

RESISTENCIA A LOS GLUCOCORTICOIDES EN EL PACIENTE ASMÁTICO

Dr. Jesús R. Salazar E.*

Dr. Maria de Lourdes Asbati B.**

Dr. José F. Barreto.***

Resumen

Los glucocorticoides (GC) son, actualmente, la terapia de primera línea para suprimir la respuesta inflamatoria en el paciente asmático, siendo definida como una enfermedad que responde efectivamente a los Gc. Sin embargo, un pequeño grupo de pacientes asmáticos fracasan en la respuesta a la terapia con Gc, inclusive utilizados a elevadas dosis, por lo que son denominados resistente a los esteroides (RE). Con esta revisión, se trata de vislumbrar los avances más recientes con respecto al mecanismo molecular y celular, diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Palabras clave

Asma, Glucocorticoides, Resistencia a los esteroides.

Abstract

Glucocorticoids have now become first-line therapy in asthmatic patient, it is regarded as a steroid responsive disease. Nevertheless, a few patient who have the clinical features of asthma appear to respond poorly to these drugs, while others need unacceptably high doses to maintain control of the diseases. Those patients have been label as having Steroids-Resistant Asthma (SRA). This review will address the currently available information that explain the mechanisms molecular and celular, the diagnostic and the alternative therapies of steroid-resistant asthma.

Key words

Asthma, Glucocorticoids, Steroid-resistance.

* Residente de Cirugia. Hospital Privado Centro Médico Caracas

** Residente de Medicina Interna. Hospital Pérez de León

*** Médico Pediatra. Hospital Privado Centro Médico de Caracas

Introducción

El asma bronquial es un problema de salud tanto en niños como en adultos a nivel mundial, con una alta y creciente prevalencia reflejado en un aumento de la morbi-mortalidad (1). La prevalencia actual es del 5-12 % en los países industrializados (3, 4). A nivel mundial la tasa global es de 130 millones de personas con asma. En los E.E.U.U hasta 25 millones de personas padecen de asma (5). La tasa de mortalidad por asma en países del occidente es de 1 a 5 por 100.000, con un promedio de 60.000 muertes anuales (1). En Venezuela, según datos del M.S.A.S, para 1990 señala una incidencia de 1130 casos de asma por 100.000 habitantes, representando la octava causa de morbilidad. La prevalencia no ha sido establecida con precisión, pero es similar a la de los países industrializados. Las cifras de mortalidad en Venezuela se han mantenido estables.

El aumento de la morbilidad en general, a pesar del significativo avance en el entendimiento de la fisiopatología del asma y de la habilidad de prescribir antiastmáticos efectivos, representa realmente un problema, reflejado en el aumento del uso de los servicios médicos, aumento del número de admisiones en hospitales, ausentismo laboral, escolar y gastos en medicación.

El asma bronquial es una afección inflamatoria crónica de las vías aéreas. Las vías aéreas crónicamente inflamadas responden de manera exagerada cuando son expuestas a diversos estímulos o factores desencadenantes, provocando obstrucción bronquial y limitación al flujo de aire. El asma bronquial es mejor descrita como un síndrome que como una enfermedad específica, pudiendo ser resumida en tres aspectos básicos: obstrucción bronquial reversible, inflamación e hiperreactividad bronquial.

En la práctica clínica la inflamación crónica presente en las vías aéreas de los pacientes asmáticos, responde efectivamente a glucocorticoides, a diferencia de aquellos pacientes con limitaciones de las vías respiratorias por otras causas, como por el uso de cigarrillo.

Los GC son la terapia más potente y efectiva en caso de asma severa, por sus propiedades anti-inflamatorias (9, 10). Hay marcadas evidencias de la efectividad de los esteroides en los asmáticos, la mayoría de los pacientes responden efectivamente a una semana de tratamiento con GC orales. Estos pacientes son denominados sensible a los esteroides (SE) (11). Sin embargo, existe un pequeño grupo de pacientes asmáticos que responde pobremente a los esteroides o necesitan elevadas dosis de los mismos para controlar la enfermedad. Estos últimos son identificados como resistente a los esteroides (RE) (9, 12, 13). Esta resistencia a los glucocorticoides incluso puede verse en otras enfermedades inflamatorias e inmunes, incluyendo artritis reumatoidea, rechazo a trasplante y SIDA (10).

La RE fue primeramente descrita por Schwartz y colaboradores en el año 1968. Estos investigadores reportaron 6 pacientes asmáticos que requerían elevadas dosis de prednisona y, sin embargo, continuaban con evidencia clínica de enfermedad (11, 12, 13). No hay cifras estadísticas definitivas que reporten la prevalencia de RE, pero se estima que es menor del 10%.

