

## Fármacos antileucotrienos: una nueva expectativa para el control farmacológico de la inflamación en asma

José A. Arguedas Quesada

### Resumen

Esta es una revisión bibliográfica que tiene por objeto analizar las evidencias relacionadas con la efectividad y la seguridad de los agentes antileucotrienos, en los pacientes con asma que pueden beneficiarse de la terapia antiinflamatoria continua.

Los leucotrienos son mediadores endógenos importantes en la patogenia de la respuesta inflamatoria de las vías aéreas. Sus múltiples efectos pueden ser bloqueados con el uso de fármacos que inhiban su síntesis o que antagonicen sus acciones a nivel del receptor.

Con el uso de esos fármacos se consigue disminuir los síntomas del asma, mejorar el FEV<sub>1</sub> y reducir el uso de otros medicamentos; su eficacia es moderada. En comparación con otras drogas antiinflamatorias, tienen las ventajas de que se administran por la vía oral y que su acción se inicia rápidamente. En general son bien tolerados, aunque existe preocupación sobre la hepatotoxicidad del zileuton.

Se recomienda su uso como terapia alternativa a los glucocorticoides inhalados en asma leve-moderada, y combinada con glucocorticoides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada en asma severa. Se requiere de más estudios clínicos para definir el lugar preciso que estos fármacos ocuparán en el tratamiento ambulatorio crónico del asma bronquial.

**Descriptor:** Asma bronquial, Inflamación, Leucotrienos, Fármacos antileucotrienos, Zafirlukast, Montelukast, Pranlukast, Zileuton.

---

#### Correspondencia:

Dr. José Agustín Arguedas Quesada  
Depto. de Farmacología y Toxicología Clínicas  
Escuela de Medicina  
Universidad de Costa Rica  
San Pedro de Montes de Oca.

### Introducción

La visión tradicional del asma bronquial se ha modificado radicalmente en años recientes, con el conocimiento del papel fundamental que tiene el componente inflamatorio de las vías aéreas en esta patología. Consecuentemente, el abordaje farmacológico también ha variado, de manera que las tendencias actuales se orientan hacia el uso de fármacos con actividad antiinflamatoria desde los estados leves de la enfermedad.

A pesar de que existen diferentes tipos de medicamentos con acciones antiinflamatorias, tales como glucocorticoides, metilxantinas, cromoglicato de sodio, agonistas beta-2 adrenérgicos y nedocromil, no se han conseguido los objetivos terapéuticos esperados debido a varios factores, entre los cuales debe mencionarse la actividad limitada de algunos de los fármacos, sus efectos secundarios y el pobre cumplimiento de los pacientes con los esquemas prescritos.

Ante esa perspectiva, se han desarrollado dos grupos distintos de fármacos que tienden a inhibir la acción de los leucotrienos sobre las vías aéreas. Estos innovadores fármacos, que se constituyen en una nueva expectativa hacia el control ambulatorio del asma bronquial, también han permitido aclarar algunos de los aspectos relacionados con el papel fundamental que cumplen estos mediadores endógenos en la reacción inflamatoria de las vías aéreas.

### El papel de los leucotrienos en la inflamación en asma

Los leucotrienos, conocidos anteriormente como sustancia de reacción lenta de anafilaxia, tienen un papel importante en la respuesta inflamatoria en el asma atópica y otras enfermedades<sup>1,2</sup>; en asma, los leucotrienos están involucrados en el mantenimiento de la respuesta aguda que ocurre en las vías

aéreas después de la provocación con alérgenos, y se les brinda un papel importante en la fisiopatología del asma inducida por el ejercicio y del asma nocturna<sup>3-5</sup>.

Al igual que las prostaglandinas y los tromboxanos, los leucotrienos son productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico, pero que siguen vías metabólicas distintas. En el caso de prostaglandinas y tromboxanos se sigue la vía de la enzima ciclooxigenasa, mientras que para la síntesis de leucotrienos se toma el ácido araquidónico del depósito de fosfolípidos intracelulares y se sigue la vía metabólica que inicia con la enzima 5-lipooxigenasa (Ver figura 1).

Varios tipos de células pueden sintetizar leucotrienos por medio de la vía de la 5-lipoxigenasa, tales como eosinófilos, basófilos, macrófagos alveolares, mastocitos y neutrófilos. A diferencia de otras sustancias, como la histamina, que se sintetizan y se almacenan en gránulos intracelulares para ser liberadas posteriormente, los leucotrienos se sintetizan en las células activadas y se liberan instantáneamente. Para que la enzima 5-lipoxigenasa pueda ejercer su acción, se requiere de calcio y también de la presencia de una proteína, la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa o FLAP, cuya función parece ser la de ligar a la enzima y al ácido araquidónico a la membrana citoplasmática<sup>6-9</sup>.

El ácido araquidónico es entonces convertido en un metabolito intermedio llamado ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HETE), que posteriormente se convierte en el leucotrieno A4

(LTA4). Este primer leucotrieno es inestable y puede seguir dos vías metabólicas: puede hidroxilarse y convertirse en leucotrieno B4 (LTB4), o puede conjugarse con glutatión por acción de la LTC4 sintetasa para producir los cisteinil-leucotrienos. Los cisteinil-leucotrienos son LTC4, LTD4 y LTE4, que pueden ser producidos en una serie de reacciones bioquímicas; el producto final, LTE4 es excretado por la orina.

