

Los antileucotrienos en el tratamiento del asma

LUIS GARCÍA-MARCOS^a Y EDUARDO GONZÁLEZ^b

^aUnidad de Investigación. Dirección de Salud Área II. Cartagena. Murcia. España. ^bUnidad de Neumología. Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián. España.

El asma es una de las enfermedades pediátricas más importantes en términos de prevalencia, morbilidad y consumo de recursos^{1,2}, de forma que los nuevos fármacos son siempre teóricamente bienvenidos. Los antileucotrienos, tanto antagonistas como inhibidores, constituyen la única nueva clase farmacológica introducida durante la pasada década. Han despertado grandes expectativas debido a que van dirigidos contra uno de los mediadores asmáticos más potentes: los leucotrienos.

Leucotrienos y antileucotrienos

Los leucotrienos se forman a partir del ácido araquidónico de la bicapa fosfolipídica de la mayoría de las membranas biológicas y tienen diversas funciones proasmáticas (fig. 1). Hay dos formas distintas de interferir con estos efectos: o bien inhibir la producción de estos compuestos a través del bloqueo de la actividad de la 5-lipooxigenasa o de su proteína activadora (FLAP) (inhibidores), o bien bloquear sus receptores (antagonistas). Los antagonistas disponibles en la actualidad interfieren de forma competitiva con uno solo de los receptores de los leucotrienos: el CysLT1. Los antagonistas del CysLT1 comercializados actualmente son: zafirlukast, pranlukast y montelukast. El único inhibidor de la 5-lipooxigenasa es el zileuton. En España sólo están aprobados para pediatría el zafirlukast (Accolate®) a partir de los 12 años y el montelukast (Singulair®) a partir de los 2 años.

Los antileucotrienos se administran oralmente, se absorben en el tracto gastrointestinal y se metabolizan en el hígado. La dosis de zafirlukast es de 10 mg dos veces al día, y la de montelukast, de 5 mg (niños de 6-14 años) y de 4 mg (niños de 2-5 años) una vez al día. La administración de zafirlukast con comidas ricas en proteínas o grasas reduce ostensiblemente su disponibilidad, cosa que no ocurre con montelukast³⁻⁷.

Disminución de la hiperrespuesta bronquial

Todos los antileucotrienos han demostrado su acción broncodilatadora en diversos estudios, tanto administrados de forma aguda⁸ como crónica⁹. Estos fármacos han mostrado también su eficacia en la prevención de la hiperreactividad bronquial en adultos con estímulos tales como leucotrienos, alérgenos, adenosín-monofosfato, metacolina o histamina¹⁰, además del ejercicio. En este último caso, la efectividad de este fármaco en este tipo de asma es comparable a la del salmeterol, con la

Puntos clave

- Los antileucotrienos son fármacos fundamentalmente antiinflamatorios.
- En niños, en el broncospasmo inducido por ejercicio, el montelukast ha demostrado una eficacia comparable al salmeterol, sin la taquifilaxia de éste.
- Los antileucotrienos pueden ayudar a controlar al niño asmático.
- En adultos, la eficacia de los antileucotrienos en el control del asma a largo plazo es inferior a la de los glucocorticoides inhalados a dosis bajas. En pediatría, faltan estudios comparativos.
- El papel de los antileucotrienos como ahorradores de corticoides está por determinar.

ventaja sobre éste de que su capacidad protectora no parece disminuir con el tiempo¹¹.

Sin embargo, hay pocos estudios de provocación bronquial en niños; en un estudio de niños de 3-5 años redujo significativamente la respuesta bronquial al aire frío y seco (como marcador de broncospasmo inducido por ejercicio)¹².

Disminución de la inflamación bronquial

Si clasificamos a los antileucotrienos en cuanto a su acción en el tratamiento del asma, deberían incluirse entre los antiinflamatorios. Se ha demostrado que el montelukast reduce tanto los eosinófilos en esputo como los circulantes tanto en adultos¹³ como en niños^{14,15}. El zafirlukast ha demostrado también este efecto en adultos. La concentración de óxido nítrico espirado, que es un marcador de la inflamación de la vía aérea, también disminuyó en niños de 6-15 años tratados con montelukast. En este estudio¹⁵, el óxido nítrico espirado disminuyó en un 15% a los 2 días de tratamiento y en un 20% a los 14 días. La budesonida, a una dosis baja (200 µg una vez al día), redujo este marcador de la inflamación en un 43%.

