

---

# ANTILEUCOTRIENOS EN EL ASMA INFANTIL

---

María Eugenia Horna, Matías Ezequiel Horna, Marianela Eliana Mauri  
Dra. Lilian Norma De Negri

## RESUMEN

El asma bronquial es un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas asociado a una elevación de células inflamatorias predominantemente eosinófilos, mastocitos y linfocitos.

En individuos susceptibles determina un aumento de la respuesta de las vías aéreas de los agentes inhalados, así como también episodios recurrentes de sibilancias, disnea y tos, con preferencia nocturnos. Estos síntomas por lo común se asocian con obstrucción bronquial difusa, de intensidad variable y que es parcialmente reversible en forma espontánea o con tratamiento.

Presenta una creciente y elevada prevalencia especialmente en la población infantil.

El tratamiento comprende tres aspectos fundamentales:

- 1) Educación del niño y sus padres.
- 2) Medidas generales de control ambiental.
- 3) Terapia farmacológica, sintomática y profiláctica.

Con respecto a este último punto, se dispone de dos tipos de fármacos para el manejo de esta enfermedad: Rescatadores y Controladores; dentro de este último grupo se hallan los antileucotrienos, objeto de estudio de este trabajo.

Los antileucotrienos son fármacos que actúan inhibiendo la enzima 5-lipoxigenasa o antagonizando a los receptores de leucotrienos (cistenil-leucotrienos).

La terapia con la mayoría de los modificadores de leucotrienos genera mejorías en la función pulmonar, reducción en la sintomatología y disminución en la necesidad de tratamiento de rescate con B<sub>2</sub> adrenérgicos.

En conclusión, son considerados una nueva alternativa de tratamiento, ya que permiten una reducción de glucocorticoides inhalados, así como también poseen un efecto aditivo a la terapia con glucocorticoides.

**Palabra clave:** Antileucotrienos, asma, niñez, tratamiento

## SUMMARY

Bronchial asthma is a chronic and inflammatory airway disease. It is associated with an increase of inflammatory cells predominantly eosinophils, mast cells and lymphocytes.

In sensitive people it determines a bronchial hyperresponsiveness to a variety of inhaled agents as well as recurrent episodes of wheezing, dispnea and cough, especially at nighttimes. These symptoms are commonly associated with diffuse bronchial obstruction, with a variable intensity, that is partially reversible spontaneously on with treatment.

It has an increasing and high prevalence especially in childhood.

The treatment includes three fundamental aspects:

- 1) Children and parent's education.
- 2) General measures of environmental control.
- 3) Pharmacological therapy, symptomatic and prophylactic.

Referring to the last point mentioned there are two types of drugs available for this illness's treatment: rescue and control therapy. The last group includes the leukotrienes modifiers that are the aim of our research.

The antileukotrienes are drugs that inhibit the leukotrienes synthesis by the inhibition of 5-lipoxigenase enzyme or they are leukotrienes-receptor's antagonists (cisteinil-leukotrienes).

Therapy with most antileukotrienes determines an improvement in lung function, a reduction in the symptomatology and decrease the need for rescue therapy with B<sub>2</sub> adrenergic.

In conclusion, they are considered a new alternative of treatment because they permit a reduction of inhaled glucocorticoids doses, as well as they have an additive effect to the glucocorticoids therapy

**Key word:** Antileukotrienes, asthma, childhood, treatment.

## INTRODUCCION

El asma bronquial tiene una elevada y creciente prevalencia, en especial en la población infantil. La frecuencia de esta enfermedad, es 10 veces mayor en el niño

que en el adulto y es más elevada en el sexo masculino<sup>(1)</sup>.

Los síntomas iniciales en general son vagos y suelen asociarse con rinitis, accesos de tos seca luego productiva, de pre-

dominio nocturno, sibilancias y disnea u opresión torácica. El examen torácico por lo general muestra hiperinsuflación <sup>(1)</sup>.

El diagnóstico en el niño mayor de 5 o 6 años se efectúa de forma clínica y funcional, en cambio en el niño menor es predominantemente clínico <sup>(1)</sup>.

El asma se clasifica según su severidad: intermitente y persistente (leve, moderada y severa) <sup>(2)</sup>.