En el pulmón humano se han identificado dos tipos de receptores que ligan leucotrienos: uno de ellos es específico para LTB4 y el otro para cisteinil-leucotrienos, aunque es posible que para estas últimas sustancias existan subtipos específicos de receptores<sup>10,11</sup>.

El leucotrieno B4 es producido principalmente en los mastocitos, neutrófilos, monocitos circulantes y macrófagos alveolares; su función es predominantemente quimiotáctica para neutrófilos y eosinófilos<sup>12,13</sup> (Ver tabla 1).

Los cisteinil-leucotrienos son sintetizados principalmente por los eosinófilos y mastocitos, por lo que tienen participación tanto en la fase aguda como en la fase tardía de la reacción inflamatoria en asma<sup>3,15,16</sup>; estas sustancias son muy importantes, pues tienen acciones intensas directas sobre varios componentes de la respuesta inflamatoria. (Ver tabla 1).

Además de sus acciones directas, los leucotrienos parecen ser también los mediadores involucrados en la respuesta broncoconstrictora inducida por el factor activador de las plaquetas<sup>27,28</sup>.

**TABLA 1**  
**Principales acciones de los leucotrienos**

Leucotrieno	Acciones	Referencias
LTB4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos</li> <li>Adhesión leucocitaria al endotelio</li> </ul>	12, 13 14
LTC4, LTD4, LTE4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potente acción broncoconstrictora directa (en este sentido se calcula que son aproximadamente 1000 veces más potentes que la histamina)</li> <li>Edema de la pared bronquial por aumento de la permeabilidad vascular por contracción de las células endoteliales postcapilares</li> <li>Aumento de la producción de moco</li> <li>Aumento de la hiperreactividad bronquial</li> <li>Aumenta la proliferación de fibroblastos, células del músculo liso y del epitelio de las vías aéreas</li> <li>Inducen la expresión de la molécula de adhesión selectin-P en el endotelio vascular</li> <li>Son los responsables de la broncoconstricción inducida por el factor activador de las plaquetas</li> </ul>	17, 18 19 20 21, 22 23, 24, 25 26 27, 28



Muchos de los aspectos críticos del asma pueden reproducirse con la administración de leucotrienos por la vía inhalada, y lo que es más interesante aún, la excreción urinaria de leucotrienos aumenta durante las exacerbaciones de asma, después de las pruebas con alérgenos y después de la ingestión de aspirina en pacientes asmáticos susceptibles a dicho fármaco<sup>29,30</sup>.

## Fármacos antagonistas de los leucotrienos

En la actualidad se cuenta con dos tipos diferentes de fármacos que, por medio de distintos caminos, persiguen un objetivo común, que es inhibir las acciones de los leucotrienos sobre las vías aéreas. Estos dos tipos de fármacos son:

- 1- fármacos que inhiben la síntesis de leucotrienos, ya sea por inhibición de la 5-lipooxigenasa, como zileuton<sup>31</sup> y piripost, o bloqueando la proteína activadora FLAP, como MK-591 y BAYx1005, estos dos últimos aún en fase de desarrollo<sup>32</sup>;
- 2- fármacos antagonistas del receptor de leucotrienos, tales como zafirlukast, pranlukast, montelukast, verlukast, tomelukast, etc.

## Zileuton

El zileuton es un fármaco administrado por la vía oral, que inhibe la síntesis de leucotrienos; una dosis única de 800 mg de zileuton inhibe en un 80% la síntesis de LTB<sub>4</sub><sup>33</sup>. Se cree que su acción consiste en formar un complejo con la molécula de hierro presente en el sitio activo de la enzima 5-lipooxigenasa, y de esa manera se inhibe en forma selectiva y reversible la actividad de dicha enzima<sup>33</sup>.

El fármaco es bien absorbido en el tracto gastrointestinal; su vida media está entre 2 y 3 horas. Su rápido aclaramiento del plasma sugiere que sufre un intenso metabolismo de primer paso por el hígado<sup>31</sup>.

Varios estudios publicados indican que este medicamento es efectivo para disminuir la respuesta broncoconstrictora a diversos estímulos, tales como la exposición al aire seco y frío<sup>34,35</sup>, y al ejercicio físico<sup>36</sup>. En grupos grandes de pacientes con asma leve o moderada, se ha observado que con su uso mejora el volumen espirado forzado al primer segundo (VEF1) y la calidad de vida, al tiempo que disminuyen el uso de agonistas beta-2, los síntomas de la enfermedad y la excreción urinaria de LTE<sub>4</sub><sup>29,37</sup>; no obstante, debe anotarse que la mejoría obtenida fue inferior a la esperada con el uso de glucocorticoides inhalados.

En pacientes con asma nocturna, el uso de zileuton durante 7 días disminuyó algunos parámetros de la inflamación en las vías aéreas y mejoró discretamente la función pulmonar<sup>38</sup>. En los pacientes con asma desencadenada por el uso de aspirina, zileuton ha sido muy eficaz para prevenir los síntomas bronquiales, nasales y el angioedema asociado con la administración de dicha sustancia<sup>39</sup>.

No ha habido informes de interacciones medicamentosas con zileuton<sup>31</sup>.