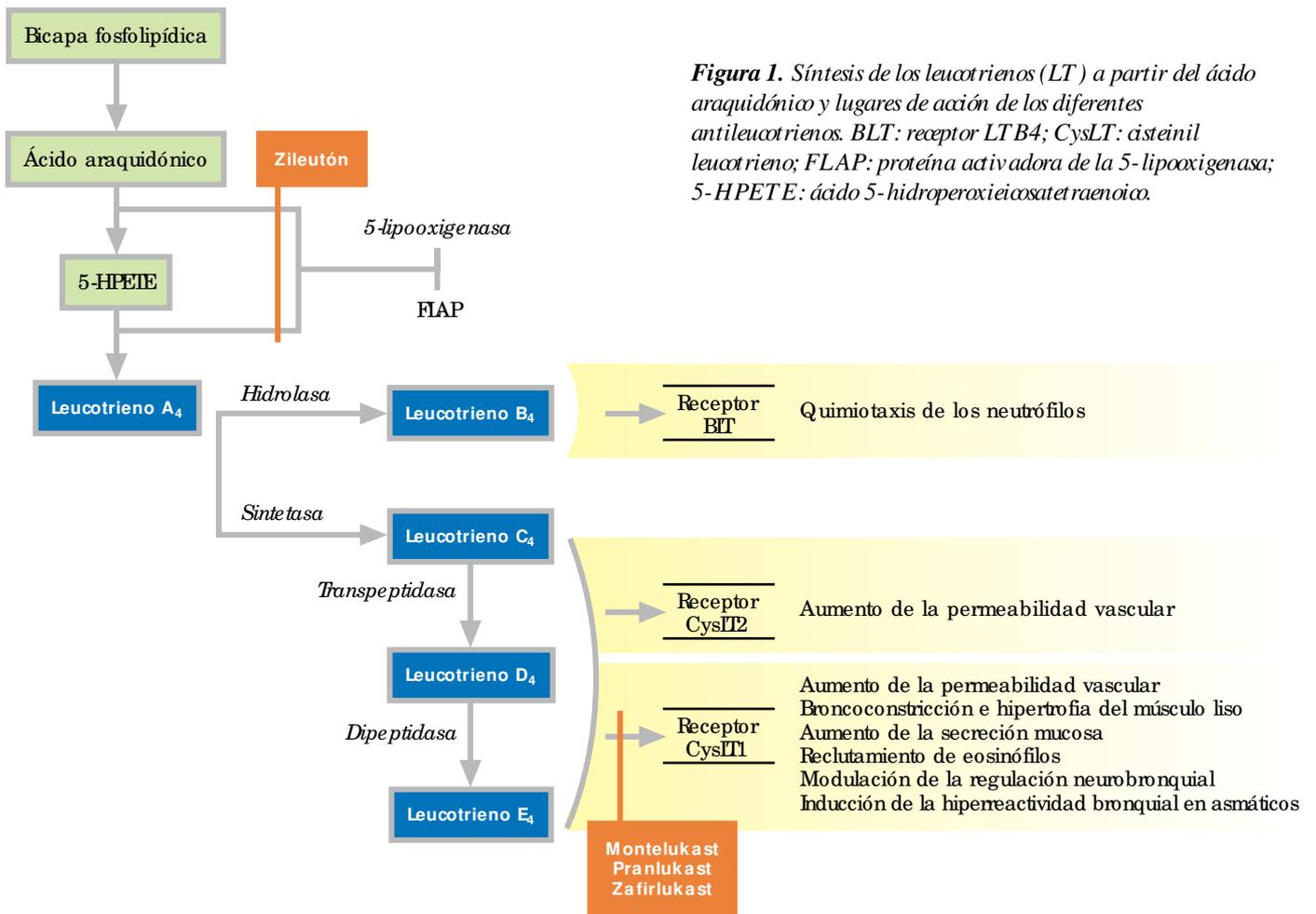


Figura 1. Síntesis de los leucotrienos (LT) a partir del ácido araquidónico y lugares de acción de los diferentes antileucotrienos. BLT: receptor LTB_4 ; CysLT: cisteinil leucotrieno; FLAP: proteína activadora de la 5-lipooxigenasa; 5-HPETE: ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico.