Representa un reto para la medicina identificar a los pacientes asmáticos RE, ya que en vista de la persistencia de la clínica se convierten en los pacientes asmáticos de más difícil manejo, y que para poder ser controlados son expuestos a elevadas dosis de esteroides por tiempo prolongado originando significativos efectos adversos, dependientes de las altas dosis y la acumulación de los GC a través de los meses y, peor aún,

centro médico

Dr. Jesús R. Salazar E. • Dra. Maria de Lourdes Asbati B. • Dr. José F. Barreto

ABREVIATURAS USADAS

- GC : Glucocorticoides
RE : Resistente a esteroides
SE : Sensible a esteroides
RG : Receptor para glucocorticoides
AP -1 : Proteína activadora 1
NF- κ B : Factor nuclear kappa beta
ERG : Elementos de respuesta a glucocorticoides
ERGN : Elementos de respuesta a GC negativo.
GC-R G : Complejo glucocorticoide-receptor
IL : In terleukina
FNT : Factor de necrosis tumoral
GM-CS F: Factor estimulante de colonias de macrófagos
RANTES: Regulador de la expresión y secreción normal de células T
ON : oxido nítrico
ONS : Oxido nítrico sintetasa
FL-A2 : Fosfolipasa A 2
LTB4 : Leucotrieno B 4
FAP : Factor activador de plaquetas
SLPI : Proteasa inhibitoria de secreción de leucocitos
IL-RI y II : Receptor para la interleukina 1
ICAM-1 : Moléculas de adhesión intercelular
VCAM-1 : Molécula de adhesión vascular
EBPOC : Enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica
VEF₁: Volumen espiratorio forzado en el 1° seg

con pocos efectos terapéuticos (14, 15, 17). Estos pacientes requieren terapias alternativas que generalmente son empleadas en enfermedades autoinmunes, las más comunmente utilizadas son el metrotexate, ciclosporina, inmunoglobulinas intravenosas, sales de oro, entre otras (12).

La RE no es explicado por problemas de farmacocinética a nivel de absorción o eliminación de los esteroides, como inicialmente fue descrito por Schwartz y colaboradores, probablemente la alteración sea a nivel celular (11, 12, 13, 14).

El conocimiento del mecanismo celular y molecular de acción de los GC en los pacientes SE, ha facilitado el entendimiento de los pacientes RE. Sin embargo, algunos puntos todavía no han sido bien dilucidados, son aún hipotéticos. Este es el

propósito de esta revisión, enfocar los avances mas relevantes y recientes sobre los efectos de los GC en los SE, y en esa misma medida conocer más ampliamente la patogénesis, diagnóstico y manejo de los pacientes asmáticos resistentes a esteroides.

Definición

El primer intento para definir más objetivamente a los pacientes RE fue basado en la exposición de los mismos a un curso de 14 días de terapia con prednisolona vía oral a una dosis de 40 mg diarios. Los pacientes que mostraban mejorías de > 30% del VEF₁ en comparación con el VEF₁ base, fueron considerados SE; así mismo, aquellos que mostraban mejoría de < del 15% fueron clasificados como RE (11, 15, 24, 25). Un punto intermedio eran aquellos pacientes que obtenían mejoría entre el 15 y 30% del VEF₁, siendo conocidos como pacientes con relativa resistencia a los esteroides (31). Todos estos pacientes mostraban marcada mejoría del VEF₁ al ser expuestos a los β_2 -agonistas, indicando con esto que en ambos casos la obstrucción de la vía aérea era potencialmente reversible. Además, se observó que el 90% de los pacientes con asma severa en quienes se utilizaban elevadas dosis de esteroides mejoraban el VEF₁ ante de los 10 días de terapia (11, 15, 24, 25).

Tipos de resistencia

Tipo I: Relativa resistencia a esteroides. A este tipo pertenece el 90% de los pacientes RE. Es un desorden adquirido. Limitado a los linfocitos T. Se caracteriza por ser reversible y se cree es debido a una disminución en la afinidad del GC por su receptor y está relacionado con efectos adversos inducidos por esteroides (5). Es aquel paciente asmático quien ha tomado adecuadas dosis de esteroides orales o inhalados, ha sido removido de la continua exposición a agentes inductores, no tiene rinitis, reflujo gastro esofágico o apnea durante el sueño, no toma excesivas dosis de β_2 -agonistas, tiene por lo menos 6 meses de adecuado manejo del problema y puede ser controlado solo con altas dosis de CGC (24). (Tabla 1)

Tipo II: Absoluta resistencia a esteroides. A este grupo pertenecen el resto de los pacientes RE. Es un defecto primario. Se cree que es debido a una disminución en el número de receptores para GC. No es limitado a las células T. Es de carácter irreversible. No está asociado a efectos adversos producidos por esteroides (5). Es aquel paciente con las mismas características del tipo I y que no responde a GC (24). (Tabla 1)

Mecanismo de acción de los glucocorticoides en la inflamación de la vía aérea.