Un inconveniente con este fármaco es que tiene una acción corta, por lo que debe ser administrado 4 veces al día y disminuye sustancialmente las posibilidades de que los pacientes cumplan en forma adecuada con la prescripción. Otro inconveniente es la frecuencia reportada de efectos adversos, que aunque es similar a la informada con placebo en los mismos estudios, es bastante alta, cercana al 40%<sup>37</sup>. El efecto secundario más frecuente ha sido cefalea, y el más preocupante ha sido el aumento de las enzimas hepáticas en el 4% de los pacientes, aunque la función hepática se ha normalizado después de la suspensión del fármaco<sup>29,37</sup>.

## Fármacos antagonistas del receptor de leucotrienos

Este grupo de compuestos empezó a desarrollarse a finales de la década pasada<sup>40</sup>, y a partir de los compuestos activos iniciales se han realizado modificaciones en su estructura con el objetivo de mejorar su potencia, su biodisponibilidad y su selectividad, al mismo tiempo que se disminuyan sus efectos adversos. Múltiples estudios experimentales y clínicos a doble ciego en diversas partes del mundo han demostrado la eficacia de estos compuestos para mejorar rápidamente el FEV1, al mismo tiempo que disminuyen los síntomas diurnos y nocturnos del asma, el uso de broncodilatadores beta-2 agonistas de rescate y la broncoconstricción inducida por la exposición a alérgenos, al ejercicio físico, al aire frío y a la aspirina<sup>1,8,41-43</sup>; se ha demostrado además que la eficacia de estos fármacos está directamente relacionada con sus dosis y sus niveles sanguíneos. Las principales conclusiones de algunos de esos estudios se resumen en la tabla 2.

Aunque no hay estudios comparativos aún entre los distintos antagonistas del receptor de leucotrienos, las evidencias disponibles sugieren que posiblemente su eficacia terapéutica sea equivalente; se calcula que, en términos generales, estos fármacos pueden reducir las tasas de exacerbación del asma en un 50%.

A continuación se mencionan algunas características particulares de los principales miembros de este grupo de fármacos.

## Zafirlukast

Es el único de estos fármacos que está actualmente disponible en los Estados Unidos, y próximamente en nuestro país. Diversos estudios a doble ciego, que en conjunto suman más de 1500 pacientes, han mostrado su efectividad en pacientes con asma leve y moderada.

Es rápidamente absorbido por la vía oral, pero su biodisponibilidad disminuye hasta en un 40% si se administra con las comidas. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan 3 horas después de la dosis. Se liga casi completamente a las

**TABLA 2**  
**Resumen de algunos de los estudios clínicos y experimentales**  
**con los antagonistas del receptor de leucotrienos**

Tipo de estudio	Resultados y conclusiones	Referencias
Medición de la respuesta ante LTD4 inhalado en sujetos sanos	• Zafirlukast inhibe la respuesta broncoconstrictora; se necesita unas 100 veces más dosis de LTD4 para obtener respuesta.	44-45
	• Pranlukast bloquea la respuesta a LTD4 inhalado	46
	• Montelukast antagoniza la contracción bronquial inducida por LTD4.	47
Medición de la respuesta ante LTD4 inhalado en pacientes con asma leve	• Zafirlukast disminuye la broncoconstricción, con una relación lineal entre la respuesta, la dosis y los niveles sanguíneos del fármaco.	48
	• Montelukast atenúa la respuesta a LTD4 inhalado, aún administrado 20 horas antes del insulto.	49
Respuesta broncoconstrictora al factor activador de plaquetas	• Inhibición de la respuesta broncoconstrictora con zafirlukast.	50
Medición de la respuesta broncoconstrictora ante alérgenos inhalados.	• Montelukast bloquea las fases temprana y tardía de la broncoconstricción inducida por alérgenos	47
	• Zafirlukast atenúa las fases aguda y tardía de la respuesta broncoconstrictora.	51-55
	• Pranlukast atenúa significativamente las respuestas inmediata y tardía de las vías aéreas ante alérgenos inhalados.	56
Prueba de broncoprovocación segmentaria con alérgenos en pacientes asmáticos.	• Zafirlukast redujo el número de células inflamatorias y los niveles de histamina en el líquido de lavado broncoalveolar en la fase tardía de la inflamación.	57
Pruebas de broncoprovocación con alérgenos en pacientes con asma alérgica; comparación de zafirlukast y loratadina.	• Zafirlukast fue significativamente más efectivo que loratadina para el control de la respuesta temprana, y levemente mejor para la respuesta tardía; la combinación fue significativamente mejor que cada uno por aparte. La combinación de antagonista de leucotrienos y antihistamínicos puede ser una nueva estrategia para el asma.	58
Hiperreactividad bronquial después de exposición a irritantes ambientales.	• Pranlukast protege contra broncoconstricción inducida por aspirina.	56
	• En presencia de Zafirlukast se necesitó mayor concentración de dióxido de sulfuro para aumentar la resistencia de las vías aéreas a 2 horas plazo.	59
	• Zafirlukast disminuye la broncoconstricción inducida por la inhalación de aire frío.	60
Asma inducida por el ejercicio.	• El uso de zafirlukast oral e inhalado antes del ejercicio físico evitó la caída del FEV <sub>1</sub> .	61-62
Eficacia vrs. placebo en pacientes con asma persistente leve, moderada y severa.	• Los síntomas diurnos de asma, los despertares nocturnos y el uso de beta agonistas disminuyeron, mientras que el PEFR y el FEV1 mejoraron significativamente desde el inicio del tratamiento con zafirlukast.	63-68
	• Los síntomas diurnos de asma, los despertares nocturnos y el uso de beta agonistas disminuyeron, mientras que el PEFR y el FEV1 mejoraron significativamente desde el inicio del tratamiento con pranlukast.	69
	• Los síntomas diurnos de asma, los despertares nocturnos y el uso de beta agonistas disminuyeron, mientras que el PEFR y el FEV1 mejoraron de manera significativa desde el inicio del tratamiento con montelukast, independientemente del uso o no de glucocorticoides inhalados.	70-71
Eficacia clínica en asma leve-moderada, en terapia combinada con agonistas beta-2.	• Efecto sumatorio sobre la mejoría de los síntomas y del FEV1 al agregar agonistas beta-2 a zafirlukast.	72
	• El uso diario preventivo de zafirlukast es más efectivo que sólo los beta-agonistas en asma leve-moderada.	73
Estudio clínico comparativo con cromoglicato de sodio en pacientes con asma leve-moderada.	• En comparación con placebo, ambos grupos tratados con fármacos tuvieron mejoría en los síntomas diurnos y los despertares nocturnos, sin aumentar el uso de beta agonistas; no hubo diferencia significativa entre cromoglicato y zafirlukast.	74-75



