

## **Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas**

**Volumen 14**  
*Volume*

**Número 2**  
*Number*




**Mayo-Agosto 2005**  
*May-August*

*Artículo:*




### **Antileucotrienos, revisión de la literatura**

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
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**

## Antileucotrienos, revisión de la literatura

Dr. Rubén E Vázquez García,\* Dr. José Huerta López,\*\* Dr. Álvaro Pedroza Meléndez\*\*\*

El entendimiento de la fisiopatología de las enfermedades alérgicas como el asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, en donde se observa un componente inflamatorio en forma importante y que ha llevado al uso y desarrollo de fármacos antiinflamatorios. Los cisténil-leucotrienos juegan un importante papel en los mecanismos de inflamación y remodelación, sobre todo a nivel de la vía aérea en pacientes asmáticos; por lo que el desarrollo de fármacos que inhiban esta vía ha llevado al desarrollo y empleo de medicamentos que se han vuelto una herramienta importante en este tipo de enfermedades.

Los leucotrienos son el resultado de la hidrólisis intracelular de los fosfolípidos de membrana de las células inflamatorias, la fosfolipasa citosólica activada cataliza la producción de ácido araquidónico, la cual es convertida por la lipooxigenasa en leucotrieno A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) y subsecuentemente en leucotrieno B<sub>4</sub>, el cual no tiene actividad broncoconstrictora directa. En ciertas células inflamatorias, los LTA<sub>4</sub> son convertidos en cisténil-leucotrienos (cysLT) LTC<sub>4</sub> y a su vez en LTD<sub>4</sub> para que finalmente sean LTE<sub>4</sub> después del transporte extracelular. Estas sustancias tienen diversos efectos en el organismo; contribuyen a la respuesta inflamatoria, a la contracción del músculo liso, degranulación, agregación y quimiotaxis de neutrófilos, aumenta la permeabilidad vascular y contribuye en la remodelación del músculo liso, especialmente de la vía aérea (Figura 1) (Leff, 2001).

La activación de los receptores de cisténil-leucotrienos juega un papel central en la regulación del tono del músculo liso de la vía aérea y alteraciones manifestadas por hipertrofia e hiperplasia. La activación de los cisténil-leucotrienos induce la mitogéne-

sis en el músculo liso de la vía aérea, y el incremento de calcio citosólico.

Los antileucotrienos son fármacos sintetizados para la inhibición de la 5-lipooxigenasa, bloquear la formación de leucotrienos y antagonizar al receptor de cisténil-leucotrieno 1 (CysLT1).

Se clasifican en dos grupos en base a su mecanismo de acción, 1) los inhibidores de la 5-lipooxigenasa **zileuton**, 2) los antagonistas del receptor CysLT1, **zafirlukast**, **montelukast** **pobilukast** y **pranlukast** (Davern, 2003).

Este grupo de medicamentos inhiben el proceso de remodelación de la vía aérea al disminuir la infiltración eosinofílica al pulmón, así como la degranulación de los mismos, disminuyen la liberación de citocinas relacionadas con una respuesta Th<sub>2</sub>, impiden la hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco; hiperplasia de células musculares de la vía aérea, el depósito de colágeno y fibrosis (Holgate, 2003).

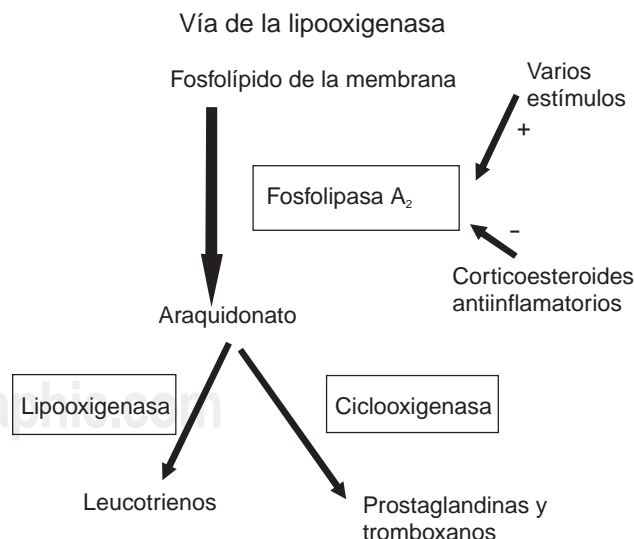


Figura 1.

