

Uso de antileucotrienos en el asma

Carreño Hernández MC¹
Ferreiro Álvarez MJ²

RESUMEN

■ El asma es un trastorno inflamatorio de la vía aérea que produce obstrucción al flujo aéreo de carácter reversible. Se produce por el desarrollo de hiperreactividad bronquial frente a diferentes estímulos que se manifiesta en individuos susceptibles. Dentro de los mediadores inflamatorios implicados en el asma se incluyen metabolitos del ácido araquidónico entre los que destacan los leucotrienos LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄. Para el tratamiento del asma se han diseñado distintos agentes moduladores de los leucotrienos que actúan antagonizando el receptor del LTD₄ (Zafirlukast y Montelukast) o inhibiendo la 5-lipooxigenasa (Zileuton). Se administran por vía oral, presentan escasos efectos secundarios y producen una mejoría de la función pulmonar, disminuyendo las exacerbaciones y los síntomas agudos en algunos casos. Aún no se ha establecido el papel que ocupan en el tratamiento escalonado del asma. Son útiles en el asma inducido por el ejercicio y parece que permiten reducir la dosis de esteroides inhalados en el asma persistente moderado en un buen número de pacientes.

PALABRAS CLAVE: Asma. Leucotrienos.

ABSTRACT

■ Asthma is a chronic inflammatory airway disease presented by reversible airway obstruction in susceptible individuals, characterized by increased responsiveness after exposition to different stimuli. Among the inflammatory response mediators of asthma, the leucotrienes LTB₄, LTC₄, LTD₄ and LTE₄, products of arachidonic acid metabolism, are considered to play an important role. Leucotriene modifiers have been developed as LTD₄ receptor antagonists (Zafirlukast and Montelukast) and inhibitors of 5-lipoxygenase (Zileuton). They are orally administered with few side effects. They can improve lung function increasing FEV₁ (10-15 %) and decrease acute symptoms and exacerbations of asthma. No precise role in the strategy to treat chronic asthma has been defined so far.

KEY WORDS: Asthma. Leucotriens.

Inf Ter Sist Nac Salud 2002; 26: 152-157.

INTRODUCCIÓN

El asma es un trastorno inflamatorio de la vía aérea, caracterizado por una obstrucción reversible asociada a hiperreactividad bronquial que aparece frente a diferentes estímulos en personas susceptibles (1). En nuestro país se estima una prevalencia de aproximadamente el 4% de la población, aunque hay diferencias según las distintas zonas geográficas. En los últimos años se ha producido un aumento de la incidencia de la enfermedad. Existen diferentes factores que condicionan el desarrollo de asma. Unos actúan como determinantes primarios aumentando la incidencia del asma, son los factores genéticos ligados a los cromosomas 5, 11 y 12, la presencia de atopia en un individuo y la raza. Otros intervienen como determinantes secundarios incidiendo sobre todo en las manifestaciones clínicas y la gravedad de la enfermedad como la humedad e higiene en el entorno, los factores socioeconómicos, infecciones virales, el consumo de tabaco o los alérgenos domésticos.

Funcionalmente la obstrucción al flujo aéreo se define como la disminución del volumen máximo espirado en un segundo (FEV₁) por debajo del 80% de su valor teórico y un índice de Tiffeneau menor del 70%. La reversibilidad es la mejoría del FEV₁ entre el 12-15% tras la inhalación de un β₂-agonista o un aumento de 200 ml en valor absoluto del FEV₁. La hiperreactividad de la vía aérea puede ser determinada mediante la prueba de la metacolina o el ejercicio. En la práctica clínica la severidad de la obstrucción se mide por el FEV₁ o por el flujo espiratorio máximo (FEM), o PEF, Peak Expiratory Flow, de la nomenclatura anglosajona que no son parámetros intercambiables: el FEV₁ ha sido validado como medida de la obstrucción de la vía aérea por su buena correlación con el diámetro de dicha vía y su buena reproductibilidad y el FEM depende en gran medida del esfuerzo y tiene una variabilidad mayor del doble pero tiene utilidad en el diagnóstico del asma ocupacional y para el seguimiento de la evolución de la enfermedad y las variaciones a lo largo del día. Son parámetros complementarios, necesarios en el diagnóstico, valoración de gravedad y seguimiento del asma. Para el diagnóstico pueden ser necesarias las pruebas de provocación con agentes concretos, metacolina o pruebas de broncodilatación.

¹ Sº Medicina Interna. Profesor asociado de la UAM.