proteínas del plasma y es extensamente metabolizado por el sistema del citocromo P450-2C9 en el hígado; el 10% de la droga se excreta por el riñón. Su aclaramiento disminuye de manera notable en los ancianos y en los hepatópatas. Su vida media es de aproximadamente 10 horas<sup>76-78</sup>. La dosis recomendada es de 20 mg dos veces al día, administrados 1 hora antes o 2 horas después de haber comido.

Es un fármaco seguro y bien tolerado, a juzgar por los estudios de seguridad, que en conjunto suman más de 4000 pacientes, algunos de los cuales lo han tomado por más de dos años. No se debe usar durante el embarazo y la lactancia; no se ha demostrado eficacia ni seguridad en niños menores de 10 años. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea (13%), aumento leve de la alanina transferasa (4%), náusea y diarrea (3%).<sup>65, 67, 68, 77, 78</sup>

Zafirlukast puede tener interacciones medicamentosas, porque inhibe la isoenzima 2C9 del citocromo P450; Zafirlukast potencializa la acción de la warfarina. La administración simultánea de zafirlukast con terfenadina, eritromicina y teofilina disminuye las concentraciones sanguíneas del antileucotrieno, mientras que el uso simultáneo de aspirina las aumenta. Zafirlukast también inhibe a la isoenzima CYP3A4, por lo que podría interactuar con los bloqueadores de canales de calcio del tipo dihidropiridinas, cisaprida, ciclosporina y astemizol, entre otros<sup>77, 78</sup>.

### Montelukast

Se espera que pronto sea aprobado para su uso en Estados Unidos y en nuestro país; en algunos otros países sí se encuentra ya disponible.

Se administra por la vía oral, con una biodisponibilidad de aproximadamente 66%. Su cinética es lineal, sin diferencia significativa en relación con el sexo; la vida media es de 4 a 5 horas y puede ser administrado sólo una vez al día<sup>79</sup>. Es eficaz y bien tolerado, aún a dosis altas<sup>70</sup>.

### Pranlukast

Ya ha sido comercializado en Japón, y se encuentra en fase III en Estados Unidos y Europa<sup>41, 69</sup>.

Se absorbe bien por la vía oral. Sus concentraciones sanguíneas máximas se alcanzan entre 2 y 6 horas después de su administración y su vida media es de unas 5 horas; sin embargo, ambos parámetros farmacocinéticos parecen aumentar con su repetida administración. No hay evidencia de que modifique la actividad metabólica del citocromo P450-3A<sup>80</sup>. Es un fármaco bien tolerado y seguro a dosis de 337.5 y 450 mg 2 veces al día<sup>81</sup>.

Un aspecto relevante sobre esta droga es que en pacientes que requerían dosis altas de glucocorticoides inhalados, mayores de 1500 mcg de beclometasona por día, al agregar pranlukast se pudo disminuir a la mitad la dosis del esteroide, sin que se

deterioraran los síntomas, el FEV1, el PEF, el uso de beta agonistas, ni el uso de algunos mediadores de la inflamación<sup>82</sup>.

## Conclusión

Los datos sugerentes de disminución de la hiperreactividad bronquial y del infiltrado y la activación de células inflamatorias en las vías aéreas, en asociación con el uso de antileucotrienos, son consistentes y reflejan el efecto antiinflamatorio de este tipo de terapia. Sin embargo, debido a la complejidad del proceso inflamatorio de las vías aéreas en asma, los fármacos antileucotrienos probablemente serán parte de un régimen terapéutico con varias drogas para el tratamiento de dicha enfermedad.

