

# Reflexiones sobre antileucotrienos

K.X. Naberan Toña, A. Martínez González y J.L. Mendia

## LECTURA RÁPIDA

### Planteamiento del problema

Los anti-LT han demostrado mejorar la función respiratoria, disminuir la necesidad de fármacos de rescate, mejorar los síntomas de asma y reducir la frecuencia de las crisis

### Argumentos

Se ha demostrado que los anti-LT protegen frente a la broncoconstricción inducida por el ejercicio e inhiben la broncoconstricción inducida por la hiperventilación con aire frío.

La administración de un anti-LT a un asmático, previamente a la ingesta de AAS, previene la broncoconstricción.

### Planteamiento del problema

El tratamiento del asma en la última década ha presentado cambios importantes, sobre todo el conocer los diferentes procesos que intervienen en la inflamación de las vías aéreas. Una consecuencia de esto fue la utilización de los corticoides inhalados en mayores dosis a las que utilizábamos los clínicos para el control de la enfermedad y la pauta de tratamiento mucho más larga que la prescrita hasta entonces. Los beta-2 agonistas de acción corta pasaron como fármaco de rescate o en el caso de las teofilinas y del bromuro de ipratropio a fármacos de segunda opción.

Posteriormente aparecieron los beta-2 agonistas de acción larga (formoterol y salmeterol), que inicialmente estaban indicados para los síntomas nocturnos y el asma de esfuerzo, pero en menos de 5 años se han posicionado junto con los corticoides inhalados en el tratamiento de fondo del asma.

Hace 3 años se comercializaron en España los antileucotrienos (anti-LT) montelukast y zafirlukast, pero no lo han hecho el zileuton y el pranlukast, que únicamente se comercializan en Estados Unidos y Japón, respectivamente. Los anti-LT han demostrado mejorar la función respiratoria, disminuir la necesidad de fármacos de rescate, mejorar los síntomas de asma, reducir la frecuencia de las crisis y permiten disminuir las dosis de corticoides inhalados en el tratamiento de fondo. Pero el problema de los clínicos es: ¿en qué medida mejoran todos los parámetros descritos respecto a los corticoides inhalados? o ¿cómo combinamos a este grupo de fármacos con los cor-

ticoides inhalados o con los broncodilatadores para obtener una mejor eficiencia y menos efectos secundarios? o ¿cuál es la secuencia de incluir los fármacos en las pautas de tratamiento según la gravedad del asma?

Algunas de estas preguntas tienen contestación con los resultados que aportan algunos ensayos clínicos (que no son muchos) y otras tendremos que esperar algún tiempo hasta que se publiquen los estudios. Además la polémica suscitada por el tipo de revisión efectuada por la asociación Cochrane Review<sup>1</sup> sobre las indicaciones de los anti-LT, principalmente sobre si «ahorran» o no corticoides inhalados, no ha ayudado a dar soluciones a este tema.

### Posicionamiento de los autores

1. Asma persistente leve.
2. Asma persistente moderada junto con los corticoides inhalados cuando no se puedan aumentar las dosis de éstos por sus efectos secundarios o por ser sujetos asmáticos resistentes a los corticoides.
3. En asmáticos que presentan intolerancia al ácido acetilsalicílico (AAS).
4. Se puede ensayar en pacientes que a pesar de estar tomando corticoides inhalados a dosis máximas y beta-2 agonistas de larga duración necesitan corticoides orales para el control de su asma.
5. En niños con gran actividad física diaria y que presenten asma de esfuerzo.

### Argumentos

#### Asma inducida por alérgenos

En la reacción rápida se han encontrado en orina niveles altos de LTE4, que se han podido atenuar de forma significativa con la administración de un anti-LT<sup>2,3</sup>; se ha demostrado que con esta disminución del nivel de excreción de LT disminuye de forma paralela la broncoconstricción.

#### Asma y esfuerzo

Se ha demostrado que los anti-LT protegen frente a la broncoconstricción induci-

<sup>a</sup>Equipo de AP Clot (Barcelona)

<sup>b</sup>Centro de Salud Cruces (Vizcaya)

<sup>c</sup>Centro de Salud Rentería-Iztietza (Guipúzcoa)

Correspondencia:  
Carlos Naberan Toña  
Ambulatorio El Clot  
C/ Biscaia, 305-309  
08027 Barcelona

da por el ejercicio<sup>4,5</sup>. También se ha observado que inhiben la broncoconstricción inducida por la hiperventilación con aire frío<sup>6</sup>. Sin embargo, el grado de protección varía entre los pacientes.

La protección de montelukast en el asma de esfuerzo es similar a la proporcionada por salmeterol en el tercer día de tratamiento y superior a la cuarta y octava semanas<sup>5</sup>.

Si el esfuerzo es infrecuente un beta-2 de corta duración sería suficiente. Pero en los niños que en general tienen una actividad física intensa y diaria, bien en el juego o en el deporte, estaría más indicado el tratamiento diario con un anti-LT o con corticoides inhalados a bajas dosis.

