

# Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen  
*Volume* 8

Número  
*Number* 5

Septiembre-Octubre  
*September-October* 1999

*Artículo:*

Efectos terapéuticos del Accolate® en  
un grupo de pacientes asmáticos  
moderados y severos, después de  
12 semanas de tratamiento

Derechos reservados, Copyright © 2001:  
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

Otras secciones de  
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**



## Efectos terapéuticos del Accolate® en un grupo de pacientes asmáticos moderados y severos, después de 12 semanas de tratamiento

Dr. Anselmo Abdo Rodríguez,\* Dra. Yadira Dobarganes Sansón,\*\*  
Dr. Rubén Martínez Pichardo\*

### RESUMEN

Se presentan los datos obtenidos por el empleo de 12 semanas de Zafirlukast, un antagonista de los receptores de los leucotrienos, en pacientes asmáticos mayores de 12 años de edad. Existió mejoría clínica en el 80.3% de los pacientes. Así mismo el 85.3% tuvieron mejoría en su función respiratoria. Los pacientes tuvieron reducción en empleo de esteroides orales y solamente 2 reacciones adversas fueron reportadas.

**Palabras clave:** Zafirlukast, antileucotrienos, asma.

### ABSTRACT

*The results are presented obtained by the employment of 12 weeks of Zafirlukast, an leukotrien receptor antagonist in asthmatic patients bigger than 12 years of age. Clinical improvement existed in 80.3% of the patients. Likewise 85.3% had improvement in its respiratory function. The patients had reduction in the employment of oral steroids and only 2 adverse reactions were reported.*

**Key words:** Zafirlukast, leukotrien receptor antagonist, asthma.

### INTRODUCCIÓN

El conocimiento realizado por Brocklehurst<sup>1</sup> en los años 60, de la liberación de una sustancia de reacción lenta de anafilaxis (SRS-A) en las reacciones de hipersensibilidad inmediata, comenzó a cambiar los conceptos sobre la fisiopatología del asma que se tenía hasta esos momentos. Posteriores trabajos<sup>2</sup> demostraron que la SRS-A no era más que una estructura compuesta por tres leucotrienos cisteinil, LTC4, LTD4 y LTE4 formados a partir del ácido araquidónico de la membrana del mastocito.

«El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la que muchas células juegan un pa-

pel, especialmente células cebadas, los eosinófilos y los linfocitos T. En individuos susceptibles esta inflamación causa episodios recurrentes de sibilancias, disnea, y tos, especialmente nocturnos y/o en la madrugada. Estos síntomas están usualmente asociados a obstrucción difusa pero variable del flujo aéreo que es frecuentemente reversible espontáneamente o con tratamiento. La inflamación causa también un aumento en la respuesta bronquial (hiperreactividad) a varios estímulos diferentes».<sup>1</sup>

Ésta es una enfermedad compleja, con una prevalencia que prácticamente se ha duplicado en las dos últimas décadas, capaz de ocasionar una morbilidad importante en un buen número de individuos y responsable de gastos sanitarios y pérdidas económicas enormes. Desde 1978 la tasa de mortalidad por asma se ha incrementado en todo el mundo.<sup>2-4</sup>

\* Especialista de Segundo Grado en Alergología.

\*\* Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

Estudios realizados en pacientes asmáticos, empleando técnicas de provocación bronquial y nasal, han demostrado la liberación de leucotrienos. Los leucotrienos-cis causan broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular e hipersecreción de moco,<sup>7,8</sup> son uno de los broncoconstrictores más potentes, con un efecto muy superior al desarrollado por la histamina.<sup>9,10</sup> Estos aumentan la permeabilidad de los vasos, abriendo las juntas de las células endoteliales de las venas poscapilares<sup>11</sup> contribuyendo al desarrollo del edema, e inductores de la secreción mucosa,<sup>12</sup> se ha descrito<sup>13</sup> que la inhalación de leucotrienos es capaz de causar un aumento en la infiltración eosinofílica.<sup>14</sup>

La producción de leucotrienos-cis está aumentada en condiciones basales en el asma, proveniente de los eosinófilos y células cebadas detectados en el lavado bronquial, en las secreciones bronquiales de los asmáticos.<sup>15,16</sup> Se ha estudiado el metabolismo de los leucotrienos-cis mediante la determinación de la concentración del LTE4 en orina, el cual es un buen método para valorar la producción del LTC4, el que una vez sintetizado se transforma rápidamente en LTD4 y luego en LTE4, forma en la que es detectado y medido en la orina de pacientes asmáticos con agudización de sus síntomas<sup>17</sup> y en pacientes expuestos al alergeno.<sup>17,18</sup>