Las conclusiones prácticas en relación con el uso de estas drogas podrían resumirse de la siguiente manera:

- a- en las recomendaciones actuales para el tratamiento del asma se prefiere el uso de medicamentos inhalados, básicamente por su perfil de eficacia y seguridad; sin embargo, se ha visto que con los fármacos administrados por la vía oral, como los agentes antileucotrienos, se consigue un mayor cumplimiento del tratamiento a largo plazo por parte del paciente<sup>83, 84</sup>;
- b- en cerca del 70-80% de los pacientes asmáticos se consigue respuesta con los fármacos modificadores de la actividad de los leucotrienos. En la actualidad no existen medios disponibles para distinguir entre los pacientes que responderán y los que no lo harán ante esta terapia; como el beneficio clínico con estas drogas se observa desde el inicio de su administración, se ha recomendado un período de prueba terapéutica de unas dos semanas de duración al inicio del tratamiento con antileucotrienos para valorar su efectividad ante cada paciente en particular;
- c- estas nuevas drogas no son broncodilatadoras y no deben entonces usarse para revertir el broncoespasmo, aunque no existe inconveniente en continuar la terapia durante los ataques agudos;
- d- en los pacientes con asma leve o moderada, su efectividad es similar a la del cromoglicato de sodio. Sin embargo, los agentes antileucotrienos tienen la ventaja de que el inicio de su acción es rápido y que se administran por la vía oral; en los pacientes con asma severa, en quienes cuantitativamente puede esperarse un grado mayor de respuesta, se tiene la expectativa de que los fármacos antileucotrienos sean superiores al cromoglicato;
- f- no hay estudios comparativos especialmente diseñados para valorar la eficacia de los antileucotrienos en comparación con dosis bajas de glucocorticoides inhalados en casos de asma leve. La información disponible sugiere que los glucocorticoides tienen mayor potencia, pero los antileucotrienos tienen las ventajas prácticas mencionadas antes de

su inicio de acción rápida y su administración por la vía oral. En la actualidad, se empieza a recomendar el uso de antileucotrienos como terapia alternativa a los glucocorticoides inhalados en los casos de asma persistente leve<sup>85</sup>;

- g- los antileucotrienos pueden ser también útiles en asma persistente severa, como suplemento a los glucocorticoides inhalados y a los broncodilatadores de acción prolongada<sup>85</sup>. En este mismo sentido, es importante recalcar la importancia que podrían tener estas drogas para disminuir las dosis elevadas de glucocorticoides inhalados requeridas en el tratamiento crónico de los casos severos, y disminuir, por lo tanto, los efectos secundarios locales y sistémicos de estos compuestos<sup>86</sup>;
- h- el hecho de tener que administrarse varias veces al día, su eficacia relativa y el temor de hepatotoxicidad son limitaciones importantes para el uso de zileuton, que hacen que este no sea un fármaco de primera escogencia, excepto quizás para los casos de broncoespasmo y edema angio-neurótico desencadenados por aspirina;
- i- será importante en el futuro contar con estudios comparativos de eficacia y seguridad entre los diversos antagonistas del receptor, así como también entre esos fármacos y los inhibidores de la síntesis de leucotrienos;
- j- será también interesante conocer si la terapia combinada con inhibidores de la síntesis y antagonistas del receptor de leucotrienos brinda una respuesta más efectiva;
- k- finalmente, aunque los estudios clínicos tempranos sean satisfactorios, la experiencia continua en términos de eficacia

y seguridad que pueda adquirirse con mayores estudios en los próximos años, será indispensable para definir con certeza el papel que estas nuevas drogas tendrán en el tratamiento y el control ambulatorio del asma a largo plazo.

## Abstract

This is a bibliographic review; its objective is to analyze the clinical effectiveness and safety of the antileukotriene agents, in patients with asthma who might benefit from regular anti-inflammatory therapy.

The leukotrienes are very important endogenous mediators in the pathogenesis of airway inflammation. Their actions can be blocked by the use of drugs that can either inhibit the leukotrienes synthesis or antagonize their receptors.

These drugs are moderately effective to improve the symptoms and the FEV1 in asthmatic patients; they also reduce the need for other asthma medications. They are taken orally and have a rapid onset of action, which are advantages over other antiinflammatory drugs. They are well tolerated, even though there is concern about zileuton's liver toxicity.

At the present time, they are recommended as an alternative therapy to inhaled glucocorticosteroids in the treatment of mild-moderate asthma, and combined with inhaled glucocorticosteroids and long acting bronchodilators in severe asthma. More clinical trials are required in order to determine the precise role of this new class of drugs for the chronic ambulatory treatment of bronchial asthma.