² Sº Neumología.
Hospital Puerta de Hierro. Madrid

El asma se ha clasificado de acuerdo a sus características clínicas en *asma intermitente* y *asma persistente o crónica*. En el asma intermitente las crisis pueden estar desencadenadas por causas alérgicas, no alérgicas como el ejercicio, viriasis o exposición a irritantes, o por motivos desconocidos. El asma persistente suele comenzar en la edad adulta. La alergia como factor desencadenante se detecta en una proporción menor que en el asma intermitente. El asma ocupacional se caracteriza por la relación entre un agente externo, identificado o no como alérgeno en su entorno laboral y la aparición de broncoespasmo.

En la actualidad se acepta que la causa de las alteraciones fisiopatológicas características del asma es un proceso complejo de inflamación crónica de las vías respiratorias (2). Los linfocitos helper tipo 2 (LTh-2) han estado implicados en el desarrollo y mantenimiento de las enfermedades alérgicas, produciendo abundantes citokinas, especialmente interleukinas (IL) 4, 5, 10 y 13. La IL₄ favorece la formación de IgE por parte de los linfocitos B y la IL-5 induce la migración y supervivencia de los eosinófilos. Esta diferenciación en LTh2 en lugar de diferenciarse en LTh-1 es relevante en la patogénesis de la enfermedad porque un aumento de LTh-1 inhibe la respuesta a los alérgenos. A partir de ahí se ponen en marcha la liberación de mediadores por parte de los mastocitos activados por la IgE, entre las que destacan histamina, proteasas, citokinas y metabolitos del ácido araquidónico, que aumentan la permeabilidad de la mucosa, favorecen la extravasación celular y la infiltración tisular por distintas células que aumentan y

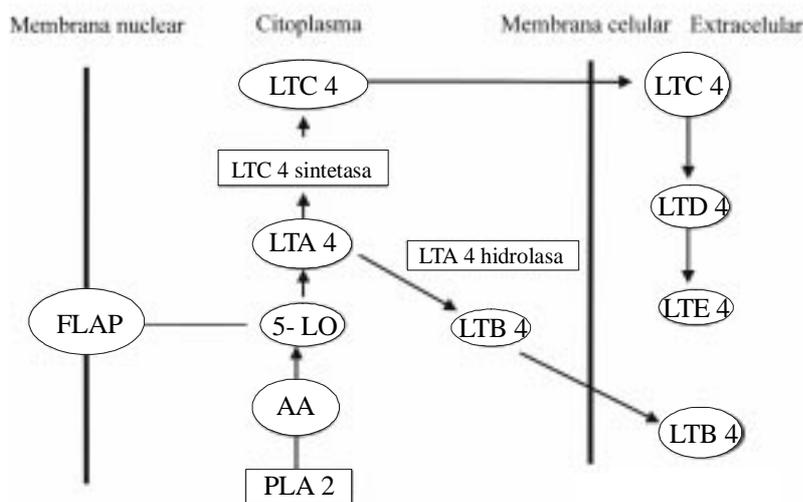
amplifican la respuesta inflamatoria. La inflamación crónica puede producir fibrosis en la vía aérea. De ahí que la intervención antiinflamatoria precoz pueda prevenir potencialmente algunos de estos cambios estructurales de las vías respiratorias.

El estudio de los mediadores inflamatorios constituye un área importante de investigación. Entre ellas los metabolitos del ácido araquidónico tienen una gran importancia por sus propiedades como inductores o moduladores de la respuesta inflamatoria. El ácido araquidónico se metaboliza por diferentes vías enzimáticas y no enzimáticas a eicosanoides. Entre los miembros de esta familia se incluyen las prostaglandinas, tromboxanos por la vía de la ciclooxigenasa y el 5-HETE o LTA₄ y los leucotrienos (LT) B₄, C₄, D₄ y E₄ (figura 1). Los 3 últimos son conocidos como cisteinil leucotrienos. Los leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄ activan un receptor llamado receptor del cisteinil leucotrieno del que se conocen el tipo 1 presente en el pulmón y los leucocitos y el tipo 2 localizado en el sistema vascular pulmonar. Actúan como mediadores potentes de la broncoconstricción, la extravasación plasmática y la secreción mucosa. Cada vez son más los datos que los relacionan con procesos de infiltración eosinofílica. Todo ello condujo al desarrollo de unos fármacos específicos que modularan la respuesta inflamatoria de forma específica en el paciente asmático (3).