Los glucocorticoides ejercen su efecto al atravesar por difusión la membrana plasmática y unirse a un receptor para glucocorticoides (RG) que se encuentra libre en el citoplasma de la célula blanco. Esta interacción activa el receptor para GC. En estado inactivo, el receptor para glucocorticoides se encuentra unido a un complejo de proteínas de + 6 - 300 Kd que incluyen dos moléculas de 90 Kd hsp (heat shock protein) y una de 59 Kd (immunophilin protein) y otras proteínas inhibitoras. Este complejo de glucocorticoides con su receptor es trasladado al núcleo celular, donde se une a secuencias específicas del DNA denominadas elementos de respuesta a

centro médico

Resistencia a los glucocorticoides en el paciente asmático

Tabla 1. Características de Laboratorio y clínicas en pacientes asmáticos resistentes a esteroides

Características	Tipo I	Tipo II
Efecto secundario de GC	Si	No
Cortisol en am.*	Suprimido	No
Afinidad del GC a su receptor	Disminuida	Normal
Número GR	Alto	Bajo
Reversibilidad de defectos de GR	Si	No

*Bajo el uso de elevadas dosis de esteroides sistémicos

glucocorticoides (ERG), induciendo o reprimiendo la transcripción de genes de ciertos productos proteicos implicados en la inflamación. Ej. citoquinas (2) (fig. 1). (8, 9, 11, 13, 16, 17, 18). El número de genes por célula que son regulados por los glucocorticoides es estimado entre 10 y 100 aproximadamente (9, 11). (Tabla 2)

Factores de transcripción

Existen muchos genes que son indirectamente regulados por la interacción de los GC con factores de transcripción, como son la proteína activadora 1 (AP-1) y el factor nuclear Kappa Beta (NF-k β). Algunas citoquinas al unirse a receptores ubicados en la membrana plasmática de las células involucradas en la inflamación de la vía aérea, producen la activación de los factores de transcripción antes mencionados,

estos son traslocados al núcleo uniéndose a secuencias específicas del DNA, produciendo la inducción de genes de algunas proteínas involucradas en la inflamación como citoquinas y enzimas, entre otras. Los glucocorticoides pueden bloquear indirectamente la acción pro-inflamatoria de estas citoquinas por oposición a los efectos mediadores a través de la unión a la AP-1 y al NF-k β evitando que estos se unan al DNA. Otro mecanismo por medio del cual los GC pueden oponerse al efecto mediador del NF-k β , es que este factor se encuentra normalmente en su forma inactiva unida a una proteína llamada Inhibidor de NF-k β , y el GC estimula la síntesis de esta proteína (fig. 1) (8, 9, 11, 13, 16, 17, 18).

En contraposición la unión del GC a la AP-1 y a otros factores de transcripción disminuye el número de complejos glucocorticoides-receptor (GC-RG) disponible para unirse al ERG, lo cual se piensa que es uno de los mecanismos de RE (fig. 2).

Tabla 2. Efecto de los glucocorticoides en la transcripción de genes relevantes en el asma

Estimulación	Represión
Lipocortina - 1	Citoquinas (IL-1 hasta IL-6, IL-8, IL-11 hasta IL-13)
Receptores β_2 -adrenérgicos	TNF- α , GM-CSF, MIP α , RANTES)
Endonucleasas	Fosfolipasa A2
Proteínas inhibitorias de secreción de leucocitos	Ciclo-oxigenasa
Factor inhibidor de Macrófagos	Oxido Nítrico Sintetasa
	Endotelina-1
	Moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1)
	Receptores NK1