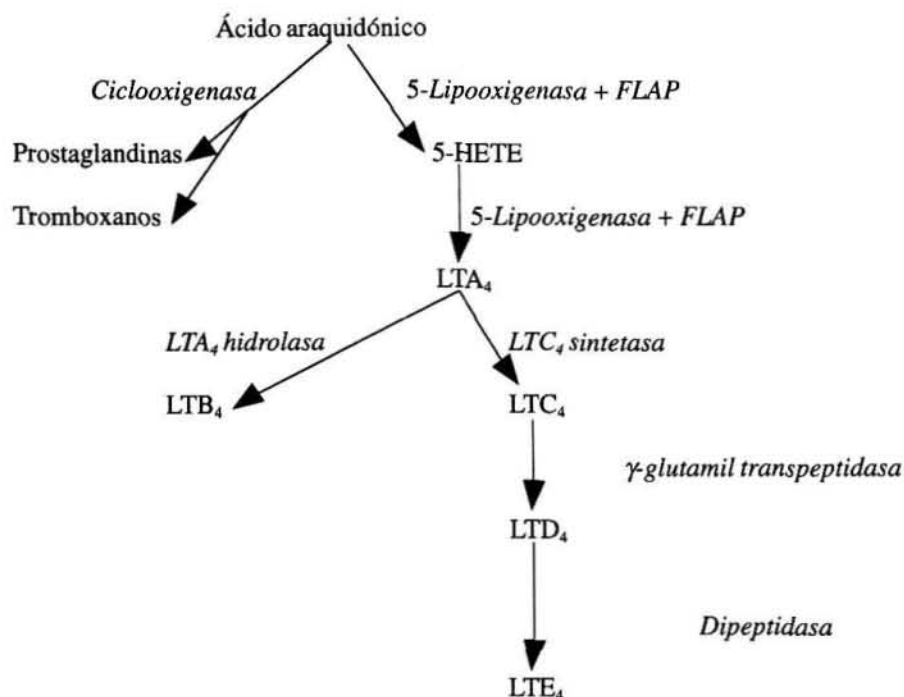


Figura 1. Esquema de la vía metabólica de la 5-lipooxigenasa



## Referencias

- 1- O'Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. *Chest* 1997; 111 (Suppl. 2): 27S-34S
- 2- Lewis RA, Austen F, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human disease. *N Eng J Med* 1990; 323:645-55.
- 3- Kumar A, Busse W. Airway inflammation in asthma. *Sci & Medicine* 1995; 2:38-47.
- 4- Spector SL. Update on exercise-induced asthma. *Ann Allergy* 1993; 71:571-7.
- 5- Di Stefano A, Lusuardi M, Braghiroli A, Donner CF. Nocturnal asthma: mechanisms and therapy. *Lung* 1997; 175:53-61.
- 6- Miller DK, Gillard JW, Vickers PJ, Sadowuki S, Léveillé C, Mancini JA, et al. Identification and isolation of a membrane protein necessary for leukotriene production. *Nature* 1990; 343:278-81.
- 7- Samuelson B, Dahlen SE, Lindgren JA. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis and biological effects. *Science* 1987; 237:1171-76.
- 8- Smith LJ. Leukotrienes in asthma. The potential role of antileukotriene agents. *Arch Int Med* 1996; 156:2181-9.
- 9- Sigal E. The molecular biology of mammalian arachidonic acid metabolism. *Am J Physiol* 1991; 260:L13-28.
- 10- Tudhope SR, Cuthbert NJ, Abram TS. BayG9773, a novel antagonist of cysteinyl-leukotrienes with activity against two receptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 1994; 264:317-23.
- 11- Labat C, Ortiz JL, Norel X, et al. A second cysteinyl leukotriene receptor in human lung. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263:800-5.
- 12- Martin TR, Pistorese BP, Chi EY, Godman RB, Matthey MA. Effects of leukotriene B4 in the human lung. Recruitment of neutrophils into alveolar spaces without a change in pulmonary permeability. *J Clin Invest* 1989; 84:1609-19.
- 13- Nagy L, Lee TH, Goetzel EJ, et al. Complement receptor enhancement and chemotaxis of human neutrophils and eosinophils by leukotrienes and other lipoxygenase products. *Clin Exp Allergy* 1983; 71:394-8.
- 14- Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84:2068-2101.
- 15- Henderson WR. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994; 121:684-97.
- 16- Wenzel SE. Arachidonic acid metabolites: mediators of inflammation in asthma. *Pharmacotherapy* 1997; 17 :3S-12S.
- 17- Dahlen SE, Hedqvist P, Hammarstrom S, Samuelsson B. Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. *Nature* 1980; 288:484-6.
- 18- Dahlen SE, Hansson G, Hedqvist P, Bjorck T, Granstrom E, Dahlen B. Allergen challenge of lung tissue from asthmatics elicits bronchial contraction that correlates with the release of leukotriene C4, D4 and E4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80:1712-6.
- 19- Joris I, Majno G, Corey Ej, Lewis RA. The mechanism of vascular leakage induced by leukotriene E4. Endothelial contraction. *Am J Pathol* 1987; 126:19-24.
- 20- Marom Z, Shelhamer JH, Bach MK, Morton DR, Kaliner M. Slow-releasing substances, leukotrienes C4 and D4 increase the release of mucus from the human airways in vitro.. *Am Rev Resp Dis* 1982; 126:449-51.
- 21- Kaye MG, Smith LJ. Effects of inhaled leukotriene D4 and platelet activating factor on airway reactivity in normal subjects. *Am Rev Resp Dis* 1990; 141:993-7.
- 22- Arm JP, Spur BW, Lee TH. The effects of inhaled leukotriene E4 on the airway responsiveness to histamine in subjects with asthma and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:645-60.
- 23- Baud L, Pérez J, Denis M, Ardaillou R. Modulation of fibroblast proliferation by sulfidopeptide leukotrienes: effect of indomethacin. *J Immunol* 1987; 138:1190-5.
- 24- Palmberg L, Claesson HE, Thyberg J. Leukotrienes stimulate initiation of DNA synthesis in cultured arterial smooth muscle. *J Cell Sci* 1987; 88:151-9.
- 25- Leikauf GD, Claesson HE, Doupnik CA, Hybbinette S, Grafstrom RC. Cysteinyl leukotrienes enhance growth of human airway epithelial cells. *Am J Physiol* 1990; 259:L255-61.
- 26- Pedersen KE, Bochner BS, Udem BJ. Cysteinyl leukotrienes induce P-selectin expression in human endothelial cells via a non-CysLT1 receptor mediated mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281:655-62.
- 27- Taylor IK, Ward PS, Taylor GW, et al. Inhaled PAF stimulates leukotriene and tromboxano A2 production in humans. *J Appl Physiol* 1991; 71:1496-402.
- 28- Kidney JC, Ridge JM, Chung KF, Barnes PJ. Inhibition of platelet-activating factor-induced bronchoconstriction by the leukotriene D4 receptor antagonist ICI 204,219. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147:215-7.
- 29- Israel E, Cohn J, Dubé L, Drazen JM. Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma. *JAMA* 1996; 275:931-6.
- 30- Knapp HR, Sladek K, Fitzgerald GA. Increased excretion of leukotriene E4 during aspirin-induced asthma. *J Lab Clin Invest* 1992; 119:48-51.
- 31- McGill KA, Busse WW. Zileuton. *Lancet* 1996; 348:519-24.
- 32- Ford-Hutchinson AW. FLAP: a novel drug target for inhibiting the synthesis of leukotrienes. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12:68-70.
- 33- Bell RL, Young PR, Albert D, et al. The discovery and development of zileuton: an orally active 5-lipoxygenase inhibitor. *Int J Immunopharmacol* 1992; 14:505-10.
- 34- Israel E, Dermarkarian R, Rosenberg M, et al. The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold, dry air. *N Eng J Med* 1990; 323:1740-4.
- 35- Fischer AR, McFadden CA, Frantz R, Awni WM, Cohn S, Drazen JM, et al. Effect of chronic 5-lipoxygenase inhibition on airway hyperresponsiveness in asthmatics subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1203-7.
- 36- Meltzer SS, Hasday JD, Cohn J, Bleecker ER. Inhibition of exercise induced bronchospasm by zileuton: a 5-lipoxygenase inhibitor. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153:931-5.



