
ACTUALIZACION

Antileucotrienos y asma

Antileukotrienes and asthma

Drs.: Alfredo Mendoza Amatller*, Samara Gorena Antezana**

Introducción

La importancia de los leucotrienos (LT) en la patogénesis del asma ha inducido la investigación científica desarrollar moléculas capaces de impedir la síntesis o de antagonizar sus receptores.

Síntesis y metabolismo de los leucotrienos

Los LT son producidos a partir del metabolismo del ácido araquidónico, ácido graso esencial de los fosfolípidos de membrana de muchos elementos celulares. El ácido araquidónico liberado de los fosfolípidos de membrana gracias a la acción de la fosfolipasa A2, puede ser metabolizado mediante dos vías enzimáticas principales: ciclooxigenasa, de la cual derivan las prostaglandinas y tromboxanos y la de la lipooxigenasa a través de la cual se forman los LT. Mediante esta segunda vía metabólica el ácido araquidónico se transforma por acción combinada de la 5-lipooxigenasa (5-LO) y de su proteína activante (*Five lipooxygenase Activating Protein* – FLAP) a nivel de la membrana celular, en ácido 5-hidroxi-peroxieicosatetraenoico (5-HPETE) y en LTA₄; este último compuesto resulta metabólicamente inestable y es transformado al interior de la célula en LTB₄ y LTC₄, respectivamente, por hidrólisis y síntesis. Ambas moléculas son transferidas al espacio extracelular donde el LTC₄ es ulteriormente transformadas en manera secuencial en LTD₄ y LTE₄;

estos últimos tres compuestos caracterizados por la presencia de un residuo de cistina son denominados cistenil-leucotrienos o sulfidopeptidos-leucotrienos y son distintos del LTB₄ por estructura química y actividad biológica. Debido a que el LTE₄ no sufre ulteriores procesos de metabolización y es eliminado por el hígado y riñón, los niveles urinarios constituyen un índice confiable de liberación global sistémica de los cistenil-leucotrienos.

Los LT son sintetizados en diversas células del organismo: neutrófilos, eosinófilos, monocitos, mastocitos, macrófagos alveolares, células epiteliales y endoteliales de los vasos pulmonares. La síntesis de los distintos leucotrienos por parte de los diferentes tipos celulares depende de la selectividad de expresión de las enzimas implicadas en las diferentes etapas metabólicas. Gracias a un particular tipo de transporte trans-membrana el LTA₄ puede ser liberado directamente en el ambiente extracelular para poder ser metabolizado por otras células (biosíntesis transcelular), permitiendo la síntesis de LTB₄ por parte de eritrocitos y de las células epiteliales bronquiales y del LTC₄, por parte de plaquetas y del endotelio.

Actividad biológica de los leucotrienos

El LTB₄ posee una potente actividad pro-inflamatoria debido a que induce el reclutamiento, activación

* Pediatra – Alergólogo, Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga”, La Paz – Bolivia
** Médico Pediatra, La Paz – Bolivia

y migración de neutrófilos, eosinófilos y monocitos; además estimula la formación de interleucina 5 a partir de los linfocitos T y consiente la liberación de interleucina 6 por parte de los monocitos; el efecto final es un aumento de la permeabilidad microvascular y de las secreciones mucosas.

Por el contrario los cistenil-LT, en particular el LTC₄ y LTD₄ son potentes constrictores de las células musculares lisas de vías aéreas y de vasos sanguíneos, con una actividad cercana a 1000 veces superior a la de la metacolina e histamina; gracias a su mayor estabilidad metabólica el LTE₄ se caracteriza por una acción menos potente pero más duradera. Los cistenil-LT poseen además otras funciones: estimulan la secreción de moco, aumentan la permeabilidad vascular, reducen la depuración mucociliar y muestran también complejas interacciones con otros mediadores inflamatorios, debido a que estimulan la producción de PAF en el endotelio basal y la liberación de los neuropéptidos endógenos contribuyendo en tal modo al mantenimiento de la inflamación neurógena.

Los LT desarrollan su acción mediante la estimulación de receptores específicos presentes en la membrana de las células blanco; los receptores para el LTB₄ y para los cistenil-LT son distintos desde el punto de vista estructural y funcional. Actualmente se reconocen dos isotipos receptoriales por los cistenil-LT (CysLT₁ y Cys-LT₂).