Ante la sospecha clínica de asma se deben realizar tres aproximaciones diferentes. En primer lugar la identificación del paciente asmático; en segundo conocer la causa si es posible, y en tercer lugar evaluar la

FIGURA 1

PRODUCCIÓN DE LEUCOTRIENOS



gravedad de forma que permita un manejo terapéutico escalonado. Las guías de la práctica clínica son documentos de consenso elaborados por expertos en el tema. En el ámbito internacional GINA (Iniciativa global para el asma) revisó en 1998 las recomendaciones terapéuticas en función de las distintas situaciones (tabla I) (4) y al igual que la SEPAR (tabla II) (5). Ambas clasifican el asma en función de la intensidad de los síntomas diurnos y nocturnos y de la variabilidad de la función pulmonar medida con el FEM o FEV. La clasificación distingue el asma intermitente o persistente, y este último en persistente leve, moderado y grave.

Las recomendaciones terapéuticas se realizan según la gravedad de la enfermedad estableciendo

cuatro escalones. Hay que intentar controlar la sintomatología lo más precozmente posible. Se inicia por el escalón terapéutico más adecuado para el estado inicial del paciente y se revisa cada 3 ó 6 meses en función de la evolución clínica y funcional. También se puede iniciar el tratamiento con una actuación más agresiva, con una dosis mayor de corticoides inhalados de lo que le corresponde o incluso con corticoides orales y posteriormente disminuir progresivamente el mismo. En el momento actual los esteroides inhalados son el tratamiento de base de la enfermedad.

GINA en su versión revisada de 1998 incorpora por primera vez la posibilidad de tratar al paciente con antileucotrienos en el asma persistente sin establecer el lugar exacto donde se deben situar. Una de ellas es

TABLA I
CLASIFICACIÓN GINA (Revisión de 1998)

GRADO	SÍNTOMAS	FUNCIÓN PULMONAR	TRATAMIENTO
Intermitente	> 1 vez/semana Nocturna < 2 veces/mes	FEV ₁ o PEM > 80% Variabilidad < 20%	β-2adrenérgico de rescate Antes de esfuerzo o exposición a alérgeno β-2adrenérgico o Cromoglicato
Leve persistente	> 1 vez/semana < 1 vez/día Nocturnos > 2 veces/mes	FEV ₁ o PEM > 80% Variabilidad FEV ₁ 20-30%	Esteroides inhalados > 500 µg/día, Nedocromilo o Cromoglicato o teofilinas. ¿Antileucotrienos?
Moderado persistente	Diarios Nocturnos > 1 vez/semana	FEV ₁ o PEM > 60% y < 80% Variabilidad FEV ₁ > 30%	Esteroides inhalados > 500 µg/día, b-2adrenérgico de larga duración, teofilina. Antileucotrienos en casos de asma de esfuerzo o intolerancia a AINE
Grave persistente	Continuos Todas las noches	FEV ₁ o PEM < 60% Variabilidad > 30%	Esteroides inhalados 800-2000 µg/día y β-2adrenérgico de larga duración teofilinas. Esteroides orales si precisa.

TABLA II
CLASIFICACIÓN SEPAR Y SEMFYC

GRADO	SÍNTOMAS	FUNCIÓN PULMONAR	TRATAMIENTO
Intermitente	< 2 veces/semana Nocturna < 2 veces/mes	Normal	β-2adrenérgicos de rescate < 3 inhalaciones/mes
Leve persistente	> 2 veces/semana Nocturnos > 2 veces/mes	Normal	Esteroides inhalados < 500 µg/día, Ocasional Nedocromilo Añadir β-2adrenérgico de larga duración en caso de síntomas nocturnos
Moderado persistente	Afectan a la vida diaria. Diarios Nocturnos > 1 vez/semana	FEV ₁ o PEM > 60%	Esteroides inhalados (500-1200 µg/día). β-2adrenérgico de larga duración.
Grave persistente	Continuos Todas las noches	FEV ₁ o PEM > 60%	Esteroides inhalados > 1200 µg y β-2adrenérgico de larga duración y esteroides orales. Ocasionalmente teofilinas o bromuro de ipratropio

INDICE

INFORMACIÓN TERAPÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD Volumen 26, núms. 1 al 6 (2002) páginas 1 a la 168

A

Accidente cerebrovascular: abordaje de su tratamiento, 26 (4): 93-106.

Agalsidasa α y β : breve revisión, 26 (5): 133-134.

Alemtuzumab: breve revisión, 26 (6): 158-159.

Alergia a proteínas leche de vaca: revisión, 26 (6): 141-151.

Apomorfina: breve revisión, 26 (1): 9-10.

Apoplejía: abordaje de su tratamiento, 26 (4): 93-106.

Asma: uso de antileucotrienos, 26 (6): 152-157.

Atovacuna: breve revisión, 26 (2): 49-51.

Azufre hexafluoruro: nota informativa, 26 (2): 58.

D

Darbepoetina alfa: breve revisión, 26 (2): 51-52.

