

Antireceptor de leucotrienos en el tratamiento de asma crónica y dermatitis alérgica en pediatría

Dr. Carlos Arroyave Hernández*

Resumen

Se reportan los resultados obtenidos en el tratamiento de asma bronquial recurrente y dermatitis alérgica usando antireceptores de leucotrienos. Se trataron sesenta niños de ambos sexos con edades de entre 6 y 12 años en quienes se había hecho el diagnóstico de asma bronquial y no se habían controlado por medio de los esquemas habituales de tratamiento. Así mismo, se incluyeron cinco niños con dermatitis alérgica en quienes siempre tenían actividad de enfermedad, excepto durante el uso de corticosteroides. La dosis de antireceptores de leucotrienos fue de 5 mg cada 24 horas antes de irse a acostar; usando su forma masticable. Los resultados mostraron una mejoría estadísticamente significativa con los pacientes tratados con que aquellos que sirvieron de control. Cuatro de los cinco pacientes con dermatitis alérgica, mostraron una mejoría de un 80% de sus lesiones mientras que uno de ellos, permaneció en las mismas condiciones a pesar del tratamiento con montelukast. Se concluye que los antireceptores de leucotrienos, pueden ser utilizados como coadyuvantes en el tratamiento de ciertos casos de asma bronquial y dermatitis alérgica.

Palabras clave: Antireceptores de leucotrienos, asma bronquial, dermatitis, alérgica.

Summary

The present paper, shows the benefit of using leukotrien antireceptor treatment of patients with recurrent asthma and atopic dermatitis, that failed normal treatment with bronchodilators, corticosteroids and immunotherapy. Sixty patients with asthma and five with atopic dermatitis, were treated with 5 mg/24h, give before bed, for six months. When the study group was compare with the control, a statistical difference was observe showing improvement in the first month o treatment. In addition, decreased in the amount of bronchdilators and requerement of corticosteroids was observed in the study group. Four of the five patients with dermatitis improved their disease within 3 weeks. This study demonstrated that montelukast once daily is effective therapy. Similarly, montelukast can be use in patients with allergic dermatitis that so not respond to traditional treatment.

Key words: Leukotriene antireceptor, asthma, allergic dermatitis.

* Investigador de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro, Calle Clavel 19, Santiago de Querétaro,

Introducción

entro de los pacientes con padecimientos crónicos como son el asma bronquial y la dermatitis alérgicas, existen algunos de muy difícil control, no observándose una remisión clínica dentro del tiempo promedio esperado por los pediatras o médicos especialistas como son los dermatólogos, neumólogos o alergólogos.

La primera de las enfermedades, es una de las más frecuentes en la infancia y se publican datos que permiten asegurar que cuando menos hasta un 10% de los niños la pueden presentar,¹ representando un alto costo para la familia, considerando que algunos de ellos tienen que llegar a ser hospitalizados.^{2,3}

Además, en algunos países, se ha documentado un aumento en la morbilidad y mortalidad del asma.^{4,5}

La enfermedad ha pasado de ser únicamente el resultado de la presencia de broncoespasmo, a un proceso inflamatorio donde muchas células intervienen como son los eosinófilos, mastocitos y linfocitos T.

Lo importante de ellas, es que en el momento de ser activadas, hay la liberación de mediadores los cuales son en parte los responsables de la sintomatología que presenta el paciente, como son los episodios recurrentes de dificultad para respirar; pillido, falta de aire y tos, los que se presentan sobretodo en la noche y temprano en la mañana.⁶

Dentro de la terapéutica recomendada para controlar el proceso inflamatorio tenemos a los corticosteroides y agonistas beta 2, ambos inhalados.

La dermatitis alérgica, es un padecimiento crónico que puede presentarse desde los primeros meses de vida, pero en ocasiones la inmunoterapia,⁷ dietas de eliminación y el uso de corticosteroides a dosis bajas ya sea en forma local o sistémica, no son suficientes para su total control.

Dentro de los mediadores del proceso inflamatorio, tenemos a los leucotrienos que son liberados principalmente por los eosinófilos y mastocitos, los cuales producen entre otros síntomas broncoconstricción, aumento en la producción de secreciones de la mucosa y de la permeabilidad capilar,^{8,11} siendo su acción hasta mil veces mayor a la reportada por la histamina.¹¹

Con el advenimiento de los antireceptores de los leucotrienos (ARLT), se tiene un medicamento más que puede ser utilizado como coadyuvante tanto del asma bronquial crónica¹² como de la dermatitis atópica en la edad pediátrica.

Su presentación en forma masticable, hace que su uso sea sencillo en niños mayores de 6 años de edad. Además, en el asma bronquial se han publicado resultados que muestran la posibilidad de disminuir la administración de agonistas beta cuando se usan estos medicamentos. En la dermatitis alérgica, no conocemos estudios que muestren la utilidad de los ARLT.