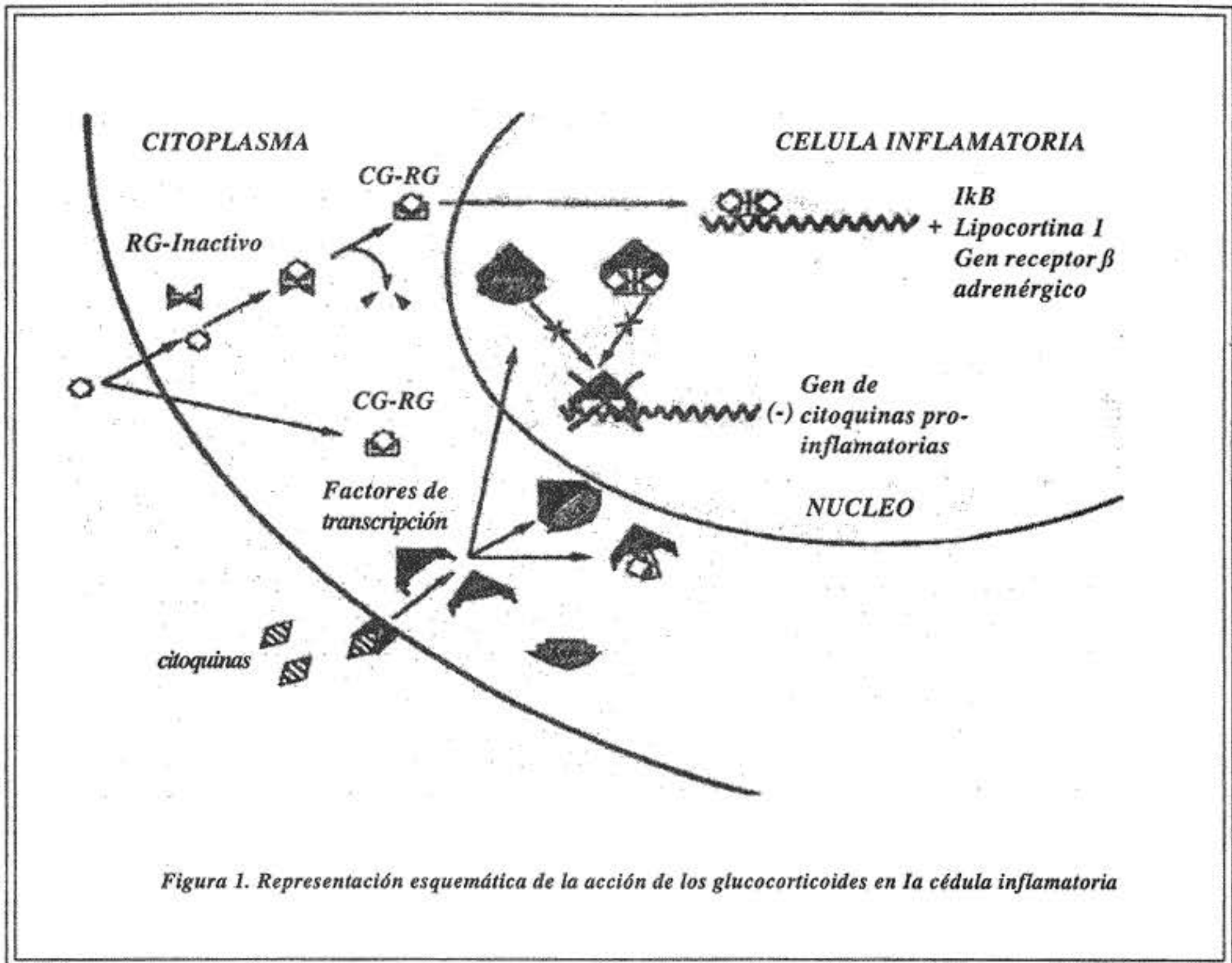


Figura 1. Representación esquemática de la acción de los glucocorticoides en la célula inflamatoria

Efecto de la terapia con glucocorticoides en asma

Numerosos estudios demuestran la eficacia de los CC en el control de los síntomas del asma, en el mejoramiento de la función pulmonar y el más importante es la reducción de la hiperreactividad bronquial. Pero actualmente los mecanismos por los cuales los glucocorticoides reducen la respuesta inflamatoria no está bien dilucidado. Se tratara de resumir algunas de las acciones de los glucocorticoides en el asma. (Tabla 2)

Citoquinas

Las citoquinas abarcan particular relevancia como mediadores en la inflamación de las vías aéreas del paciente asmático. Los glucocorticoides, bien sea por acción directa a través de su unión al receptor o por acción indirecta mediada por su unión a los factores de transcripción (AP-1 y NF-κβ) producen la inhibición de la inducción de ciertos genes para citoquinas. La inhibición de la síntesis de IL-1 y del Factor de necrosis tumoral (FNT), decrecen la adhesión endotelial de los leucocitos. La inhibición de la expresión de la IL-4, IL-5 e IL-6 disminuyen la producción de IgE y la respuesta celular de fenotipo TH₂. Los GC no solo

disminuyen la producción de eosinófilos por acción sobre la médula ósea, sino que a través de la inhibición de la expresión de la IL-3, IL-5 y el factor estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF), también pueden decrecer el número y la función de los eosinófilos (8, 9, 13, 16, 17, 18).

Quimioquinas como RANTES y otra infinidad de éstas son potentes agentes quimiotácticos de eosinófilos, los cuales también son regulados de forma negativa por los glucocorticoides (17).

Enzimas

Las citoquinas inducen la síntesis de la óxido nítrico sintetasa (ONS), resultando en un incremento de la producción de óxido nítrico (NO), el cual aumenta el flujo sanguíneo en la vía aérea, la exudación de plasma y además aumenta la proliferación de linfocitos T. La forma activa e inducible del óxido nítrico (iNOS) es inhibida por los GC, probablemente mediada a través de su unión al factor de transcripción NF-κβ. Los GC también actúan inhibiendo la síntesis de otros mediadores de la inflamación, como son la ciclooxigenasa, la fosfolipasa A₂ (PLA₂), la endotelina 1 y además modula la expresión de la 5-lipooxigenasa y el efecto del LTB₄ y el factor activador de plaquetas (PAF). (13).

centro médico

Resistencia a los glucocorticoides en el paciente asmático

Proteínas inhibitorias

Los GC no solo actúan inhibiendo factores implicados en la inflamación, sino que también incrementan la síntesis de proteínas anti-inflamatorias, tales como la lipocortina-1, la cual inhibe el efecto de la PLA2, reduciendo así la producción de mediadores lipídicos de la inflamación como son leucotrienos, prostaglandinas y PAF. Otra proteína incrementada es la Proteasa inhibitoria de secreción de leucocitos (SLPI) y el factor inhibidor de migración de macrófagos (16).