Deferiprona: breve revisión, 26 (1): 10-11.

Demencia: orientación y tratamiento en el anciano, 26 (3): 65-77.

Depreotida: breve revisión, 26 (1): 11-12.

Depresión: manejo de fármacos en el tratamiento de, 26 (1): 1-8.

Dexibuprofeno: breve revisión, 26 (1): 12-13.

E

Efectos secundarios: medicamentos, 26 (5): 128-132.

EPOC: avances en el tratamiento, 26 (2): 34-43.

Equilibrio: tratamiento de los trastornos de, 26 (2): 44-47.

Eletriptan: breve revisión, 26 (3): 84-85.

Esomeprazol: breve revisión, 26 (6): 159-160.

Etonogestrel: breve revisión, 26 (2): 52-53.

F

Farmacovigilancia:

- * medidas adoptadas: sibutramina, nimesulida, tetrabamato, 26 (3): 87-89.
- * notas informativas:
 - THS con estrógenos y progestágenos, 26 (4): 113
 - Agentes flebotónicos de administración oral, 26 (5): 136-137.
- * anafilaxis por lepirudina, 26 (6): 164-165

Fentanilo: nueva formulación vía oral, 26 (2): 59-60.

G

Gadobutrol: nota informativa, 26 (2): 58.

Galantamina: breve revisión, 26 (1): 13-14.

Grupos terapéuticos: de mayor consumo en el SNS durante 2.001, 26 (3): 78-80.

I

Ictus: abordaje de su tratamiento, 26 (4): 93-106.

Imatinib: breve revisión, 26 (4): 107-108.

Indicaciones:

- * nuevas autorizadas en 1^{er} semestre de 2002, 26 (4): 111-112

Indicadores de la prestación farmacéutica: año 2001, 26 (2): 61.

Ioflupano: nota informativa, 26 (2): 58-59

L

Lepirudina: nota informativa de farmacovigilancia, 26 (6): 164-165.

Levetiracetam: breve revisión, 26 (1): 14-15.

Levonorgestrel:

- * DIU: nota informativa, 26 (2): 60
- * monofármaco: nota informativa, 26 (2): 60.

Levosimendan: breve revisión, 26 (6): 161-163.

Levosulpirida: breve revisión, 26 (2): 53-54.

Linezolid: breve revisión, 26 (1): 15-17.

Lopinavir: breve revisión, 26 (1): 17-18.

Lutropina alfa: nota informativa, 26 (2): 59.

N

Nateglinida: breve revisión, 26 (2): 54-55.

Neumococo (vacuna) : nota informativa, 26 (2): 59.

Nimesulida: nota informativa de farmacovigilancia, 26 (3): 87-88.

O

Obesidad: tratamiento, 26 (5): 117-127.

Oxcarbazepina: breve revisión, 26 (1): 18-19.

P

Pioglitazona: breve revisión, 26 (4): 108-110.

Principios activos (monofármacos): de mayor consumo en el SNS durante 2001, 26 (3): 81-83.

R

Racecadotriilo: breve revisión, 26 (5): 134-135.

Rasburicasa: breve revisión, 26 (2): 55-56.

Reacciones adversas:

- * medicamentos, 26 (5): 128-132.
- * a proteínas leche de vaca: revisión, 26 (6): 141-151.

S

Sibutramina: nota informativa de farmacovigilancia, 26 (3): 87.

Sirolimus: breve revisión, 26 (1): 19-21.

T

Telitromicina: breve revisión, 26 (2): 56-57.

Tenecteplasa: breve revisión, 26 (1): 21-22.

Tetrabamato: nota informativa de farmacovigilancia, 26 (3): 88-89.

Toxina botulínica tipo B: breve revisión, 26 (1): 22-23.

Travoprost: breve revisión, 26 (3): 85-86.

V

Vacunas antigripales: composición campaña 2002/2003, 26 (5): 138.

Z

Zoledrónico: breve revisión, 26 (1): 23-24.

TEMAS PUBLICADOS EN LAS SECCIONES I, II, III y IV DE LA REVISTA AÑO 2002

SECCIÓN I

- **Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión.** *Dres Travé Rodríguez AL, Reneses Sacristán A.* (Nº1).
- **Nuevos avances en el tratamiento de la EPOC.** *Dres. Echave-Sustaeta JM, Villena Garrido MV y Pérez González V.* (Nº2).
- **Orientación y tratamiento del anciano con demencia.** *Dres Brañas Baztán F, Serra Rexach JA.* (Nº3).
- **Abordaje del accidente cerebrovascular.** *Dres. Ruíz-Giménez N, González Ruano P, Suárez C.* (Nº4).
- **Tratamiento farmacológico de la obesidad.** *Dres. Galicia Martín I, Simal Antón A.* (Nº5).
- **Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca.** *Dras. Pedrón Giner C, Alonso Lebrero E.* (Nº6).