Con respecto al tratamiento los agentes farmacológicos se dividen en dos grupos: <sup>(3)</sup>

- o Rescatadores: estos proveen una rápida inversión de la obstrucción aguda del flujo respiratorio y el alivio de los síntomas acompañantes, por relajación directa del músculo liso bronquial. Dentro de este grupo se hallan: B<sub>2</sub> adrenérgicos, glucocorticoides, anticolinérgicos y metilxantinas.
- o Controladores: actúan principalmente atenuando principalmente la inflamación de las vías respiratorias. Ellos son: glucocorticoides, B<sub>2</sub> adrenérgicos de acción prolongada y antileucotrienos.

Los antileucotrienos son la clase más reciente de fármacos para el control del asma a largo plazo. Son potentes mediadores bioquímicos que contribuyen a la obstrucción de las vías respiratorias al contraer el músculo liso bronquial <sup>(4)</sup>.

**OBJETIVOS:** La presente revisión bibliográfica tiene como objetivos:

- Destacar los avances en el tratamiento del asma infantil, analizando los resultados de estudios existentes sobre el mismo y destacando a los antileucotrienos como alternativa terapéutica.
- Describir los beneficios de los modificadores de leucotrienos en relación a las demás drogas utilizadas para el manejo del asma infantil.

## MATERIALES Y METODOS

Para la confección de esta revisión se ha utilizado bibliografía de clínica médica y ensayos clínicos controlados extraídos a través del buscador PubMed y Cochrane, utilizando las palabras claves: Antileucotrienos, Asthma in childhood, Advances in asthma's treatment.

La búsqueda se restringió a artículos publicados en el período de julio de 1999 hasta julio de 2005.

## DESARROLLO

Los leucotrienos se identificaron en 1938 como sustancias de acción lenta de la

anafilaxia, más tarde se evidenciaron como ácidos grasos cuyas formas bioquímicas C4 y D4 muestran una potencia broncoconstrictora 1.000 a 10.000 veces mayor que la histamina, con una duración de acción 3 a 5 veces superior. <sup>(5)</sup>

Estos hallazgos motivaron bloquear una o más de las vías convergentes que producen la respuesta inflamatoria, siendo el resultado la aparición de los Antileucotrienos o Modificadores de leucotrienos, medicamentos que inhiben la síntesis de leucotrienos (por inhibición de la enzima 5-lipoxigenasa) o antagonizan los receptores cisténil-leucotrienos.

Dentro de este grupo se hallan: <sup>(6)</sup>

❖ **MONTELUKAST**(antagonista del receptor):

Administración por vía oral, una dosis al acostarse. Posología:

2-6 años 4 mg/día

6-14 años 5 mg/día

>14 años 10 mg/día.

❖ **ZAFIRLUKAST**(antagonista del receptor):

Administración por vía oral. Posología:

>12 años 20 mg/12 h.

❖ **ZILEUTON**(inhibidor de la 5-lipoxigenasa):

Administración por vía oral. Posología:

>12 años 600 mg/6 h.

En un ensayo clínico controlado randomizado, doble ciego, multicéntrico <sup>(7)</sup>, que incluyó 689 pacientes con edades entre 2 y 5 años, donde participaron 93 centros mundiales; se administró a 228 pacientes tratamiento con placebo y a 461 pacientes 4 mg de montelukast. El grupo de pacientes seleccionados poseían una historia de asma clínicamente diagnosticada y requerían para el manejo de la misma, el uso de b<sub>2</sub> agonistas y glucocorticoides inhalados.

Luego de 12 semanas de tratamiento, el montelukast produjo mejorías significativas comparadas con la administración de placebo en múltiples parámetros del control del asma incluyendo: síntomas asmáticos diarios y nocturnos, porcentaje de días sin asma, la necesidad de B<sub>2</sub> agonistas o glucocorticoides orales, periodicidad de evaluaciones médicas y eosinófilos en sangre periférica.

El beneficio clínico del montelukast fue evidente a las 24 horas de inicio de su administración en niños entre 2 y 5 años y fue bien tolerado sin efectos adversos clínicamente significativos.