#### *Asma inducida por AAS*

La administración de un anti-LT a un asmático, previamente a la ingesta de AAS, previene la broncoconstricción<sup>7</sup>. Los anti-LT mejoran la función pulmonar en los asmáticos sensibles al AAS en ausencia de su ingesta<sup>8</sup>. Ello hace suponer que los anti-LT podrían estar muy indicados en el tratamiento de estos pacientes.

#### *Antagonistas de LT en el asma persistente*

Estudios comparativos entre anti-LT y cromoglicato disódico no demostraron diferencias entre ambos tratamientos<sup>9</sup>, aunque es difícil valorar la mejoría que presentaban los pacientes al tener éstos un asma muy leve, con funciones pulmonares casi normales.

La eficacia clínica de estos fármacos se ha mostrado similar a dosis bajas de corticoides inhalados, aunque tal vez el aumento del FEV<sub>1</sub> es superior con el uso de corticoides<sup>10,11</sup>. Se ha demostrado que el uso de anti-LT permite disminuir de forma significativa la dosis de corticoides inhalados en pacientes con asma moderada o grave<sup>12,13</sup>, aunque tendremos que esperar la publicación de 2 estudios (IMPACT y COMPACT) para evaluar de forma clara esta indicación. El montelukast ha demostrado ser igual de eficaz que el salmeterol en el control del asma en pacientes en los que su asma no se controlaba con dosis medias de corticoides inhalados<sup>14</sup>.

#### **Conclusiones**

El asma es una enfermedad inflamatoria y, por lo tanto, su tratamiento idóneo conti-

núa siendo los antiinflamatorios y de ellos los que mayor respuesta y mejor coste-efectividad obtiene son los corticoides inhalados. Los anti-LT son fármacos antiasmáticos eficaces, pero su posición en el tratamiento del asma, debido a las normativas y consensos internacionales, no está totalmente establecida. Esto se debe a una falta de estudios comparativos con otros fármacos y con pautas de tratamiento combinados. Además los beneficios clínicos no son uniformes en todos los asmáticos, y se calcula que un 30-50% de éstos no reacciona positivamente a los citados fármacos. Por su seguridad, pauta de tratamiento y nivel de evidencia en la eficacia, el montelukast se perfila como una de las primeras opciones entre los 2 anti-LT que hay en el mercado.

#### **Bibliografía**

1. The Cochrane library 2001 Issue 3.
2. Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Fuller RW, Dollery CT. Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI 204.219 un allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects. Lancet 1991; 337:690-4.
3. Rasmussen JB, Eriksson LO, Margolskee DJ, Tagari P, Williams VC, Andersson KE. Leukotriene D4 receptor blockade inhibits the immediate late bronchoconstrictor responses to inhaled antigen in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 1992;90:193-201.
4. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. N Engl J Med 1998; 147-52.
5. Villarán C, O'Neill SJ, Helbling A, Van Nostrand JA, Lee TH, et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. J Allergy Clin Immunol 1999; 104:547-53.
6. Israel E, Dermarkarian R, Rosenberg M, Sperling R, Taylor G, Rubin P, et al. The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor un asthma induced by cold, dry air. N Engl J Med 1990; 323:1740-4.
7. Nasser SM, Bell GS, Foster S, Spruce K, MacMillan R, William A, et al. Effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ZD2138 on aspirin-induced asthma. Thorax 1994;49:749-56.
8. Dahlen B, Margolskee DJ, Zetterstrom O, Dahlen SE. Effect of the leukotriene receptor antagonist MK-0679 on baseline pulmonary function in aspirin sensitive asthmatic subjects. Thorax 1993;48:1205-10.

#### LECTURA RÁPIDA

▼ La eficacia clínica de estos fármacos se ha mostrado similar a dosis bajas de corticoides inhalados. Se ha demostrado que su uso permite disminuir de forma significativa la dosis de corticoides inhalados en pacientes con asma moderada o grave.

#### Conclusiones

▼ Los anti-LT son fármacos antiasmáticos eficaces, pero su posición en el tratamiento del asma, debido a las normativas y consensos internacionales, no está totalmente establecida.

9. Holgate ST, Anderson KD, Rodgers EM. Comparison of «Accolate» (zaflurukast) with sodium cromoglycate in mild to moderate asthmatic patients [abstract]. *Allergy* 1995; 50(Suppl 26):319-20.
10. Malmstrom K, Rodríguez-Gómez G, Guerra J, Villaran C, Pineiro A, Wei L, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, control trial. *Ann Intern Med* 1999;130:487-95.
11. Laitinen LA, Naya IP, Binks S, Harris A. Comparative efficacy of zafirlukast and low dose steroids in asthmatics on prn  $\beta$ 2-agonists. *Eur Respir J* 1997;10(Suppl 25):419-20.
12. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, No-  
onan MJ, Finn AF, et al. Randomized, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BJM* 1999;319:87-90.
13. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1235-40.
14. 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;119:1021-6.