Antileucotrienos

Muchas observaciones clínicas y experimentales demuestran el rol de los LT en la patogénesis del asma:

- Las células inflamatorias presentes en las vías aéreas son capaces de producir LT.
- Los LT se encuentran aumentados en líquidos biológicos de pacientes asmáticos, en condiciones naturales o después de pruebas de provocación bronquiales.
- Los LT participan en la broncoobstrucción en los asmáticos

En los últimos años han sido sintetizados numerosos antileucotrienos sin embargo muchos de estos han sido retirados por una escasa eficacia o por potenciales problemas de toxicidad; las moléculas aprobadas para uso en humanos presentan características peculiares, presentan una actividad protectora contra la broncoconstricción inducida por estímulos específicos (ejercicio, hiperventilación de aire frío, inhalación de alergenos y la ingestión de aspirina en pacientes sensibles a este fármaco) y manifiestan una acción broncodilatadora aditiva a la de los beta 2 agonistas. Muchos estudios a mediano y largo plazo han demostrado que los antileucotrienos inducen un aumento de los valores de la funcionalidad respiratoria, limitan el consumo de otros fármacos antiastmáticos y mejoran la calidad de vida.

Los antileucotrienos pueden ser subdivididos en cuatro clases en base al mecanismo de acción:

- Clase I: inhibidores de la FLAP
- Clase II: inhibidores de la 5-LO
- Clase III: antagonistas del LTB₄
- Clase IV: antagonistas de los cistenil-leucotrienos

Las moléculas pertenecientes a las clases I y III si bien han demostrado en algunos casos resultados interesantes por su potencia, especificidad y eficacia, se encuentran todavía en fase de experimentación y ninguna de estas hasta el momento ha sido utilizada en humanos. Nosotros nos ocuparemos de las clases II y IV cuyas moléculas son descritas en la mayoría de las guías internacionales para el tratamiento del asma.

Clase II: inhibidores de la 5-LO

Las moléculas pertenecientes a esta clase actúan, al menos en parte, mediante mecanismos de oxidoreducción; la 5-LO contiene un átomo de Fe³⁺ que es inicialmente reducido a Fe²⁺ cuando la enzima se liga al sustrato y después nuevamente oxidado a Fe³⁺ en la forma activa de la enzima. Los inhibidores de

la 5-LO actuarían reduciendo el Fe³ antes de la interacción de la enzima con el sustrato y hacen inactiva la enzima misma. La síntesis de inhibidores de la 5-LO sin actividad oxido-reductora avalan la hipótesis que tales compuestos pueden actuar también mediante mecanismos diversos.

El **zileuton** posee una escasa actividad oxido-reductora y ha demostrado ser eficaz en numerosos ensayos clínicos; el fármaco atenúa la broncoconstricción inducida por desencadenantes específicos (inhalación de aire frío, ejercicio físico y la administración de ASA en pacientes sensibles a la aspirina); sin embargo el fármaco no ha demostrado un efecto protector contra estímulos alérgicos.

Su eficacia clínica ha sido demostrada en diversos estudios controlados, en la mayoría el fármaco ha determinado un discreto efecto broncodilatador en pacientes con asma leve-moderado a distancia de pocas horas de la primera administración; tratamientos más largos 1 a 6 meses han inducido un incremento progresivo y parcialmente dosis dependiente del FEV₁, junto con una significativa eficacia sobre síntomas, consumo de broncodilatadores de acción corta y sobre el uso de corticoides sistémicos. Algunos estudios han demostrado que la adición de zileuton al tratamiento con corticoides a bajas dosis permite un control clínico del asma similar al obtenido con el doble de dosis de los corticoides.

El fármaco se caracteriza por una hemivida plasmática relativamente breve y por lo tanto necesita de al menos 4 administraciones diarias, aspecto que dificulta la adhesión al tratamiento; por este motivo y con el objetivo de reducir la frecuencia de las administraciones se encuentran en fase de estudio inhibidores de la 5-LO más selectivos y con hemivida plasmática más larga.

Clase IV. Antagonistas de los cistenil-leucotrienos

Estos fármacos ejercen su acción como inhibidores competitivos de los receptores para el LTD₄, que

en el tejido pulmonar humano es común para los cistenil-LT, antagonizan estos últimos inhibiendo selectivamente los receptores Cys-LT₁.

El **zafirlukast** gracias a su característica farmacocinética puede ser suministrado dos veces al día; la vía de administración parece condicionar la eficacia del fármaco; en efecto la administración oral atenúa las reacciones inmediata y tardía después de estímulos alérgicos, además de reducir el número de linfocitos, basófilos y de macrófagos alveolares en fluidos de lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos de manera significativa respecto al placebo; la inhalación del fármaco en cambio solo bloquea la fase inmediata de la respuesta al alérgeno, probablemente como consecuencia de la rápida depuración de la molécula.

La utilización por al menos 6 semanas ha evidenciado mejoría dosis dependiente de los síntomas, funcionalidad respiratoria y de la utilización de broncodilatadores de acción corta, además de una reducción del costo sanitario especialmente en adolescentes tratados por al menos 8 meses con dosis de 20 mg dos veces al día.