Receptores

Los GC disminuyen o incrementan la transcripción de genes para ciertos receptores. Los esteroides incrementan la expresión de receptores adrenérgicos β_2 por aumento de su velocidad de transcripción. El receptor NK media los efectos inflamatorios de la sustancia P, los esteroides a través de la interacción con la AP-1 inhiben la expresión de estos receptores a nivel del DNA.

Los GC incrementan la expresión de un receptor llamado IL-RII, el cual no tiene función asignada, por lo que la IL-1 se une al mismo reduciendo la viabilidad de la misma para los receptores IL-IR, que es el que media el efecto inflamatorio de la IL-1 (13, 16).

Moléculas de adhesión

La molécula de adhesión intercelular - 1 (ICAM-1) y la

molécula de adhesión vascular -1 (VCAM-1) juegan un papel importante en el tráfico de células inflamatorias al sitio de la inflamación. La expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales depende de la estimulación directa a nivel de los genes de transcripción por la NF- κ B como también indirectamente por las citoquinas, p. ej la IL-1 y TNF. Los esteroides, bien sea por efecto directo o indirecto, tiene un efecto inhibitorio sobre éstas (13, 16).

Fisiopatología de la resistencia a glucocorticoides en asma

Mecanismo molecular

El mecanismo por el cual existe una resistencia a los esteroides aún no está precisado. Investigaciones previas han demostrado que no existe defecto en la unión del GC a su receptor en los monocitos y linfocitos de estos pacientes, y tampoco defecto en la transcripción a nivel del núcleo mediada por el glucocorticoide unido a su receptor. Estudios mutacionales demostraron que no existen anomalías en la estructura del receptor para glucocorticoide, en contraste con los pacientes con resistencia familiar a los GC, quienes pueden tener defecto tanto en la unión del GC con el receptor, como anomalías moleculares del receptor. En los pacientes asmáticos con RE no existen anticuerpos antilipocortina 1 como los descritos en la resistencia a esteroides en la artritis. Recientes estudios han demostrado una reducción en el número de receptores