\* Residente de cuarto año de Alergia e Inmunología Pediátrica.

\*\* Jefe del Dpto. Alergia, INP.

\*\*\* Adscrito al Dpto. de Alergia, INP.

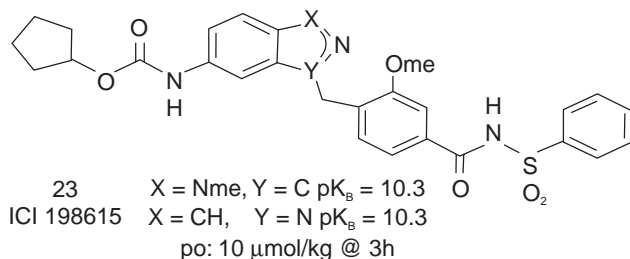


Figura 2.

El **zileuton** es un antileucotrieno que inhibe a la 5-lipooxigenasa, inhibiendo hasta en un 70% la síntesis de leucocitos. Se administra por vía oral en niños mayores de 12 años y adultos a dosis de 600 mg cada 6 horas, contraindicada en pacientes con enfermedad hepática (Figura 2) (Awni, 1995).

**Farmacocinética:** Se absorbe rápidamente, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 93%, es metabolizado en el hígado por el citocromo P-450 isoenzima 1 A2, 2C9, y 3A4 con una vida media de 2.1 a 2.5 horas. Alcanza su concentración máxima en suero de 1 a 3 horas. El 0.5% es excretado sin cambios por la orina.

**Farmacodinamia:** Después de la administración se observa inicio de la acción de 30 minutos a 1 hora, alcanza su pico de 2 a 4 horas y su efecto máximo se observa de 5 a 8 horas (Awni, 1995).

Se conocen varios efectos adversos a nivel cardiovascular como dolor torácico, a nivel de sistema nervioso central como cefalea, vértigo, fiebre, insomnio, fatiga, somnolencia y nerviosismo; gastrointestinales como dispepsia, náusea, dolor abdominal, constipación, flatulencia; hematológico como disminución en la cuenta leucocitaria; hepático como aumento de las enzimas hepáticas y hepatitis; musculoesquelético como mialgias, artralgias, parestesias, astenia, debilidad y ocular como conjuntivitis (Wenzel, 1996).

El **zafirlukast** reduce el número de basófilos, la producción de histamina y superóxidos por los macrófagos alveolares, así como de eosinófilos. Se administra por vía oral, a dosis de 20 mg a 40 mg cada 12 horas día a partir de los 12 años de edad, con ajuste de dosis en pacientes con hepatopatía de un 50% a un 60% de la dosis (Dekhuijzen, 2002).

Indicado en pacientes con asma moderada y asma producida por ejercicio.

**Farmacocinética:** Se absorbe rápidamente a nivel gastrointestinal incluyendo el estómago, colon e íleo en su parte distal, se fija a proteínas en un 99% en especial a la albúmina, es metabolizado en el hígado por hidroxilación del citocromo P450 2C9 enzima he-

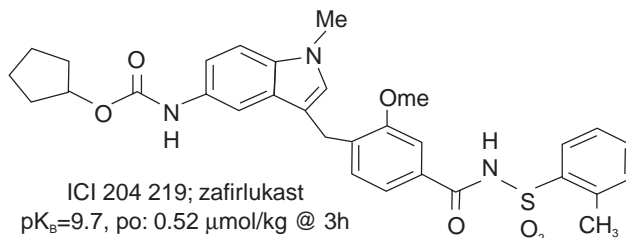


Figura 3.

pática. Se elimina en 10 horas, alcanzando su concentración máxima en plasma en 2 a 4 horas, se elimina por las heces en un 90% y orina en un 10%. Se reduce su absorción al administrarse junto con alimentos en un 40% (Dekhuijzen, 2002).

**Farmacodinamia:** Duración del efecto por 12 horas, alcanza su efecto máximo de 2 a 6 semanas.

En cuanto a reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central son cefalea, vértigo, dolor, fiebre, astenia. A nivel gastrointestinal náusea, diarrea, dolor abdominal, vómito, dispepsia. Hepático: Aumento de las enzimas con dosis de 160 mg al día. Musculoesquelético: mialgias, debilidad. Respiratorio: Rinitis y faringitis y hasta un 7% incrementa la sintomatología asmática. Ha habido reportes anecdóticos de casos de pacientes con síndrome de Churg-Strauss manejados durante 5 años con zafirlukast.