Antileucotrienos y placebo en el tratamiento del niño con asma

En un estudio en el que se evaluó la administración de zafirlukast a dosis de 5, 10, 20 y 40 mg, dos veces al día, en niños de 5-11 años, se encontró una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo, que fue máxima con las dos dosis más bajas, sin que el incremento de estas dosis obtuviera un beneficio adicional. Las diferencias se obtuvieron en casi todos los puntos de estudio, como el FEV₁, el PEF o la medicación de rescate, pero no en la escala de síntomas nocturnos¹⁶.

En el caso de montelukast se han realizado dos estudios con tamaño muestral adecuado en niños. El primero de ellos¹⁷ incluyó a 336 niños de 6-14 años con un asma no controlada, que fueron seguidos durante 8 semanas mientras recibían montelukast (5 mg) o placebo. Los beneficios de montelukast fueron estadísticamente significativos en relación al placebo, con una magnitud comparable a los estudios de adultos: un 5% de incremento del FEV₁ respecto al placebo, un 8% en cuanto a la calidad de vida y una disminución de los síntomas diurnos (7% inferior a placebo) y nocturnos (5% inferior a placebo) y de uso de medicación de rescate (10% inferior a placebo). En el segundo estudio¹⁴ se incluyó a 698 niños de 2-5 años que recibieron 4 mg de montelukast o placebo y que fueron seguidos durante 12 semanas. Hubo diferencias también estadísticamente significativas entre el placebo y el grupo acti-

vo en lo referente a síntomas diurnos (-27% frente a -37%) y nocturnos (-31% frente a -37%). Hubo también diferencias en otros parámetros, aunque no se proporcionan los valores basales. La evaluación global del cuidador del niño no fue estadísticamente diferente, lo mismo que los resultados de la puntuación de calidad de vida, que fueron ligeramente mejores en el grupo de montelukast pero sin diferencias significativas (+12% frente a +10%), aumentando en ambos grupos más de 0,5 puntos. Por lo tanto, aunque los efectos de los antileucotrienos son superiores a los del placebo, no dejan de ser relativamente modestos.

Antileucotrienos y otros fármacos antiasmáticos en pediatría

No existen estudios bien diseñados en niños que comparen la efectividad de los antileucotrienos con los fármacos antiinflamatorios por excelencia, que son los glucocorticoides inhalados. Sin embargo, los estudios en adultos ponen claramente de manifiesto que la efectividad de una dosis de budesonida o equivalente de 400 µg/día es muy superior a cualquiera de los antileucotrienos¹⁸. En la última actualización del National Asthma Education and Prevention Program¹, los antileucotrienos se recomiendan en el asma leve persistente, en los niños de 5 años o menos como alternativa a las dosis bajas de glucocorticoides inhalados, que son el tratamiento de elección. En escolares, la GINA (Global Initiative for Asthma) hace

aproximadamente la misma recomendación, y específica que no hay estudios sobre la eficacia de los antileucotrienos en niños con asma leve persistente, por lo que no deben usarse². En ambas guías los antileucotrienos se recomiendan como terapias adjuntas a los glucocorticoides inhalados en estadios más graves de asma.

Antileucotrienos como ahorradores de glucocorticoides

Tampoco existen estudios en niños que aclaren de forma definitiva la capacidad ahorradora de glucocorticoides de los antileucotrienos. El único estudio que arroja una cierta luz sobre esto se realizó en niños de 6-14 años cuya asma no estaba bien controlada con budesonida a dosis de 400 µg/día¹⁹. La adición de 5 mg de montelukast aumentó ligeramente el FEV₁ en relación al placebo (+4,6% montelukast sobre la basal y +3,3% placebo sobre la basal, p = no significativo) y disminuyó significativamente el uso de medicación de rescate (-1,4 frente a -1 inhalaciones/día). El montelukast fue también significativamente superior al placebo en lo referente al PEF y al número de días sin exacerbaciones. Sin embargo, no hubo diferencias en lo referente a la calidad de vida relacionada con la salud.