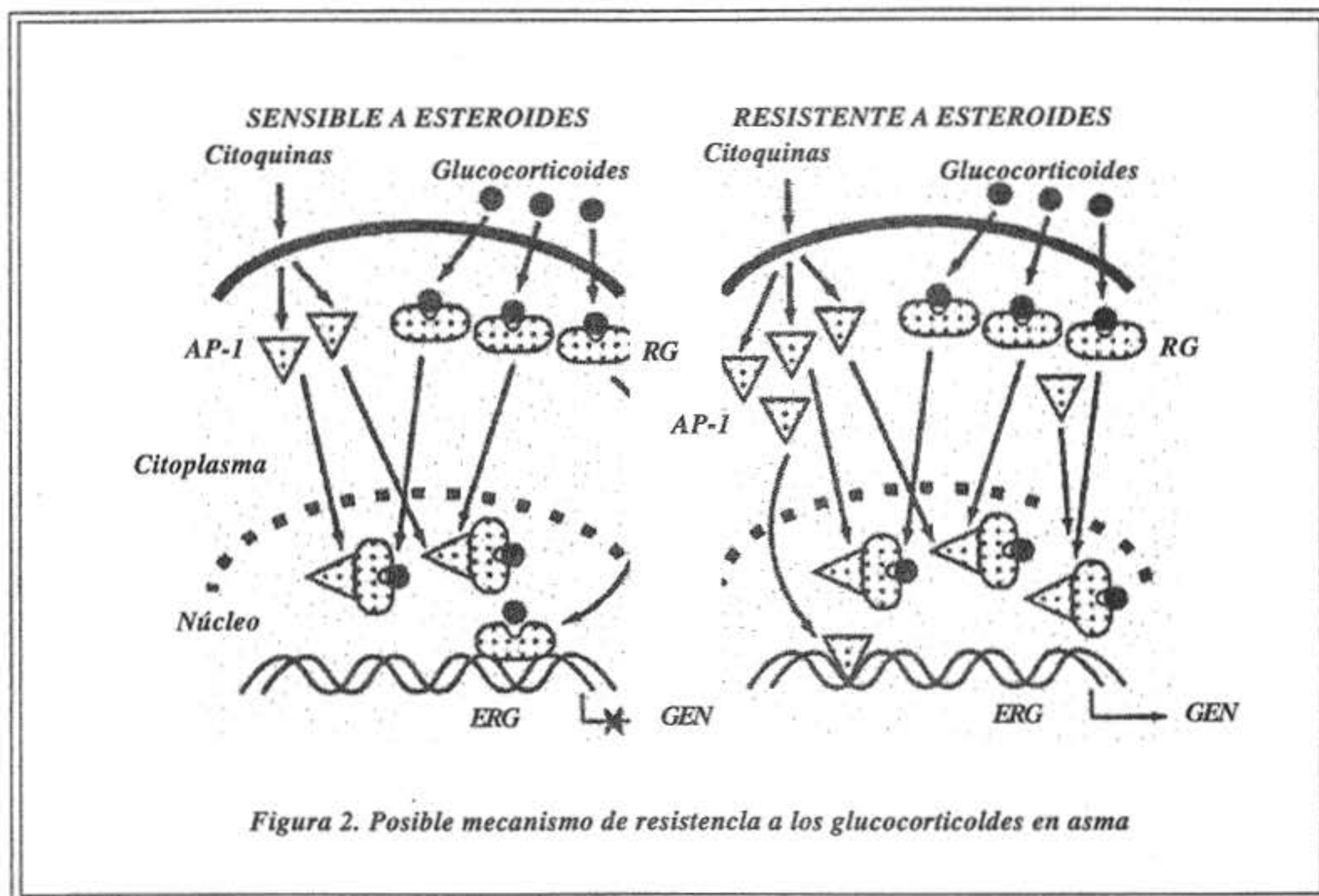


Figura 2. Posible mecanismo de resistencia a los glucocorticoides en asma

centro médico

Dr. Jesús R. Salazar E. • Dra. María de Lourdes Asbati B. • Dr. José F. Barreto

disponibles para su unión con el DNA en los pacientes con RE en comparación con los pacientes SE, y esto se debe a que en las células de los pacientes con RE se evidencia un incremento en la activación de la AP-1 por encima de la basal y como resultado de ello se origina una disminución en los receptores disponibles para unirse al DNA o a otros factores de transcripción (9, 11) (fig.2).

el número de receptores pero no se modificó la afinidad y esta anomalía no es exclusiva de los linfocitos T. Sin embargo, está claro que la inducción con citoquinas contribuye a la génesis de la resistencia a esteroides en las células T. Existe un estudio en el cual se toman células broncoalveolares obtenidas por lavado bronquial de pacientes asmáticos RE y SE con igual severidad de la enfermedad, y se demostró un

Tabla 3. Condiciones que pueden mimetizar resistencia a esteroides en asma

<i>Condiciones Pediátricas</i>	<i>Condiciones Adultos</i>
<i>Aspiración de cuerpo extraño</i>	<i>Disfunción de las cuerdas vocales</i>
<i>Fibrosis quística</i>	<i>EBPOC</i>
<i>Bronquiolitis</i>	<i>Bronquitis crónica</i>
<i>Enf. Intercial del pulmón</i>	<i>Enfisema</i>
<i>Bronquiectasis</i>	<i>Insuficiencia Cardíaca congestiva</i>
<i>Traqueomalacia</i>	<i>Tuberculosis</i>
<i>Deficiencia de alfa-1-antitripsina</i>	<i>Displasia broncopulmonar</i>
<i>Tuberculosis</i>	<i>Sinusitis</i>
<i>Disfunción de las cuerdas vocales</i>	

La disminución de la expresión (downregulation) de los receptores para glucocorticoides, después de la exposición de las células de la vía aérea y de las células epiteliales del pulmón de individuos normales a altas dosis de esteroides ha sido demostrada in vitro pero no in vivo.

Otra posibilidad que puede explicar la neutralización de los efectos antiinflamatorios de los esteroides, es que la exposición a altas dosis de β_2 -agonistas aumentan la expresión del factor CREB (Factor de transcripción) y ésta, al igual que el mecanismo de la AP-1, disminuye el número de GR disponibles para su unión al EGR (9,13, 28).

Defecto en los linfocitos T

El incremento de la resistencia puede también ser el resultado de la estimulación de las citoquinas sobre la función del receptor de GC, porque un aumento en la concentración de la IL-2 y IL-4 reduce la afinidad de GC a su receptor en los linfocitos T in vitro. En un estudio detallado de la unión de los GC a su receptor en células mononucleares de la sangre periférica de pacientes asmáticos con RE y SE, fueron observadas dos distintas anomalías: 15 de 17 pacientes con RE en asma demostraron una significativa disminución en la afinidad del GC al receptor comparándolo con la afinidad del GC a receptor de los pacientes asmáticos SE. Esta anomalía antes descrita fue sólo observada en los linfocitos T. Cultivando estas células T de pacientes con RE por 48 horas, esta afinidad vuelve a la normalidad, pero al exponer este cultivo a altas dosis de IL-2 y IL-4 la afinidad antes descrita vuelve a disminuir.

