochem J* 1992; 282: 625-629.
  44. Mak JC, Nishikawa M, Barnes PJ. Glucocorticosteroids increase beta 2-adrenergic receptor transcription in human lung. *Am J Physiol* 1995; 268: L41-L46.
  45. Adcock IM, Peters M, Gelder C, Shirasaki H, Brown CR, Barnes PJ. Increased tachykinin receptor gene expression in asthmatic lung and its modulation by steroids. *J Mol Endocrinol* 1993; 11: 1-7.
  46. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9.991-9.995.
  47. Xaubet A, Mullol J, López E, Roca-Ferrer J, Rozman M, Carrión M et al. Comparison of the role of nasal polyp and normal nasal mucosal epithelial cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition of dexamethasone. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 307-317.
  48. Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, López E, Fernández JC, Picado C. Effects of topical steroids on cytokine release from human nasal epithelial cells in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A367.
  49. Owens GP, Hahn WE, Cohen JJ. Identification of mRNAs associated with programmed cell death in immature thymocytes. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 4.177-4.188.
  50. Wallen N, Kita H, Weiler D, Gleich GJ. Glucocorticoids inhibit cytokine-mediated eosinophil survival. *J Immunol* 1991; 147: 3.490-3.495.
  51. Carnuccio R, Di Rosa M, Guerrasio B, Iuvone T, Satebin L. Vasocortin: a novel glucocorticoid-induced anti-inflammatory protein. *Br J Pharmacol* 1987; 90: 443-445.
  52. Lundgren JD, Hirata F, Marom Z, Logun C, Steel L, Kaliner M et al. Dexamethasone inhibits respiratory glycoconjugate secretion from feline airways in vitro by the induction of lipocortin (lipomodulin) synthesis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 353-357.
  53. Shimura S, Sasaki T, Ikeda K, Yamauchi K, Sasaki H, Takishima T. Direct inhibitory action of glucocorticoids on glycoconjugate secretion from airway submucosal glands. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1.044-1.049.
  54. Pilkis SJ, Granner DK. Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Physiol* 1992; 54: 885-909.
  55. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1.351-1.362.
  56. Mullol J, Xaubet A, López E, Roca-Ferrer J, Fabra JM, Picado C. Effect of systemic and inhaled glucocorticoid on eosinophil survival induced by epithelial cells from inflammatory and non-inflammatory respiratory mucosa. *Thorax* 1995; 50: 270-274.
  57. Adachi JD, Bensen WG, Hodzman AB. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 22: 375-384.
  58. Mellon SH. Neurosteroids: biochemistry, modes of action, and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1.033-1.008.
  59. Schwartz HJ, Lowell FC, Melby JC. Steroid resistance in bronchial asthma. *Am J Int Med* 1968; 69: 493-499.
  60. Lamberts SW, Koper JW, De Jong FH. Familial and iatrogenic cortisol receptor resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 43: 385-388.
  61. Szefer S. Glucocorticoid therapy for asthma: clinical pharmacology. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 147-165.
  62. Corrigan CJ, Brown PH, Barnes NC, Szefer SJ, Tsai JJ, Frew AJ et al. Glucocorticoid resistance in chronic asthma. Glucocorticoid pharmacokinetics, glucocorticoid receptor characteristics, and inhibition of peripheral blood T cell proliferation by glucocorticoids in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1.016-1.025.
  63. Álvarez J, Surs W, Leung DY, Ikle D, Gelfand EW, Szefer SJ. Steroid-resistant asthma: immunologic and pharmacologic features. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 714-721.
  64. Sher ER, Leung DYM, Surs W, Kam JC, Zieg G, Kamada AK et al. Steroid-resistant asthma. Cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy. *J Clin Invest* 1994; 93: 33-39.
  65. Kam JC, Szefer SJ, Surs W, Sher FR, Leung DYM. Combination of IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid-receptor binding affinity and T cell response to glucocorticoid. *J Immunol* 1993; 151: 3.460-3.466.
  66. Spahn JD, Leung DYM, Surs W, Harbeck RJ, Nimmagadda S, Szefer SJ. Reduced glucocorticoid binding affinity in asthma is related to ongoing allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1.709-1.714.
  67. Chung KF, Podgorski MR, Goulding NJ, Godolphin JL, Sharland PR, O'Connor B et al. Circulating autoantibodies to recombinant lipocortin-1 in asthma. *Respir Med* 1991; 85: 121-124.
  68. Adcock IM, Lane SJ, Brown CR, Peters MJ, Lee TH, Barnes PJ. Differences in binding of glucocorticoid receptor to DNA in steroid-resistant asthma. *J Immunol* 1995; 154: 3.500-3.505.
  69. Adcock IM, Lane SJ, Brown CR, Lee TH, Barnes PJ. Abnormal glucocorticoid receptor-interaction in steroid-resistant asthma. *J Exp Med* 1995; 182: 1.951-1.958.
  70. Schüle R, Evans RM. Cross-coupling of signal transduction pathways: zinc finger meets leucine zipper. *Trends Genet* 1991; 7: 377-381.
  71. Adcock IM, Peters MJ, Brown CR, Stevens DA, Barnes PJ. High concentrations of beta-adrenergic agonists inhibit DNA binding of glucocorticoids in human lung in vitro. *Biochem Soc Trans* 1995; 23: 217.
  72. National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 83: 425-534.
  73. Goldstein RA, Paul WE, Metcalfe DD, Busse WW, Reece ER. Asthma. *Ann Intern Med* 1994; 121: 698-708.
  74. Serafin WE. Drugs used in the treatment of asthma. En: Harman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, editores. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. Nueva York: McGraw-Hill, 1996; 659-682.
  75. International Rhinitis Management Group. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy* 1994; 49 (Supl 19): 5-34.
  76. Lund VJ. Practical application of the international consensus on the management of rhinitis. *Clin Immunother* 1995; 4: 270-278.
  77. Position statement on nasal polyposis. *Rhinology* 1994; 32: 1.256.
  78. Lipworth BJ. Clinical pharmacology of corticosteroids in bronchial asthma. *Pharmacol Ther* 1993; 58: 173-209.
  79. Taburet AM, Schmit B. Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 396-418.
  80. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995; 332: 868-875.
  81. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DG, Li Q, Flannery EM et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1.391-1.396.
  82. Tattersfield AE, Barnes PJ.  $\beta_2$ -agonists and corticosteroids: new developments and controversies. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1.637-1.641.
  83. Davies AO, Lefkowitz RJ. Regulation of  $\beta$ -adrenergic receptors by steroid hormones. *Annu Rev Physiol* 1984; 46: 119-130.