- 37- Israel E, Rubin P, Kemp JP, Grossman J, Pierson W, Siegel SC, et al. The effect of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild to moderate asthma. *Ann Intern Med* 1993; 119:1059-66.
- 38- Wenzel SE, Trudeau JB, Kaminsky DA, Cohn J, Martin RJ, Westcott JY. Effect of 5-lipoxygenase inhibition on bronchoconstriction and airway inflammation in nocturnal asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152:897-905.
- 39- Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Resp Dis* 1993; 148:1447-51.
- 40- Cloud ML, Enas GC, Kemp J, Platts-Mills T, Altman LC, Townley R, et al. A specific LTD4/LE4-receptor antagonist improves pulmonary function in patients with mild, chronic asthma. *Am Rev Resp Dis* 1989; 140:1336-9.
- 41- Barnes NC, de Jong B, Miyamoto T. Worldwide clinical experience with the first marketed leukotriene receptor antagonist. *Chest* 1997; 111(2 Suppl):52S-60S.
- 42- Tan RA, Spector SL. Antileukotriene agents in asthma. *Science & Medicine*. 1997; 4(4):26-33.
- 43- Spector SL. Management of asthma with zafirlukast. Clinical experience and tolerability profile. *Drugs* 1996; 52 Suppl.6: 36-46.
- 44- Chanarin N, Johnston SN. Leukotrienes as a target in asthma therapy. *Drugs* 1994; 47:12-24.
- 45- Smith LJ, Geller S, Ebright L, Glass M, Thyrum PT. Inhibition of leukotriene D4-induced bronchoconstriction in normal subjects by the oral LTD4 receptor antagonist ICI 204,219. *Am Rev Resp Dis* 1990; 141:988-92.
- 46- O'Shaughnessy TC, Georgiou P, Howland K, Dennis M, Compton CH, Barnes NC. Effect of pranlukast, an oral leukotriene receptor antagonist, on leukotriene D4 challenge in normal volunteers. *Thorax* 1997; 52:519-22.
- 47- Jones TR, Labelle M, Belley M, Champion E, Charette L, Evans J, et al. Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73:191-201.
- 48- Smith LJ, Glass M, Minkwitz MC. Inhibition of leukotrieneD4-induced bronchoconstriction in subjects with asthma: a concentration-effect study of ICI-204,219. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:430-6.
- 49- De Lepeleire I, Reiss TF, Rochette F, Botto A, Zhang J, Kundu S, et al. Montelukast causes prolonged, potent leukotriene D4-receptor antagonism in the airways of patients with asthma. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:83-92.
- 50- Kidney JC, Riedge SM, Chung KF, Barnes PJ. Inhibition of platelet-activating factor-induced bronchoconstriction by the leukotriene D4 antagonist, ICI 204,219. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147:215-7.
- 51- Shaughnessy KM, Fuller RW, Dollery CT. Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI 204,219 on allergen induced bronchoconstriction and airways hyperreactivity in atopic subjects. *Lancet* 1991; 337:690-4.
- 52- Findlay SR, Barden JM, Easley CB, Glass M. Effect of the oral leukotriene antagonist ICI 204,219, on antigen-induced bronchoconstriction in subject with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:1040-5.
- 53- Dahlen B, Zetterstrom O, Bjorck T, Dahlén SE. The leukotriene-antagonist ICI 204,219 inhibits the early airway reaction to cumulative bronchial challenge with allergen in atopic asthmatics. *Eur Respir J* 1994; 7:324-31.
- 54- O'Shaughnessy KM, Taylor IK, O'Connor B, O'Connell F, Thomson H, Dolery CT. Potent leukotriene D4 receptor antagonist ICI 204,219 given by the inhaled route inhibits the early but not the late phase response of allergen-induced bronchoconstriction. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147:1431-5.
- 55- Nathan RA, Glass M, Minkwitz MC. Inhaled ICI 204,219 blocks antigen-induced bronchoconstriction in subjects with bronchial asthma. *Chest* 1994; 105:483-8.
- 56- Okudaira H. Challenge studies of a leukotriene receptor antagonist. *Chest* 1997; 111 (Suppl 2):46S-51S.
- 57- Calhoun WJ, Lavins BJ, Glass M. Effect of "Accolate" (zafirlukast) on bronchoalveolar lavage fluid (BAL) after segmental bronchoprovocation in patients with mild to moderate asthma (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:A42.
- 58- Roquet A; Dahlén B; Kumlin M; Ihre E; Anstrén G; Binks S; Dahlén SE. Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1856-63.
- 59- Lazarus SC, Lavins BJ, Wong HH, et al. Effect of oral Accolate(zafirlukast) on sulfur dioxide induced bronchoconstriction in patients with asthma (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:A41.
- 60- Glass M, Snader LA. Effect of the inhaled LTD4-receptor antagonist ICI 204,219, on cold-air-induced bronchoconstriction in patients with asthma (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:295.
- 61- Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H, Holgate ST. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma. Inhibitory effect of ICI 204-219, a potent leukotriene D4 antagonist. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145:746-9.
- 62- Makker HK, Lau LC, Thomson HW, Binks SM, Holgate ST. The protective effect of inhaled leukotriene D4 receptor antagonist ICI 204,219 against exercise induced asthma. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147:1413-8.
- 63- Kemp JP, Glass M, Minkwitz MC. Onset of action of the leukotriene-receptor antagonist zafirlukast (Accolate), in patients with asthma (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:351.
- 64- Spector SL, Glas M, Minkwitz M, ICI Asthma Trial Group. The effect of six weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219 in asthmatics (abstract). *Am Rev Resp Dis* 1992; 145:A16.
- 65- Spector SL, Smith LJ, Glass M, and the Accolate Asthma Trialists Group. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:618-23.
- 66- Howland WI, Segal A, Glass M, et al. 6-week therapy with the oral leukotriene receptor antagonist ICI 204,219 in the treatment of asthma (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:259.