Los otros dos pacientes con RE presentaron disminución en

aumento en la expresión de RNA, de la IL-2 y IL-4 de las células de pacientes RE comparado con los pacientes asmáticos SE (9, 11, 13, 15, 21, 25, 26, 27, 28).

Evaluación del paciente con resistencia a los glucocorticoides

Para establecer un diagnóstico clínico de RE, es necesario investigar una serie de factores que pueden afectar una buena respuesta a los GC.

Establecer el diagnóstico de asma

El EBPOC, episodios de estridor laríngeo o disfunción de las cuerdas vocales, traqueomalacia, hiperventilación en pacientes con pánico y una variedad de lesiones endotraqueales, pueden ser confundidos con asma. Pacientes con estas enfermedades muchas veces adquieren el diagnóstico de asma a temprana edad (22, 24, 31), este diagnóstico nunca es cuestionado. Una buena historia con estas patologías en mente y un record diario de flujo pico con uso de broncodilatador por una semana, usualmente establece el diagnóstico, y si, además, existe la posibilidad del uso de broncoscopia y toma de biopsia, el diagnóstico de asma es más certero (Tabla 3) (11).

Asegurarse de que una adecuada dosis de esteroides alcance a la vía aérea

Existen diversos factores que pueden ayudar para que la dosis, ya sea de esteroides inhalados u orales, no sea la adecuada en la vía aérea. Primero, hay que asegurarse que la dosis

centro médico

Resistencia a los glucocorticoides en el paciente asmático

prescrita es la adecuada y no esté por debajo. Segundo, asegurarse que el tratamiento está siendo cumplido a cabalidad como ha sido prescrito. Tercero, si se está utilizando esteroides inhalados es importante conocer si el paciente hace buen uso del inhalador (24, 31).

Además de los factores inherentes al paciente y al médico, existen anomalías farmacocinéticas como: pobre absorción intestinal, disminución en la conversión enzimática de los esteroides y rápida eliminación, que pueden contribuir a inadecuados niveles de esteroides tisulares. La interacción con drogas anti-convulsivantes (como la fenitoina, fenobarbital y carbamazepina) pueden acelerar el metabolismo de los esteroides. Drogas como los macrólidos y anticonceptivos orales pueden disminuir la eliminación e incrementar el riesgo de efectos adversos asociados a esteroides. Aproximadamente el 25 % de pacientes con pobre control del asma con esteroides tienen una anomalía farmacocinética identificable, caracterizada por disminución en la absorción o clearance acelerado. En pacientes con pobre absorción demostrada, hay que asegurar de que no existe interacción con antiácidos o colestiramina (11, 31) (Tabla 4).

Exposición a agentes inductores

Es importante conocer los alérgenos a los cuales el paciente está sensibilizado. Generalmente los pacientes con asma alérgica severa encuentran sus alérgenos en su casa o trabajo, haciendo que la continua exposición a estos resulte en que el paciente presente una pobre respuesta a la terapia con GC. En caso de sensibilidad ocupacional la historia es extremadamente importante y una visita al lugar de trabajo puede ser necesaria. Si la alergia es en su casa, las proteínas contenidas en el excremento del ácaro son muy alérgicas. El uso de cobertores para colchón y almohada, lavar la ropa de cama una vez por semana con agua caliente, disminuir la humedad de la habitación, evitar contacto con mascotas, retirar pinturas, peluches, alfombras, etc. son algunos de los métodos más efectivos para disminuir la exposición al alérgeno (24, 31).

Factores agravantes

Es importante reconocer factores agravantes, como son la apnea del sueño, el reflujo gastroesofágico y rinitis alérgica. La detección de éstos y su tratamiento puede mejorar el asma (11, 24, 30). Algunas drogas pueden desencadenar asma en algunos pacientes, como son la aspirina y los β_2 bloqueantes, que al omitirlas mejora. El uso regular de β_2 -agonistas en altas dosis incrementa la severidad del asma y la resistencia a los GC, por un mecanismo ya explicado (11, 24, 31).

Tratamiento continuo por 6 meses

El tratamiento de la enfermedad severa por un mínimo de 6 meses, tomando en cuenta los factores antes expuestos y la toma de acción temprana ante las exacerbaciones, es otro factor a tomar en cuenta.