De los datos de los ensayos clínicos en adultos se desprende que los antileucotrienos no son unos ahorradores de glucocorticoides muy efectivos^{20,21}, y que los broncodilatadores de acción prolongada son superiores a ellos en este aspecto y, además, más baratos²¹⁻²³. Cuando se ha estudiado, también sólo en adultos, si la asociación de montelukast (10 mg/día) a fluticasona (100 µg/12 h) mejoraba más la inflamación que fluticasona a igual dosis (ensayo clínico doble ciego, controlado, cruzado, con períodos de 8 semanas), la variable principal del efecto (inflamación en biopsias bronquiales) no mostró cambios significativos entre ambos tratamientos²⁴.

Los antileucotrienos, fármacos seguros

Los antileucotrienos son fármacos muy seguros, y excepto dolor abdominal, cefaleas y algunas elevaciones de las enzimas hepáticas con dosis más elevadas que las recomendadas, todos los efectos adversos descritos en los ensayos clínicos son comparables con los del placebo. La única enfermedad grave que se ha relacionado con los antileucotrienos es el síndrome de Churg-Strauss, una vasculitis sistémica con asma, eosinofilia tisular, granulomas extravasculares y necrosis fibrinoide del tejido conectivo²⁵. Lo más probable es que este síndrome no sea

causado directamente por la ingesta de antileucotrienos, sino que se deba a un efecto de desenmascaramiento en individuos predispuestos que se encuentran tratados con corticoides cuando éstos se retiran para ser sustituidos por antileucotrienos. Por otro lado, no se ha descrito ningún caso de un niño asmático tratado con antileucotrienos que haya padecido esta enfermedad.

Otros aspectos terapéuticos de los antileucotrienos

Los Cys-LT están implicados también en la reacción inflamatoria desencadenada por el virus respiratorio sincitial (VRS) en la bronquiolitis aguda del lactante, y se sabe que la bronquiolitis VRS(+) se comporta en numerosas ocasiones como responsable de los episodios de bronquitis recurrentes posteriores conocidos hoy como enfermedad reactiva de la vía aérea posbronquiolitis.

Con estos antecedentes, y con el objetivo de estudiar si después del episodio de bronquiolitis en tratamiento con antagonistas de los leucotrienos era capaz de disminuir los siguientes episodios obstructivos de la pequeña vía aérea, se ha realizado un primer ensayo clínico controlado, doble ciego y grupos paralelos, en 116 lactantes tratados durante 4 semanas con montelukast (5 mg/día) frente a placebo, que ha mostrado la eficacia de la intervención activa al disminuir los síntomas posteriores y las reagudizaciones²⁶. Estos resultados abren una nueva línea de aplicación farmacológica que debe ser minuciosamente evaluada e interpretada a la luz de otras investigaciones que, ineludiblemente, deben llevarse a cabo²⁷.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología

1. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report. Update on Selected Topics 2002. National Heart, Lung and Blood Institute. Disponible en <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm>
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2002. Disponible en <http://www.ginasthma.com>
3. Zafirlukast product monograph. Chesire, UK: Zeneca Pharmaceuticals, 1997.