- 67- Spector S, Miller CJ, Glass M. 13 week dose-response study with Accolate( (zafirlukast) in patients with mild-to-moderate asthma (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:A379.
- 68- Lockey RF, Lavins BJ, Snader L. Effects of 13 weeks of treatment with ICI 204,219 (Accolate) in patients with mild-to-moderate asthma (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:350.
- 69- Barnes NC, Pujet JC. Pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist: results of the first European, placebo controlled, multicentre clinical study in asthma. *Thorax* 1997; 52:523-7.
- 70- Reiss T, Altman LC, Chervinsky P, Bewtra A, Stricker WE, Noonan GP, et al. Effects of montelukast (MK-0476), a new potent cysteinyl leukotriene (LTD4) receptor antagonist, in patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:528-34.
- 71- Reiss TF, Sorkness CA, Stricker W, Botto A, Busse WW, Kundu S, et al. Effects of montelukast (MK 0476), a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids. *Thorax* 1997; 52:45-8.
- 72- Hui KP, Barnes NC. Lung function improvement in asthma with a cysteinyl-leukotriene receptor antagonist. *Lancet* 1991; 337:1062-3.
- 73- Suissa S; Dennis R; Ernst P; Sheehy O; Wood-Dauphinee S. Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast for mild-to-moderate asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126:177-83.
- 74- Holgate ST, Anderson KD, Rodgers EM. Comparison of "Accolate" (zafirlukast) with sodium cromoglicate in mild to moderate asthmatic patients (abstract). *Allergy* 1995; 50:319-20.
- 75- Nathan RA, Glass M, Snader L. Effects of 13 weeks treatment with ICI 204,219 ("Accolate") or cromolyn sodium ("Intal") in patients with mild to moderate asthma (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:388.
- 76- Krell RD, Aharony D, Buckner CK, Keith RA, Kusner EJ, Snyder DW, et al. The preclinical pharmacology of ICI 204,219, a peptide leukotriene antagonist. *Am Rev Resp Dis* 1990; 141:978:87.
- 77- Anonymous. Zafirlukast approved for asthma. *Med Sci Bull* 1996; 19(3):1.
- 78- Anonymous. Zafirlukast for asthma. *Med Lett Drug Ther* 1996; 38:11-2.
- 79- Cheng H, Leff A, Amin R, Gertz BJ, Demet 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.
- 80- Brocks DR, Upward JW, Georgiou P, Stelman G, Doyle E, Allen E, et al. The single and multiple dose pharmacokinetics of pranlukast in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51:303-8.
- 81- Grossman J, Faiferman I, Dubb JW, Thompson DJ, Busse W, Bronsky E, et al. Results of the first U.S. double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study in asthma with Pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist. *J Asthma* 1997; 34:321-8.
- 82- Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagni 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.
- 83- Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994; 154:1349-53.
- 84- Jain P, Golish JA. Clinical management of asthma in the 1990's. Current therapy and new directions. *Drugs* 1996; 52 (Suppl.6): 1-11.
- 85- NIH Expert Panel Report II Guidelines. NIH Publication 97-405, 1997.
- 86- Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Eng J Med* 1995; 332:868-75.