Tabla 4. Interacciones más frecuentes con glucocorticoides

↑ el metabolismo

Difenilhidantoína

Fenorbital

Carbamazepina

↓ la eliminación

Macrólidos

Anticonceptivos orales

Referencias bibliográficas

1. Sears, M. R. Descriptive epidemiology of Asthma. *Lancet*. 1997; 350:14.
2. Burr, M. L. Is Asthma increasing?. *J Epidemiology Community Health*. 1987; 41:185-189.
3. Toelle, B. G. et al. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 633-637.
4. Lee, D. A. et al. Prevalence and spectrum of asthma. *Br. Med. J.* 1983; 286:1256-1258.
5. Donald, Y. M.; Leung, M. D.; Stanley, S. Steroid-Resistant Asthma. 1995; 13 (2): 1-6. (<http://www.njc.org/MSU/13n2MSU-StRe-Asthma.html>)
6. Anuarios de Epidemiología y Estadística Vital del M.S.A.S. Situación de morbilidad en Venezuela en 1990.
7. American Thoracic Society. Committee on Diagnostic Standards for non tuberculosis Respiratory Diseases. Chronic Bronchitis, Asthma and Pulmonary Emphysema Definitions and Classification. *Am Rev Respir Dis.* 1962; 84:762.
8. Baraniuk, J. N. Molecular actions of glucocorticoids: An introduction. *J Allergy Clin. Immunology.* 1996; 97:1414.
9. Adcock, M. Steroid Resistance in asthma. *Molecular Mechanisms. Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1996; 154:S58-61.
10. Perdensen S. Can steroids cause asthma to remit. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153:531-2.
11. Nimmagadda, Sai R.; Spahn, J. D; Leung, Md, et al. Steroid Resistant Asthma: Evaluation and management. *Annals of Allergy and Immunology.* 1996; 77: 345-56.
12. Schwartz, H. J.; Lowell, F. C.; Melby, J. C. Steroid-resistance in bronchial asthma. *Ann Intern Med* 1968; 69:493-9.
13. Barnes, Peter J. Molecular Mechanisms of steroid action in asthma. *J Allergy Clin. Immunology.* 1997; 97:159-167.
14. Alvarez, J.; Surs, W.; Leung, D. V.; Ikle, D.; Gelfang, E. W.; Szefer, S. J. Steroid Resistant asthma immunologic and pharmacologic features. *J Allergy Clin Immunology.* 1992; 89: 714-21.

centro médico

Dr. Jesús R. Salazar E. • Dra. Maria de Lourdes Asbati B. • Dr. José F. Barreto

15. Alonso, T. M. A.; De la Hoz, C. B.; Pérez, F. C. Steroid Resistant Asthma, Cell Activation, Interleukins.(Abstract). Rev. Esp. Alergol. Inmunologic Clin. 1995; 10:57-67. (<http://www.seaic-es/revista/inglés/2b36.htm>).
16. Barnes, Peter J. Mechanisms of Action of Glucocorticoids in Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154: S21-S27.
17. Shwiebert, Lisa A.; Beck, Lisa A.; Stellato, Cristiana; Bickel, Carol A. Glucocorticosteroid Inhibition of cytokine production: Relevance to antiallergic actions. J allergy Clin Immunology. 1997; 97(1), Part 2:144-151.
18. Schleimer, Robert P. How Do Steroids Work. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153:S28-30.
19. Laitinen LA, Laitinen A. Remodeling of asthmatic airway by glucocorticosteroids. J Allergy Clin Immunology. 1996; 97(1), Part 2:153-8.
20. Spann, J. D.; Lawrence, P. L.; Nimmagadda, S.; Surs, W.; Leung D. Y. M.; Szeffler, S. J. Effects of glucocorticoids on lymphocyte activation in patients with steroid-sensitive and steroid-resistant asthma. J. Allergy Clin Immunology 1996; 98(6), Part 1:1073-79.
21. Johnson, R. C.; Kollef, M. H. A patient referred for steroid-resistant asthma. Chest. 1990; 98:1495-96.
22. Hummel, S.; Lehtonen, L. and Study group. Comparison of oral-steroid sparing by high-dose and low-dose inhaled steroid in maintenance treatment of severa asthma. Lancet; 1992; 340:1483-87.
23. Woolcock, A. J. Cortiosteroid-resistant asthma-Definitions. Am J. Respir Crit Care Med; 1996; 154: S45-48.
24. Corrigan, C. J. Glucocorticoid-resistant asthma- T-lymphocyte defects. Am J. Respir Crit Care Med. 1996; 154:S53-57.
25. Corrigan, C. J.; Brown, P. H.; Barnes, N. C.; Szeffler, S. J.; Tsai, J. J.; Frew, A. J.; Kay, A. B. Glucocorticoid resistance in chronic asthma. Am Rev Respir Dis; 1991; 144:1016-25.
26. Lane, S. J.; Lee T. H. Glucocorticoid receptor characteristics in monocytes of patients with corticosteroid-resistant bronchial asthma. Am Rev Respir Dis; 1991; 143:1020-24.
27. Spahn, J. D.; Leung, D. Y.; Szeffler, S. J. New insights into the pathogenesis and management of sterid-resistant asthma (summary). J Asthma. 1997; 34(3):177-94.
28. National institutes of health. Global strategy for asthma management and prevention. Jan 1995; N° 95-3659.
29. Simpson, W. O. Gastroesophageal reflux disease and asthma: diagnosis and management. Arch Intern Med. 1995; 155:798-803.
30. The berries on corticosteroid resistant asthma. [Http://www.Theberries.ns.ca/Archives/SRA.html](http://www.Theberries.ns.ca/Archives/SRA.html).