Es por ello que se han comenzado a utilizar como terapia un grupo de medicamentos llamados antileucotriénicos, que como su nombre lo indica, tienen la función de antagonizar las acciones inflamatorias mencionadas, ya sea directamente bloqueando los sitios de recepción (Zafirlukast), o bien con su intervención como inhibidor de la vía de la lipoxygenasa (Zileuton). Ambas drogas han sido aprobadas para el tratamiento y manejo del asma en adultos y niños mayores de 12 años.<sup>19,20</sup>

Los fármacos preventivos en el asma, son los que poseen una acción antiinflamatoria y aunque los anti-leucotrienos no poseen esta acción, sí es de destacar que su uso prolongado en el asma induce una reducción progresiva de la eosinofilia sanguínea y la infiltración eosinofílica de la mucosa respiratoria.

Una indicación de los antileucotrienos puede ser en el asma moderada y severa, donde las guías actuales en el tratamiento recomiendan iniciar un tratamiento preventivo con cromoglicato o nedocromil sódico o dosis bajas de glucocorticoides inhalados.

Es por ello que realizamos un estudio del tratamiento con antileucotrienos (Accolate-Lab. Zeneca) en pacientes asmáticos moderados y severos, con vistas a valorar su evolución clínica y grado de broncoespasmo.

## OBJETIVOS

### General:

- Explorar los efectos terapéuticos del Accolate® en un grupo de pacientes asmáticos moderados y severos, sometidos a tratamiento con esta droga.

### Específicos:

- Conocer el efecto del Accolate® en la evolución clínica del paciente asmático.
- Expresar la evolución espirométrica de los pacientes sometidos al tratamiento con Accolate®.
- Detectar las reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento con Accolate®.
- Determinar el comportamiento del uso de medicamentos convencionales, para el tratamiento del asma, durante la terapia con Accolate®.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo para analizar los efectos terapéuticos del Accolate®, en un grupo de pacientes asmáticos moderados y severos, que acudieron a la consulta externa de alergología, del Hospital General «Calixto García».

El universo de estudio estuvo integrado por 41 pacientes asmáticos moderados y severos que satisficieron los criterios de inclusión, que fueron:

- Edad: — Adultos de 14 a 60 años  
— Niños mayores de 12 años.
- No padecer de enfermedades concomitantes con el asma.
- No embarazadas, ni madres que lacten.
- No ingestión de medicamentos en cuyo metabolismo intervenga la citocromoxidasa hepática como la fenitoína, carbamazepina, cisapride y el astemizole, etc, ni bloqueadores de los canales de calcio como la nifedipina, verapamilo y diltiazem, etc.
- No fumadores crónicos.

Una vez establecidos los criterios, se confeccionó una encuesta. La encuesta realizada nos brindó la información siguiente:

- Datos generales.
- Clasificación del asma: Para la clasificación del asma bronquial en la muestra seleccionada tuvimos en cuenta la del documento llamado «Global Initiative for Asthma», realizada en 1995 por el Instituto Nacional de Estados Unidos junto con un grupo de expertos de 28 países y bajo el patrocinio de la Organización Mundial de la Salud, en el cual se definen cuatro grados de severidad (*Cuadro I*).

**Cuadro I. Clasificación de la muestra estudiada, según el estadio clínico del asma.**

Estadio	Femenino	Masculino	Total	%
Moderada	14	1	15	63.4
Persistente				
Severa	23	3	26	36.5
Persistente				
Total	37	4	41	

- I. Asma leve intermitente
- II. Asma leve persistente
- III. Asma moderada persistente
- IV. Asma severa persistente
- 3. Examen Físico Respiratorio (Al inicio, 4, 8, y 12 semanas del tratamiento)
- 4. Anamnesis clínica:
  - a) Número de ingresos
  - b) Ausencia laboral
  - c) Asistencia a cuerpos de guardia
  - d) Número de crisis
  - e) Limitación de la actividad física
  - f) Interrupción del sueño
- 5. Reacciones adversas y secundarias (monitoreo de la seguridad del producto a las 4, 8 y 12 semanas del tratamiento)
- 6. Farmacoeconomía (Medicamentos utilizados para el control del asma en los últimos tres meses)
- 7. Espirometría (Al inicio y al final del tratamiento): Valores y porcentajes de FVC, VEF1 y FEEM (MMFR)
- 8. Análisis de laboratorio (Hematología, hemoquímica, pruebas funcionales hepáticas). A los pacientes seleccionados se les realizaron determinaciones séricas de:
  - a) Hemoglobina
  - b) Hematócrito
  - c) Leucograma
  - d) Glucosa
  - e) Urea
  - f) TGP
  - g) TGO
  - h) GGT
  - i) LAP
  - j) Fosfatasa alcalina

Además de un examen clínico inicial y una espirometría inicial, la cual repetimos a las doce semanas, una vez finalizado el tratamiento.