Según los estudios de Jeffrey y col. <sup>(8)</sup> existen dos condiciones en las cuales los antileucotrienos podrían tener particular

ventaja sobre otras drogas: la primera es en el asma inducida por el ejercicio. El efecto a largo plazo sin desarrollo de tolerancia producida por estas drogas comparándolas con los B<sub>2</sub> agonistas de acción prolongada, pueden ser de elevado valor en niños que desean hacer ejercicios físicos en la escuela, previniendo la necesidad de uso de B<sub>2</sub> agonistas de acción intermedia.

La segunda condición sería su acción en el asma inducida por aspirina, forma no muy común en niños. Todos los efectos fisiopatológicos del asma inducida por aspirina son debidos a los cistenil-leucotrienos y pueden mejorarse mediante la administración de antileucotrienos a largo plazo.

Otra ventaja lo constituye su vía de administración oral que conlleva a una elevada adhesividad al tratamiento en edades pediátricas; así como también su potente acción sistémica que determina una mayor eficacia terapéutica.

Se expone también que el efecto broncodilatador de los antileucotrienos y de los B<sub>2</sub> adrenérgicos es parcialmente aditivo; por lo cual se sugiere la administración conjunta de estos fármacos en el tratamiento de pacientes con broncoconstricción asmática debido a su diferente mecanismo de broncodilatación.

Los efectos adversos de estos fármacos tales como cefaleas, diarrea y rubefacción, son poco frecuentes, limitados y transitorios. No se ha demostrado interacciones nocivas con prednisolona ni prednisona, razón por la cual es ampliamente aconsejado en pacientes con asma persistente leve a moderada<sup>(5)</sup>

En una revisión de Cochrane en base a una búsqueda realizada en Medline, Embase, Cinahl (hasta agosto del 2003) evidenció que la adhesión 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.

La adhesión de antileucotrienos está asociada con un control superior del asma después de la disminución gradual de corticoides, sin embargo actualmente no puede cuantificarse el efecto economizador de los mismos, el cual parece ser moderado.<sup>(9)</sup>

## CONCLUSION

En los estudios disponibles hasta la actualidad no existen 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 moderada a severa.

Estas drogas también disminuyen la dosis de los b2 agonistas, logran una mejora moderada en la función pulmonar, una disminución de los síntomas nocturnos y poseen menos efectos adversos que los antiasmáticos disponibles actualmente.

Por lo tanto están siendo consideradas como tratamiento adicional a los glucocorticoides inhalados en el asma crónica infantil.

## BIBLIOGRAFIA

1. Meneghello JR, Enrique FN, Enrique Paris M, Fuga FT. *Pediatría*. 5ª Edición. Madrid: Editorial Panamericana, 1997: Vol. I: 1268-1287.
2. Beers Marck H, Berkow R, Bogin R, Fletcher Andrew J. *El manual Merck de diagnóstico y tratamiento*. 10ª edición. Madrid: Harcourt editorial, 1999: 558-570.
3. Tierney LM Mc. Phee SJ, Papadakis MA. *Diagnóstico clínico y tratamiento*. 39ª Edición. México: Editorial El Manual Moderno, 2005: 226-235.
4. Picado-Vallés C, Perpiñá-Tordera M. Rinitis. asma bronquial. En: Farreras PV, Rozman C, Cardellach F, Ribera JM, Serrano S, ed. *Medicina interna*. 14ª Edición. Madrid: Editorial Harcourt, 2004: Vol I: 870-883.
5. Migoya E, Kearns GL, Martford A y col. Pharmacokinetics of Montelukast in asthmatic patients of 6 to 24 months old. *Pharmacology* 2004, 44: 47-49
6. Bisgaard H, Nielsen JP. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:187-190.
7. Knorr B, Franchi L, Bisgaard H y col. Montelukast, a Leukotriene Receptor Antagonist, for the Treatment of Persistent Asthma in Children Aged 2 to 5 Years. *Pediatrics* [en línea] 2001 September [fecha de acceso 10 de agosto de 2005]; 108 (3) : 48. URL Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/108/3/e48>
8. Jeffrey M, Elliot MD, O'Byrne PM. Treatment of Asthma with drugs modifying the leukotrienes pathway. *N Eng J Med* 1999; 340:197-206.
9. Fármacos antileucotrienos agregados a los corticosteroides inhalados para el asma crónica. *La Biblioteca Cochrane Plus* [en línea] 2005 [fecha de acceso 2 de septiembre de 2005];(2) URL disponible en: <http://www.cochrane.org/reviews/es/ab003133.html>