SECCIÓN II

- **Tratamiento de los trastornos del equilibrio.** *Dr. Ramírez Camacho.* (Nº2).
- **Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el SNS durante 2001.** (Nº3).
- **Importancia de la patología secundaria a medicamentos.** *Dres. Martín MT, Tuset M, Codina C, Ribas J.* (Nº5).
- **Uso de antileucotrienos en el asma.** *Dras. Carreño Hernández MC, Ferreiro MJ.* (Nº6).

SECCIÓN III

Nuevos principios activos

- | | |
|--|--|
| - Agalsidasa α: Replagal. [®] (Nº5). | - Etonogestrel: Implanon. [®] (Nº2). |
| - Agalsidasa β: Fabrazyme. [®] (Nº5). | - Fentanilo: Actiq. [®] (Nº2). |
| - Alemtuzumab: Mabcampath. [®] (Nº6). | - Gadobutrol: Gadograf [®] y Gadovist [®] (Nº2). |
| - Apomorfina: Uprima. [®] (Nº1). | - Galantamina: Reminyl [®] (Nº1). |
| - Atovacuona: Wellvone. [®] (Nº2). | - Imatinib: Glivec [®] (Nº4). |
| - Azufre hexafluoruro: Sonovue. [®] (Nº2). | - Ioflupano: Datscan. [®] (Nº2). |
| - Deferiprona: Ferriprox [®] (Nº1). | - Ketotifeno: Bentifen [®] y Zaditen [®] (Nº2). |
| - Darbepoetina alfa: Aranesp. [®] (Nº2). | - Levetiracetam: Keppra [®] (Nº1). |
| - Depreotida: Neospect [®] (Nº1). | - Levonorgestrel: Mirena [®] , Norlevo [®] y Postinor [®] (Nº2). |
| - Dexibuprofeno: Atriscal [®] y Seractil [®] (Nº1). | - Levosimendan: Simdax. [®] (Nº6). |
| - Eletriptan: Relert [®] y Relpax [®] (Nº3). | - Levosulpirida: Pausedal [®] y Sulkine [®] (Nº2). |
| - Esomeprazol: Axiago [®] y Nexium Mups. [®] (Nº6). | - Linezolid: Zyvoxid [®] (Nº1). |

- **Lopinavir:** Kaletra[®] (Nº1).
- **Lutropina alfa:** Luveris.[®] (Nº2).
- **Nateglinida:** Starlix.[®] (Nº2).
- **Oxcarbazepina:** Trileptal[®] (Nº1).
- **Pioglitazona:** Actos[®] (Nº4).
- **Pneumococo (vacuna):** Prevenar.[®] (Nº2).
- **Rasburicasa:** Fasturtec.[®] (Nº2).
- **Telitromicina:** Ketec.[®] (Nº2).
- **Racecadotriilo:** Tiorfan lactantes.[®] , Tiorfan niños.[®] (Nº5).
- **Sirolimus:** Rapamune[®] (Nº1).
- **Tenecteplasa:** Metalyse[®] (Nº1).
- **Toxina botulínica tipo B:** Neurobloc[®] (Nº1).
- **Travoprost:** Travatan.[®] (Nº3).
- **Zoledrónico ácido:** Zometa.[®] (Nº1).

SECCIÓN IV

Informaciones de interés

- **Nuevas indicaciones autorizadas durante 2001.** (Nº1).
- **Indicadores de la prestación farmacéutica del S.N.S. a través de receta. Año 2001.** (Nº2).
- **Medidas adoptadas en materia de Farmacovigilancia: Sibutramina, Nimesulida y Tetrabamato.** (Nº3).
- **Nuevas indicaciones durante el primer semestre de 2002.** (Nº4).
- **Notas informativas sobre farmacovigilancia: Agentes flebotónicos de administración oral.** (Nº5).
- **Vacunas antigripales (Campaña 2002/2003).** (Nº5).
- **Nota informativa sobre farmacovigilancia: Reacciones tipo anafiláctico por lepirudina.** (Nº6).