Se les suministró el medicamento de la siguiente forma:

Accolate® (Zafirlukast) 20 mg: Una tableta a las 10:00 am y una tableta a las 10:00 pm, en el mismo horario y dos horas antes de ingerir alimentos, preferiblemente con el estómago vacío, durante 12 semanas.

En la confección del trabajo se agruparon los pacientes de la muestra también por edades y sexo.

## DESARROLLO

En el cuadro II se muestran la distribución de los pacientes por grupos de edad. En la figura 1 se exponen los resultados de la valoración clínica del estado del paciente posterior al tratamiento con Accolate®. Podemos observar que el 36.5% de los pacientes calificó su estado clínico como mejor, también el 36.5% como muy bien y un 7.3% de bien, por lo tanto el 80.3% de ellos

Cuadro II. Distribución por grupos etáreos.

Grupos etáreos	Femenino	Masculino	Total
• 15 - 19	2	—	2
• 20 - 24	4	—	4
• 25 - 29	7	—	7
• 30 - 34	5	—	5
• 35 - 39	8	—	8
• 40 - 44	4	1	5
• 45 - 49	3	1	4
• 50 - 54	2	1	3
• 55 - 59	1	1	2
• 60 - 64	1	—	1
Total	37	4	41

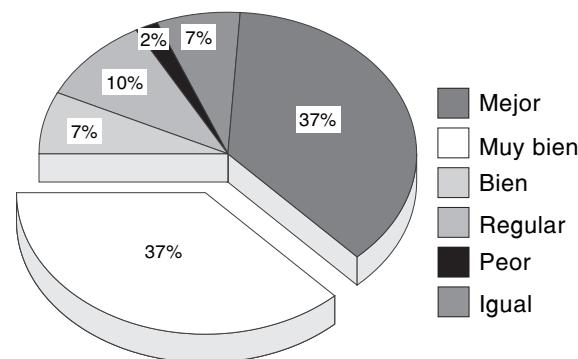


Figura 1. Estado del paciente post-tratamiento.

encontró mejoría con el tratamiento; mientras que el 10% de los pacientes valoró su estado de regular, así mismo el 7.3% lo calificó de igual, éstos fueron los que no hallaron mejoría (17.3%) y un 2.4% empeoró con el uso de la droga.

Estos resultados se corresponden con los obtenidos por Lockey y colaboradores,<sup>21</sup> en 1995, donde comparando un grupo de enfermos con asma moderada con un grupo placebo, demostraron la mejoría clínica de los pacientes después de trece semanas de tratamiento con Accolate®, teniendo en cuenta los episodios nocturnos, matinales, el puntaje de síntomas durante el día y el uso de betabloqueadores.

En el cuadro III presentamos los resultados de la evolución espirométrica de los pacientes estudiados y tenemos que con respecto a los parámetros contemplados en estas pruebas funcionales respiratorias 35 pacientes tuvieron una evolución favorable, al disminuir el grado de severidad en la obstrucción de las vías aéreas para un 85.3% satis-

Cuadro III. Evolución espirométrica.

Parámetros	Rangos de porcentos			Evolución desfavorable		
	0 - 9	10 - 19	20 y más	0 - 9	10 - 19	20 y más
FVC	18	12	5	1	2	3
VEF1	15	15	5	2		4
FEEM (MMFR)	8	15	11	3	2	2

Cuadro IV. Necesidad del uso de otros medicamentos para el control del asma.

Medicamentos	Al inicio del tratamiento	4 semanas	8 semanas	12 semanas
Broncodilatador spray	40	40	38	38
Cromoglicato disódico,	4	4	4	4
Ketotifeno	6	6	5	5
Esteroides orales	38	38	11	7
Esteroides inhalados	41	41	41	41

factorio y 6 pacientes tuvieron una evolución desfavorable desde el punto de vista espirométrico, para un 14.7%.

En los estudios realizados por Lockey y colaboradores<sup>21</sup> también encontraron una mejoría de un 5% de FEV1 comparado con el placebo después de trece semanas de tratamiento.

Finnerty<sup>14</sup> planteó, además, que el FEV1 alcanzaba una mejoría muy significativa, incluso en el asma inducida por el ejercicio, con un 21.6% y posterior al tratamiento con Accolate®.

Todo ello guarda relación con lo planteado por Balldinger,<sup>19</sup> en 1996, el cual demostró que el Accolate® disminuye la broncoconstricción, la permeabilidad vascular y la producción de mucus.