El **pranlukast** ha sido extensamente utilizado para el tratamiento del asma en el Japón; dosis únicas han resultado eficaces en la prevención del espasmo bronquial inducido por estímulos alérgicos y por dipirona en sujetos sensibles a la aspirina. Suministrado regularmente por un período de 6 semanas a dosis de 425 mg dos veces al día, el fármaco ha permitido una considerable disminución de la dosis de los corticoides sin empeorar la funcionalidad respiratoria y sin variaciones significativas de los valores de la proteína catiónica de los eosinófilos y del óxido nítrico espirado.

El **montelukast** es el único antagonista de los leucotrienos que posee un satisfactoria y amplia experiencia en la edad pediátrica numerosos ensayos clínicos controlados han demostrado que la administración nocturna de 5 mg por dos meses en niños en edad escolar determina un incremento alto del FEV₁, menor uso de broncodilatadores, reducción

del número de exacerbaciones, reducción de los eosinófilos periféricos y mejoría de la calidad de vida significativamente mayor que el placebo; el beneficio clínico del montelukast puede ser evidente a las 24 horas de inicio de su administración en niños de 2 a 5 años y es bien tolerado sin efectos adversos clínicamente significativos.

Una revisión sistemática de la literatura realizada por un grupo canadiense ha concluido que existen dos condiciones en las cuales los antileucotrienos podrían tener particular ventaja sobre otras drogas: la primera es en el asma inducido por el ejercicio. El efecto a largo plazo sin desarrollo de tolerancia producida por estas drogas comparándolas con los beta 2 agonistas de acción prolongado pueden ser de elevado valor en niños que deseen hacer ejercicios físicos en la escuela, previniendo la necesidad del uso de beta 2 agonistas de acción corta. La segunda condición sería su acción en el asma inducido por aspirina, forma no muy común en niños; todos los efectos fisiopatológicos del asma inducido por aspirina son debidos a los cistenil-leucotrienos y pueden mejorarse mediante la administración de antileucotrienos a largo plazo.

Otra ventaja la constituye la vía de administración oral que conlleva una elevada adhesividad al tratamiento, así como también su potente acción sistémica que determina una mayor eficacia terapéutica.

Una revisión del grupo colaborativo Cochrane ha evidenciado que la adición de antileucotrienos a los corticoides inhalados parece equivalente a aumentar la dosis de estos últimos; pero el poder de la revisión es insuficiente para confirmar la equivalencia de ambas opciones de tratamiento; este último punto ha sido reportado por numerosos ensayos clínicos posteriores que han demostrado la poca o nula eficacia de los antileucotrienos sobre múltiples parámetros de control del asma, incluyendo síntomas asmáticos diarios y nocturnos, porcentaje de días sin asma y necesidad de beta 2 agonistas o glucocorticoides orales cuando son utilizados como monoterapia.

Los antileucotrienos aprobados para uso en edad pediátrica se detallan en el cuadro # 1.

Cuadro # 1. Antileucotrienos aprobados para uso en pediatría.

Antileucotrieno	Dosis
Montelukast	2 – 6 años: 4 mg/día 6-12 años: 5 mg/día > 12 años: 10 mg/día
Zafirlukast	> 12 años: 20 mg/12 horas
Zileuton	> 12 años: 600 mg/6 horas

Conclusiones

Los estudios disponibles hasta la actualidad no demuestran evidencias fundadas respecto a la recomendación de antileucotrienos como única terapéutica del asma, pero proveen suficientes razones para considerar la administración de estas drogas con corticoides inhalados a bajas dosis para mantener el control de pacientes con asma persistente moderado a severo.

Estos fármacos también disminuyen la dosis de beta 2 agonistas de acción corta, logran una mejora moderada en la función pulmonar, disminuyen los síntomas nocturnos y poseen menos efectos colaterales que muchos fármacos antiasmáticos disponibles; por lo tanto deben ser considerados como tratamiento adicional a los glucocorticoides inhalados en el asma crónico infantil.

Referencias

1. Currie GP, McLaughlin K. The expanding role of leukotriene receptor antagonists in chronic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:731-41.
2. Ducharme F, Schwartz Z, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003133. DOI: 10.1002/14651858.CD003133.pub2
3. Jat GC, Mathew JL, Singh M. Treatment with 400 microg of inhaled budesonide vs 200 microg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:397-401.

4. Pajaron-Fernandez M, Garcia-Rubia S, Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L. Montelukast administered in the morning or evening to prevent exercise-induced bronchoconstriction in children. *Pediatr Pulmonol* 2006 ;41:222-7.
5. Stempel DA, Kruzikas DT, Manjunath R. Comparative efficacy and cost of asthma care in children with asthma treated with fluticasone propionate and montelukast *J Pediatr* 2007;50:162-7.
6. Straub DA, Minocchieri S, Moeller A, Hamacher J, Wildhaber JH. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old. *Chest* 2005 ;127:509-14.
7. van Adelsberg J, Moy J, Wei LX, Tozzi CA, Knorr B, Reiss TF. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. *Curr Med Res Opin* 2005 ;21:971-9.