**Interacción medicamentosa:** La eritromicina reduce hasta un 40% la concentración de zafirlukast en plasma, sin afectarse con el manejo concomitante con otros macrólidos como azitromicina y claritromicina; el ácido acetilsalicílico reduce la concentración plasmática en un 45%, la teofilina reduce un 30% de la concentración en plasma (Figura 3) (Dekhuijzen, 2002).

**Montelukast** se une con gran afinidad y selectividad a los receptores de CysLT1 e inhibe la acción fisiológica de los leucotrienos LTC4, LTD4, LTE4. Inhibe la infiltración eosinofílica y la presencia de cristales de Charcot-Leyden e IL 5, disminuye la hiperplasia de músculo liso y fibrosis subepitelial. Además de reducir la respuesta Th2 al disminuir la expresión de RNAm (Holgate, 2003).

Se administra por vía oral con una biodisponibilidad de 64%. La dosis recomendada es en niños de 2 a 5 años 4 mg; niños de 6 a 14 años 5 mg, y en adultos de 10 mg una vez al día. Este fármaco está aprobado para pacientes mayores de 2 años (Knorr, 2000).

Alcanza su concentración máxima en plasma a las 2 horas después de su administración; el 99% se une a proteínas plasmáticas, es metabolizado a ni-

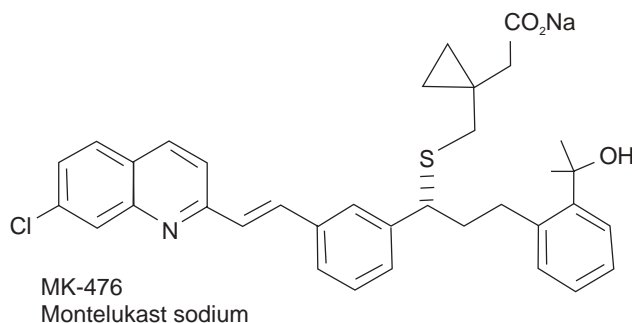


Figura 4.

vel hepático en el citocromo P450 3 A4 y 2C9. La vida media plasmática es de 2.7 a 5.5 horas, la duración del efecto se mantiene hasta 24 h, su vía de excreción es biliar en un 86% y un 0.2% urinario, (Knorr, 2000).

El montelukast está indicado en pacientes con asma inducida por ejercicio, asma moderada persistente, asma con alergia a la aspirina, (Reiss, 2001).

En cuanto a reacciones adversas, se reportan: cefalea, dolor abdominal, y casos anecdóticos de síndrome de Churg–Strauss (Figura 4) (Reiss, 2001).

**Pranlukast** se une a los receptores y antagoniza la acción de los leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, inhibe la expresión Th2 y la producción de IL4, IL5 y GM-CSF en sangre periférica; disminución de mononucleares que tienen efecto directo en la producción de moco e hiperplasia de las glándulas mucosas (Holgate, 2003). Disminuye el número de eosinófilos y neutrófilos en la lámina propia de la mucosa al inhibir la producción de LTE<sub>4</sub> (Sampson, 2003).

Se administra por vía oral, en adultos la dosis es de 225 mg cada 12 horas, en pediátricos a partir de los 2 años de edad es de 7 mg a 10 mg/k/dosis dos veces al día, con una dosis máxima 450 mg al día (Brocks, 1996).

Indicado en asma; asma producida por ejercicio y rinitis alérgica. Mejora la sintomatología por asma al inhibir la broncoconstricción, permeabilidad vascular, edema de la mucosa y la hiperreactividad de la vía aérea. En rinitis mejora la sintomatología al inhibir la resistencia al paso de aire a través de la nariz y el edema de la mucosa por bloqueo en la infiltración de eosinófilos, liberación de histamina (Yoshida, 2000).

Después de su administración se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas a las 5 horas, con vida media de 1.5 horas. Es metabolizado a nivel hepático, vía de citocromo p 450 (CYP3A4), se excreta en un 98% por vía fecal después de 72 horas de su administración. Se une en un 99.8% a proteínas, en especial a albúmina (Brocks, 1996).