4. Adkins JC, Brogden RN. Zafirlukast. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of asthma. *Drugs* 1998;55:121-44.
5. Schoors DF, De Smet M, Reiss T, Margolske D, Cheng H, Larson P, et al. Single dose pharmacokinetics, safety and tolerability of MK-0476, a new leukotriene D₄-receptor antagonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:277-80.
6. Zhao JJ, Rogers JD, Holland SD, Larson P, Amin RD, Haesen R, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of montelukast sodium (MK-0476) in healthy young and elderly volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1997;18:769-77.
7. Cheng H, Leff JA, Amin R, Gertz BJ, De Smet M, Noonan N, et al. Pharmacokinetics, bioavailability, and safety of montelukast sodium (MK-0476) in healthy males and females. *Pharm Res* 1996;13:445-8.
8. Hui KP, Barnes NC. Lung function improvement in asthma with a cysteinyl-leukotriene receptor antagonist. *Lancet* 1991;337:1062-3.
9. ● ● Kemp JP, Korenblat PE, Scherger JE, Minkwitz M. Zafirlukast in clinical practice: results of the Accolate Clinical Experience and Pharmacoeconomics Trial (ACCEPT) in patients with asthma. *J Fam Pract* 1999;48:425-32.
10. García-Marcos L, Schuster A. Antileucotrienes in asthma: present situation. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:441-66.
11. ● ● Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. *Exercise Study Group. Ann Intern Med* 2000;132:97-104.
12. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:187-90.
13. Henderson WR Jr, Tang LO, Chu SJ, Tsao SM, Chiang GK, Jones F, et al. A role for cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:108-16.
14. ● ● Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.
15. ● Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1227-31.
16. ● ● Pearlman DS, Lampl KL, Dowling PJ, Miller CJ, Bonuccelli CM. Effectiveness and tolerability of zafirlukast for the treatment of asthma in children. *Clin Ther* 2000;22:732-47.
17. ● ● Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group. JAMA* 1998;279:1181-6.
18. ● Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002314.
19. ● ● Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001;138:694-8.
20. ● Ducharme F. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD003133.
21. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1088-95.
22. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW, et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001;120:423-30.
23. Stempel DA, O'Donnell JC, Meyer JW. Inhaled corticosteroids plus salmeterol or montelukast: effects on resource utilization and costs. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:433-9.
24. O'Sullivan S, Akveld M, Burke CM, Poulter LW. Effect of the Addition of Montelukast to inhaled Fluticasone Propionate on airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:745-50.
25. Churg J, Strauss L. Allergy granulomatosis, allergic angiitis and polyarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27:277-301.
26. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:379-83.
27. Szeffer S, Simoes EA. Montelukast for respiratory syncytial virus bronchiolitis. Significant effect or provocative findings? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:290-1.

Bibliografía recomendada

Muijers BRR, Noble S. Montelukast. Revisión de su potencial terapéutico en el asma en niños de 2 a 14 años. *Pediatr Drugs* 2002;4:123-39.

Reimpresión en castellano de la publicación original del grupo Adis International. Recoge una excelente revisión en profundidad de todos los estudios pediátricos publicados con montelukast actualizado hasta 18 de enero de 2002, seleccionados por ensayos clínicos extensos, bien controlados, con metodología estadística adecuada. Incluye datos farmacológicos y farmacocinéticos relevantes.

Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.

Se trata de un ensayo clínico, doble ciego, paralelo y controlado por placebo en un elevado número de pacientes asmáticos de 2 a 5 años seguidos durante 12 semanas. Es la mejor fuente para conocer la magnitud de los efectos—en general moderados—de montelukast en un gran número de variables de estudio.

Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group. JAMA* 1998;279:1181-6.

Ensayo clínico, doble ciego, paralelo y controlado por placebo en el que se siguió a niños de 6 a 14 años durante 8 semanas. La variable de estudio principal fue el FEV1. Montelukast consiguió incrementar este parámetro significativamente más que el placebo, aunque la diferencia entre ambas ramas de tratamiento fue modesta (4%).

Pearlman DS, Lampl KL, Dowling PJ Jr, Miller CJ, Bonuccelli CM. Effectiveness and tolerability of zafirlukast for the treatment of asthma in children. *Clin Ther* 2000;22:732-47.

Ensayo clínico, doble ciego, paralelo, controlado por placebo en niños de 5 a 11 años con varias dosis de zafirlukast. El punto fundamental de estudio fue el cambio del FEV1 (como porcentaje sobre el previsto) tras 6 semanas de tratamiento. Con las dosis de 5 y 10 mg dos veces al día se obtuvieron ya los mayores efectos: +4% con placebo y +6,3% con zafirlukast (p < 0,04). Es el único ensayo en niños con zafirlukast.

Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001;138:694-8.

Único ensayo clínico (doble ciego, controlado por placebo y cruzado) en niños en el que se evalúan los efectos de la adición de montelukast a corticoides inhalados. Los niños del estudio se encontraban previamente tomando una dosis de budesonida de 400 µg/día, sin tener su asma bajo control. La administración concomitante de montelukast 5 mg mejoró el control en mayor grado que el placebo, aunque el beneficio fue pequeño.