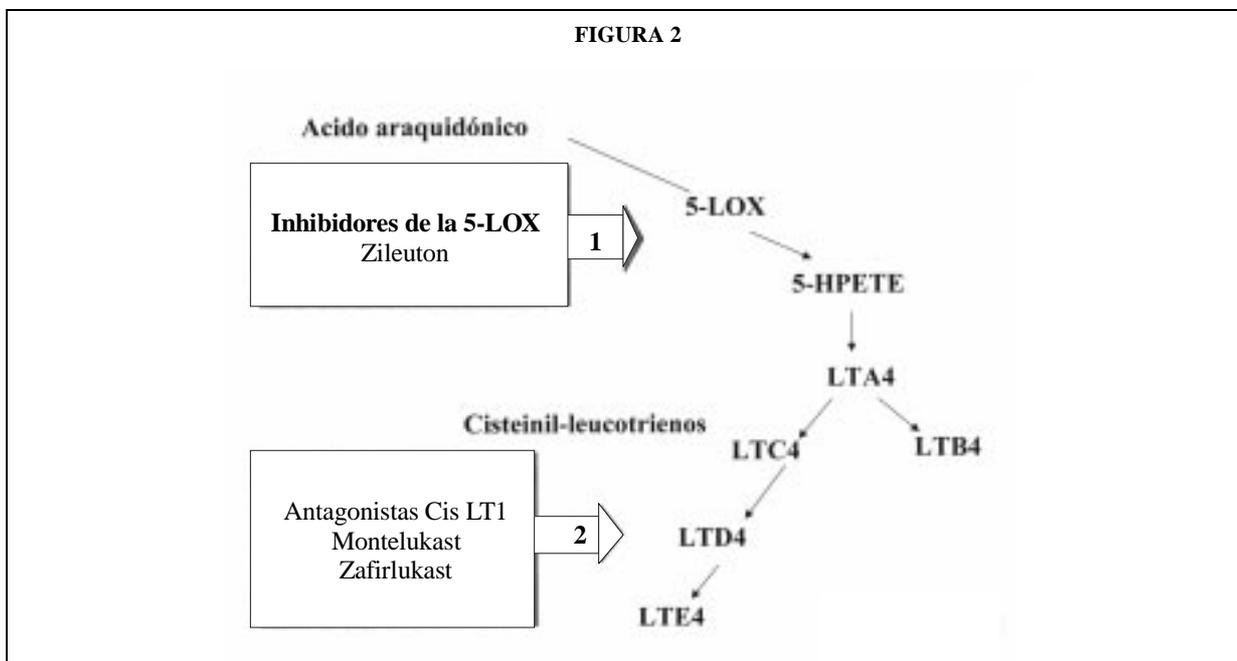
el asma persistente leve, como alternativa al esteroide inhalado y la otra es el asma persistente moderado, sobre todo en pacientes con intolerancia a analgésicos y en aquellos con asma inducido por el ejercicio.

ANTILEUCOTRIENOS

Desde que en 1979 Samuelson describió la identificación estructural de los leucotrienos como metabolitos del ácido araquidónico se inició una vía impor-

tante de investigación. Se diseñaron dos tipos de fármacos moduladores de los leucotrienos: antagonistas del receptor LTD4 (Zafirlukast y Montelukast) e inhibidores de la 5-lipoxigenasa (Zileuton) (figura 2).

Los antagonistas del receptor LTD4 son antagonistas específicos del receptor de los cisteinil leucotrienos LTC4, LTD4 y LTE4. Los inhibidores de la 5-lipoxigenasa son inhibidores de la síntesis de los cisteinil leucotrienos y de LTB4 (Actualmente no están comercializados en España).



EFICACIA

- Los **antagonistas del receptor LTD4** (Zafirlukast y Montelukast) han demostrado su eficacia el asma inducida en el laboratorio por alérgenos, ejercicio y ácido acetilsalicílico. La inhibición en fase precoz y tardía es de aproximadamente el 50% con estos fármacos. Puede haber una disminución de células antiinflamatorias en el BAL después de una provocación con alérgeno. En la clínica producen una mejoría del FEV₁ del 10 al 15%, y una disminución de cerca del 30% de los síntomas y del número de exacerbaciones, así como en el uso de β₂-agonistas durante 3 meses (6).
- Los **inhibidores de la 5-lipoxigenasa** (Zileuton) son efectivos en las pruebas de provocación por ejercicio y ácido acetilsalicílico, aboliendo prácticamente la broncoconstricción. En asmáticos nocturnos se observa una mejoría del FEV₁ correla-

cionada con una disminución de niveles de LTB4 en BAL. Produce una mejoría del FEV₁ entre el 15 y 20% hasta los 6 meses de tratamiento, con efectos sobre el uso de β₂-agonistas y en los síntomas, similares a los producidos por los antagonistas del receptor LTD4. El Zileuton parece tener un efecto primera dosis, de forma que el FEV₁ mejora entre el 10-15% después de una 1 hora tras la primera dosis (7).