En nuestro estudio, encontramos que un aspecto relevante de los antileucotrienos en su acción terapéutica asociado con los glucocorticoides inhalados. Este efecto de asociación permite reducir la dosis de estos últimos e incluso luego de un periodo de tiempo y según la mejoría clínica del paciente, pudiera ser suprimido el esteroide inhalado por el lapso de tiempo necesario en que esté asintomático, evitándose con ello los efectos secundarios de los mismos, pudiendo ser reincorporados en los periodos estacionales de crisis o exposición a factores desencadenantes (Cuadro IV).

Obtuvimos en nuestra casuística realizados a pacientes con asma moderada y severa, donde la asocia-

Cuadro V. Reacciones adversas y secundarias.

Tiempo de utilización	Reportaron	No reportaron	Tipo de reacción
4 semanas	—	41	—
8 semanas	2	39	Cefalea Epigastralgia, Diarreas.
12 semanas	—	41	—

ción del Accolate® con el glucocorticoide inhalado, una gran mejoría del cuadro clínico y de la función pulmonar. Y en los pacientes corticodependientes, se logró reducir la dosis e incluso suprimirlos en otros. Un aspecto positivo de los antileucotrienos fue su vía de administración, la vía oral, lo cual facilita el cumplimiento de la terapéutica antiasmática.

Solamente existieron 2 reportes de reacciones adversas, (Cuadro V) lo que hace ver muy seguro a este fármaco.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Brocklehurst WE. The release of histamine and formation of a slow reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J Physiol* 1960; 151: 416-35.

2. Orange RP, Austen KF. Slow reacting substance of anaphylaxis. *Adv Immunol* 1969; 10: 105-44.
3. «Global initiative for asthma» NHLBI/WHO. Workshop report, 1995.
4. Gadde JN, Busse WW, Sheffer AL. Fatal Asthma. In: Weiss EB, Stein M, eds. *Bronchial Asthma: Mechanism and therapeutics* 3<sup>rd</sup> ed. Boston: Little Brown, 1993; 1154-1166.
5. Weiss KB, Wagener DK. Changing pattern of Asthma mortality: identifying target populations at high risk. *Jama* 1990; 264: 1683-1687.
6. Sly RM. Mortality from Asthma, 1979-1984 *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 705-717.
7. Feldberg W, Kellaway CH. Liberation of histamine and formation of lecithin-like substance by cobra venom. *J of Physiolog* 1938; 94: 187-226.
8. Chung KF. Leukotriene receptor antagonists and biosynthesis inhibitors. Potential breakthrough in asthma therapy. *Eu Respir J* 1995; 8: 1203-1213.
9. Adelroth E et al. Airway, responsiveness to leukotriene C4 and D4 and to metacholine in patients with asthma and normal controls. *N Eng J Med* 1986; 315: 480-484.
10. Barnes NC, Piper PJ, Costello JF. Comparative effects of inhaled leukotriene C4 and leukotriene D4 and histamine in normal human subjects *Thorax* 1984; 49: 500-504.
11. Piacentini GL, Kaliner MA. The potential roles of leukotrienes in bronchial asthma. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143: 96-99.
12. Marom Z et al. Slow reacting substances, leukotriene C4 and D4, increases the release of mucus from human airways *in vitro*. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 449-451.
13. Dahlen SE et al. Allergen challenge of lung tissue from asthmatics elicits bronchial contraction that correlate with the release of leukotrienes C4, D4 and E4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 1772-1716.
14. *New Strategies in the medical management of asthma*. 1998 American Academy of Allergy and Clinical Immunology. 8-9.
15. Kikawa Y et al. Urinary leukotrienes E4 after exercise challenge in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1111-1119.
16. Sampson AP, Castling DP, Green CP, Price JF. Persistent increase in plasma and urinary leukotrienes after acute asthma. *Arch Dis Child* 1995; 73: 221-225.
17. Israel E et al. The effects of a 5-lipoxygenase inhibitors in asthma induced by cold, dry air. *N Eng J Med* 1990; 323: 1740-1744.
18. Friedman BS et al. Oral leukotriene inhibitor (MK-886) blocks allergen-induced airway responses. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 839-844.
19. Baldinger SL, Shore ET. Focus on Zafirlukast: Leukotriene receptor antagonist for the prophylaxis and chronic treatment of Asthma. *Formulary* 1996; 31: 1029-1052.
20. Owens CA, Grundy GW. Focus on Zileuton: First FDA-approved agent of a new class of drugs - 5 - lipoxygenase inhibitors the management of Asthma. *Formulary* 1997; 32: 455-471.
21. Lockey RF et al. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95(1, part2); Abs. 839 (AN 34361).

Dirección para correspondencia:  
Hospital Universitario «Gral. Calixto García»  
Servicio de Alergología.  
La Habana, Cuba.