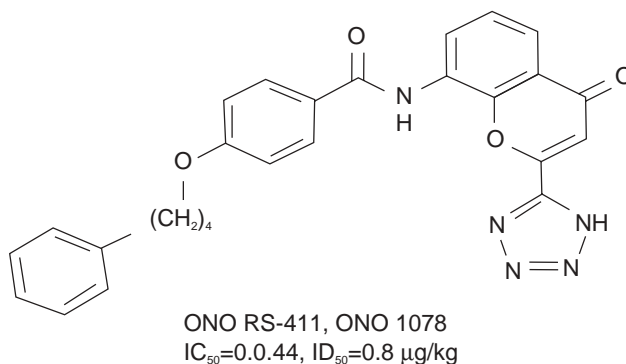


Figura 5.

Entre los adversos se documentan: cefalea, erupción cutánea, somnolencia, insomnio, mareos, temblor, náusea, vómito, dolor abdominal, pirosis, diarrea, anorexia, constipación, incremento de enzimas hepáticas y bilirrubinas en un 8%, leucopenia, trombocitopenia con púrpura, epistaxis, otros efectos son: hematuria microscópica, fiebre, edema, hipertrigliceridemia, alopecia, irregularidades menstruales (Reiss, 2001).

Interacción medicamentosa: Con astemizol, terfenadina, aumentando la concentración sanguínea de ambos medicamentos, se inhiben de forma competitiva el metabolismo de estos medicamentos: itraconazol, eritromicina; incremento de la concentración sanguínea de pranlukast al inhibir su metabolismo (Figura 5).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Awni WN. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zileuton after oral administration of single and multiple dose regimens of zileuton 600 mg in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29(2): 22-33.
2. Bernstein PR. The challenge of drug discovery: Developing leukotriene antagonist. In: Holgate S, Dahlén SE. *SRS-A to leukotrienes, of a new treatment*. 1<sup>st</sup> ed. Oxford, England, 1997: 171-186.
3. Bonuccelli CM. Zafirlukast: efficacy in asthmatic adults and children. *Clinical and Experimental Allergy Review* 2001; 1(3): 274-279.
4. Brocks DR. The single and multiple dose pharmacokinetics of Pranlukast in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51(3-4): 303-8.
5. Brocks SE. The pharmacokinetics of Pranlukast in healthy young and elderly subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34(9): 375-9.
6. Davern TJ, Bass NM. Leukotriene antagonist. *Clinics in Liver Disease* 2003; 7(2).
7. Dekhuijzen R, Koopmans PP. Pharmacokinetic profile of Zafirlukast. *Clinical Pharmacokinet* 2002; 41(2): 105-114.
8. Haberal I, Corey JP. The role of leukotrienes in nasal allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 274-9.



9. Holgate ST, Golden MP, Panettieri RA, Henderson WR. *Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling*. 2003; 111(1).
10. Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annual Review of Medicine* 2001; 52: 1-14.
11. Phipatanakul W, Nowak WA, Eggleston PA. The efficacy of Montelukast in the treatment of cat allergen-induced asthma in children. *Journal Allergy Clin Immunology* 2002; 109: 794-9.
12. Reiss TF, Knorr B, Malmstrom K, Noonan G. Clinical efficacy of Montelukast in adults and children. *Clinical and Experimental Allergy Reviews* 2001; 1(3): 264-273.
13. Sampson AP, Pizzichini E, Bisagaad H. Effects of cysteinyl leukotrienes and leukotriene receptor antagonists on markers of inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 111.
14. Sekerel BE, Akpinarli A. The effect of Montelukast on allergen-induced cutaneous responses in house dust mite allergic children. *Pediatric Allergy and Immunology* 2003; 14: 212-215.
15. Yoshida S, Ishizaki Y, Shoji T et al. Effect of Pranlukast on bronchial inflammation in patients with asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30(7): 1008-1014.
16. Wenzel SE. Zileuton: the first 5-lipoxygenase inhibitor for the treatment of asthma. *Ann Pharmacother* 1996; 30(7-8): 8.

Dirección para correspondencia:  
Dr. Rubén E Vázquez García  
Tajín Núm. 634 interior 2,  
Col. Narvarte, Del. Benito Juárez.  
Teléfono: 56 01 32 22.  
E-mail: draaby@hotmail.com