FARMACOCINÉTICA Y EFECTOS SECUNDARIOS

- El **Zafirlukast** es un fármaco que se administra dos veces al día por vía oral cuya biodisponibilidad se ve afectada por la ingesta, por lo que se recomienda que se tome 1 hora o más después de las comidas (6). Produce interacciones con distintos medicamentos que sufren metabolismo hepático a través del citocromo P450 C29: la warfarina es uno de los más importantes porque requiere ajuste de dosis.

Precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática, pero no en insuficiencia renal moderada. No se recomienda su uso en menores de 12 años, ni en mujeres embarazadas.

Como efectos secundarios más relevantes cabe citar reacciones de hipersensibilidad y elevación de transaminasas de escasa trascendencia clínica. Se han descrito casos de desarrollo de síndrome de Churg-Strauss en los que no queda claro si puede actuar favoreciendo su aparición o si desenmascara esta entidad al disminuir las dosis de corticoides utilizadas (8). Puede aumentar el número de infecciones en pacientes mayores en comparación con placebo, de escasa trascendencia.

- El *Montelukast* se administra una vez al día, a dosis de 10 mg. Se puede administrar a niños mayores de 6 años a mitad de dosis (9). Se metaboliza a través del citocromo P450 3Y4 de forma que interfiere con fármacos como la rifampicina, fenobarbital o fenitoina. No se refieren efectos secundarios relevantes salvo cefalea y alteraciones gastrointestinales inespecíficas. No se recomienda su uso en embarazadas. Puede tener el mismo efecto que el zafirlukast en el desarrollo de síndrome de Churg-Strauss.
- El *Zileuton* se administra por vía oral 600 mg, 4 veces al día. No está comercializado en España. Produce alteraciones gástricas, especialmente dispepsia, así como alteración de las transaminasas que revierten con o sin interrupción del fármaco, por lo que se recomienda monitorizar la función hepática. Su absorción no se modifica con las comidas. Al metabolizarse por el citocromo P450 produce interferencias con otros fármacos, como las teofilinas en las que la dosis se debe reducir a la mitad y monitorizar niveles (7).

INDICACIONES

No hay indicaciones claras para su utilización hoy en día. La mayoría de los estudios se han realizado con la idea de ahorrar o reducir el uso de esteroides inhalados, base del tratamiento del asma. GINA en su versión revisada de 1998 incorpora por primera vez la posibilidad de tratar al paciente con antileucotrienos en el asma persistente sin establecer el lugar exacto donde se deben situar. Una de ellas es el asma persistente leve, como alternativa al esteroide inhalado y la otra es el asma persistente moderado, sobre todo en pacientes con intolerancia a analgésicos y en aquellos con asma inducido por el ejercicio.

En el asma persistente leve el tratamiento de primera elección recomendado por las guías son los esteroi-

des inhalados. Se han realizado estudios comparando estos fármacos como alternativa a los esteroides inhalados y parece en la mayoría que los resultados con esteroides inhalados son mejores especialmente en lo relacionado con función pulmonar, calidad de vida y reducción de los síntomas (10-12). Por ello, y dado que desde el punto de vista fisiopatológico son fármacos complementarios y no alternativos, los antileucotrienos solo deben ser utilizados como *tratamiento de base de la enfermedad*, en este primer escalón terapéutico en pacientes que rechacen la terapia convencional con esteroides inhalados o en pacientes con asma leve y con componente de esfuerzo asociado (13,14). Los antagonistas de los cisteinil leucotrienos atenúan la broncoconstricción inducida por el ejercicio. El beneficio del tratamiento se mantiene mientras dura el tratamiento, sin aparición de taquifilaxia ni fenómeno de rebote al suspender la medicación. Reduce, tanto la caída del FEV₁ como el uso de medicación de rescate. Del estudio se aprecia una protección total casi en la cuarta parte de los enfermos y una ausencia de respuesta en otra cuarta parte. Aún así no está claro que sean mejores que los fármacos utilizados hasta el momento (15,16).

En pacientes con asma leve-moderada que no se controlan correctamente desde el punto de vista clínico y funcional con esteroides inhalados la asociación con antileucotrienos puede mejorar la sintomatología, reducir el número de exacerbaciones y las necesidades de terapia de rescate (17,18). Hay varios ensayos clínicos, doble ciego, controlado por placebo (19,20). Aún así *no hay evidencia suficiente* para aconsejar claramente que se añadan antileucotrienos en lugar de aumentar la dosis de esteroides inhalados (21). No se puede decir actualmente si el uso de los antileucotrienos aporta alguna ventaja adicional al uso de los β_2 -agonistas de larga duración. Hay trabajos que parecen indicar que en pacientes estabilizados con corticoides, la adición de antileucotrienos permite reducir la dosis de esteroides inhalados (22).