Características clínicas de pacientes con asma bronquial tratados con un antireceptor de leucotrienos

Característica	Grupo estudio (n 30)	Grupo control (n 30)
Edad	6-12 años	6-11 años
Sexo masculino	18	16
Ausentismo escolar/semana	1.3 días	1.4 días
Despertar por la noche/semana	2.5 noches	2.2 noches
Puntuación de síntomas de asma/día	2.8	2.5
Uso diario de betas agonistas	3.5 veces	3.8 veces

Cuadro 1.

El propósito del presente trabajo, es investigar la utilidad de los ARLT tanto en pacientes con asma bronquial como dermatitis de origen alérgicos.

Material y métodos

Se estudiaron sesenta niños con asma alérgica leve y moderada cuyo diagnóstico se hizo de acuerdo a lo publicado por otros, 13 y que en las mejores condiciones de tratamiento médico, su fuerza expiratoria por segundo (FEV) fuera no mayor al 70% de lo esperado para su edad,¹ por un término no menor a 6 meses antes de ser incluido en este estudio.

Como parte de la historia clínica, se tenía una IgE elevada cuando menos 3 veces de lo esperado para su edad y pruebas cutáneas por método del rasguño, cuando menos para 4 alergias dentro de los que se encontraba la posibilidad para los dermatofagoides.

Este grupo fue dividido en forma aleatoria para tener un grupo control y otro de estudio.

También incluimos a cinco pacientes que por un período de un año, no habían sido controlados sus problemas de dermatitis alérgica, basando su diagnóstico en conceptos bien definidos⁷ y su tratamiento a base de inmunoterapia¹⁴ y dieta de eliminación.

Considerando la evolución tórpida de estos pacientes y lo difícil de tener un grupo control, los pacientes sirvieron como su propio control, utilizando para esto, su historia clínica.

El alto costo del tratamiento, la idiosincrasia de los padres, de los pacientes y lo difícil de obtener una muestra adecuada con valor significativo, se consideró este como un estudio piloto.

A cada uno de los pacientes se le prescribió 5 mg de un ARLT (montelukast), cada 24 horas en su forma masticable antes de irse a dormir.¹¹

El tiempo mínimo requerido de tomar el medicamento para ser incluido en el estudio fue de cuando menos de 6 meses a partir de la primera dosis. Se excluyeron del estudio todos los pacientes que hubieran recibido o estuvieran recibiendo medicamentos similares o ARLT.

A los padres de los pacientes, se les hizo firmar una forma de consentimiento informado para ser incluidos en el estudio.

La eficacia del tratamiento se evaluó en base a los cambios de los síntomas, el consumo de agonistas beta, corticosteroides y función pulmonar en los casos con asma bronquial.

La forma de evaluar la evolución del primer grupo, fue a través de la cuantificación del FEVI cada 12 horas utilizando

Cambios observados en pacientes con asma bronquial tratados con antireceptor de leucotrienos

Característica	Antes control (n 30)	Estudio (n 30)	1 semana después	
			Control	Estudio
Uso diario de beta agonistas (veces)	3.8	3.5	3.7	2.3
Puntuación de síntomas de asma / día	2.5	2.8	2.4	0.85
Despertar por la noche (noches por semana)	2.2	2.5	2.3	0.50
Ausentismo escolar/semana (días)	1.4	1.3	1.3	0.0

Cuadro 2.

un aparato manual, después de ejercicios¹⁵ y del llenado de una hoja con datos clínicos de interés tales como dificultad para respirar, obstrucción nasal, tos al correr; gripe, faringitis, dolor de cabeza, dolor abdominal (probablemente debido a la presencia de tos), cansancio, falta de apetito, decaimiento, despertar por la noche y en general la calidad de vida de un niño.

En niños con dermatitis alérgica, se consideró el tamaño de las lesiones, la presencia de prurito, y la calidad de vida del paciente.

La escala para cada uno de los parámetros mencionados, fue de 0 sino había nada, hasta tres si el signo o síntoma era muy importante. La suma de todos estos en forma periódica, sirvió como una forma objetiva de evaluar respuesta a los ARLT.

Un análisis de varianza (ANOVA), se hizo para comparar los diferentes valores obtenidos en los cambios de FEV1.

La relación entre el FEV1 basal y el efecto del

tratamiento, se examinó mediante una regresión ponderada. Otras variables se analizaron como cambio respecto al valor basal.