Con respecto al asma persistente grave su indicación se realizaría con el objetivo de reducir la dosis de esteroides inhalados u orales (23). No hay estudios en esta línea, pero valdría la pena intentar tratamiento con antileucotrienos durante 2 semanas antes de iniciar corticoides orales. Hay estudios en pacientes con asma grave e intolerancia al ácido acetil salicílico con resultados alentadores (24).

CONCLUSION

Los antileucotrienos son fármacos con gran perfil de seguridad de fácil administración por vía oral, cuya utilidad no está claramente perfilada. Son útiles para

tratar el broncoespasmo inducido por el ejercicio y pueden mejorar clínicamente al paciente, reduciendo el número de exacerbaciones y la necesidad de medicación de rescate en pacientes con asma persistente leve. También parece que pueden reducir la dosis de esteroides inhalados en pacientes con asma leve-moderada controlados con esteroides inhalados. Sin embargo quedan aun por aclarar múltiples aspectos de su papel en el tratamiento del asma persistente en todos los escalones con distintos ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

- National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institute of Health. International Consensus Report on Diagnosis and Management of asthma. NIH pub n° 92-3091, Bethesda: MD, US Department of Health and Human Services, 1992.
- Mullol J, Picado C. Inflamación en el asma: interacciones celulares y mediadores. *Arch Bronconeumol* 2001; 37(supl 3):2-8.
- Plaza V. Antileucotrienos: historia, tipos y situación actual en el tratamiento del asma. *Arch Bronconeumol* 2001;37 (sup 3): 25-29.
- Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Global Initiative for asthma NHLBI and WHO. Publication n° 97-4051, revised NIH publication n° 96-3659-B (Noviembre 1998). Bethesda 1997/1998.
- Recomendaciones para la atención del paciente con asma. SEPAR y semFYC. Barcelona. Doyma 1998.
- Dunn CJ, Goa KL. Zafirlukast an update of its pharmacology and therapeutic efficacy in asthma. *Drugs* 2001;61(2) 285-315.
- McGill KA, Busse WW. Zileuton. *Lancet* 1996;348: 519-524.
- Pérez de Llano LA, Veres A, Parra A. Síndrome de Strauss en un paciente asmático tratado con Montelukast: continuación de una controversia. *Arch Bronconeumol* 2002;38(5):251.
- Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC et al. Montelukast once daily inhibits exercise induced bronchoconstriction in 6 to 14 year old children. *J Pediatr* 1998; 133: 424-428.
- Bleecker E, Kalberg C, Edwards L et al. Low dose fluticasone versus zafirlukast in patients with persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159 (pte 2 suppl):A 630.
- Kemp JP, Minkwitz MC, Bounicelli CM, Marshelle SW. Therapeutic effect of zafirlukast as monotherapy in steroid naive patient with severe persistent asthma. *Chest* 1999; 115:336-342.
- Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD002314.
- Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang, Kundu S, MsBumey J, Reiss TF. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist cause dose-related improvements in chronic asthma. *Eur Respir* 1998;11: 1232-1239.
- Barnes NC, Miller CL. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbation in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000; 55:478-483.
- Villaran C, O'Neill SJ, Helbing A, Van Noord JA, Lee TH, Chuchalin AG et al. Montelukast versus Salmeterol in patients with asthma and exercise induced bronchoconstriction. Montelukast/Salmeterol exercise group. *J Allerg Clin Immunol* 1999; 104:547-553.
- Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronksy EA, Kemp J, Mendez L et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339: 147-152.
- Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. Evaluation of salmeterol or montelukast as second-line therapy for asthma not controlled with inhaled corticosteroids. *Chest* 2001; 119:1021-1026.
- Nathan RA, Berstein JA, Bielory L, Bounicelli CM, Calhoun WJ, Galant SP et al. Zafirlukast improve asthma symptoms and quality of life in patients with moderate airflow. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102: 935-942.
- Suissa S, Dennis R, Ernst P, Sheehy O, Wood-Dauphines. Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast for mild-moderate asthma: a randomized double blind placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;26(3):177-183.
- Ringdal N, White M, Harris A. Addition of zafirlukast compared with a double doses inhaled corticosteroids in patients with reversible airways obstruction symptomatic on inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 59:a 639.
- Ducharme F, Hicks G, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3):CD003133.
- Löfdahl C, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patient. *Br Med J* 1999;319:87-90.
- Virchow J, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high doses inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-585.
- Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC. Montelukast is only partially effective in inhibiting aspirin responses in sensitive asthmatics. *Ann Allerg Asth Immunol* 2000;85:477-482.