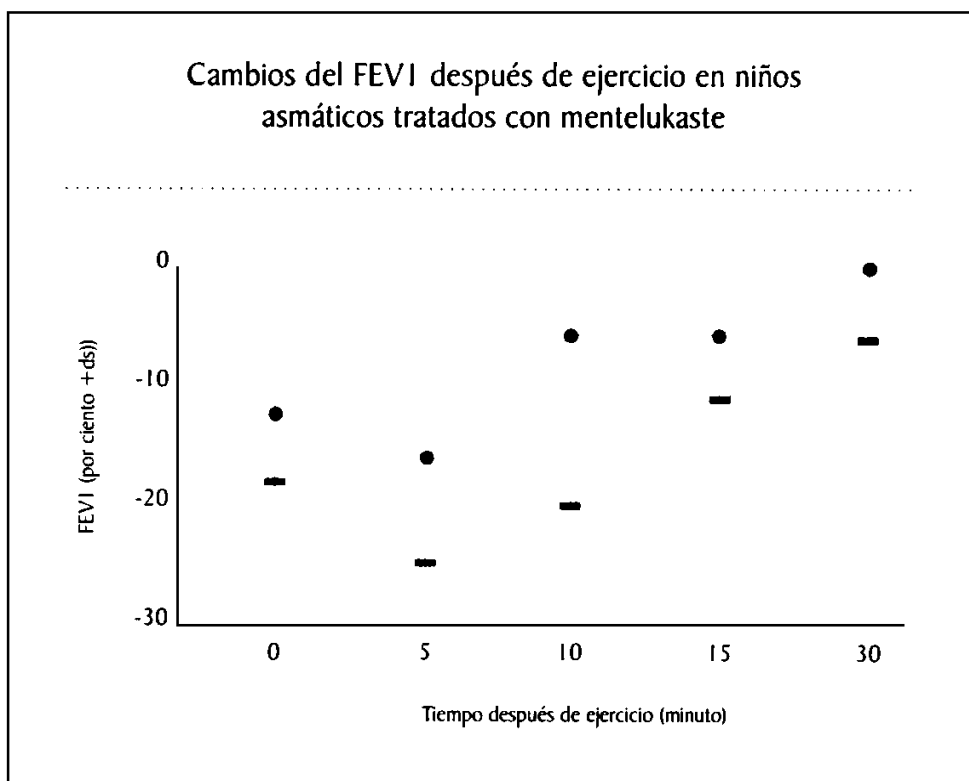
Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales, y se consideró estadísticamente significativo un valor de p igual o menor a 0.05.

Resultados

Las características de los pacientes estudiados del grupo con asma bronquial, se encuentran en el cuadro 1; Como puede darse uno cuenta, no hubo diferencias significativas entre el grupo en estudio y el control.

Las evaluaciones diarias del FEV1 mejoraron en el grupo control con una p menor de 0.01. En cuanto a la mejoría del FEV1 después de ejercicio, hubo inhibición de la caída de un 25%, 47%, 60%, 30%, a los 0, 5, 10, 15 minutos respectivamente.

La evaluación de sintomatología y signos observados fue



Gráfica 1

significativamente menor en el grupo en estudio cuando se comparó con el grupo control como puede verse en el cuadro 2.

Los pacientes con dermatitis atópica, cuatro tuvieron una remisión de su problema dermatológico, 3 semanas después de iniciado el tratamiento siendo sus reportes de sintomatología y signos de actividad, cero.

El uno de los pacientes, aunque hubo mejoría relativa, no podemos considerarlo como en remisión.

Discusión

Es este estudio, reportamos los resultados obtenidos usando el ARLT en niños con asma bronquial cuyas edades fluctuaron entre 6 y 12 años de edad, en quienes las medidas terapéuticas ofrecidas por un término de un año, no habían sido adecuadas para obtener una remisión y control del padecimiento, hasta que se agregó a su tratamiento el ARLT, ya que en comparación con el grupo control, hubo mejorías significativas del FEV1, el empleo diario de otros medicamentos utilizados para el control del asma, una disminución de los días de enfermedad y por lo tanto de ausencia escolar y una mejor calidad de vida que fue claramente vista tanto por los padres como el médico tratante, resultados ya reportados.^{12,15,18}

Dentro de los efectos benéficos de los ARLT tenemos a la disminución e la producción del broncoespasmo, mejoría del FEV1, disminución en el uso de medicamentos de rescate y disminución de la hiperreactividad de la vía aérea.^{11,16,19}

También se le ha encontrado actividades como inmunomodulador importante en el proceso inflamatorio. Esto se ha demostrado entre otros, por el aumento en la producción de IL-1 por los monocitos, sustitución de IL-2 en la estimulación de linfocitos T para la producción de interferon gama y estimular la producción de leucotrienos B4 por los macrofagos alveolares.^{20,21}

En todos los casos de asma bronquial que recibieron el ARLT, se reportó una mejoría en un lapso no mayor a 8 días, mientras que el grupo control, permanecía sin cambios.

Así mismo, se observó una disminución el requerimiento de agonistas beta y corticosteroides inhalados en el grupo en estudio, hecho ya observado por otros.^{12,22}

Además, los efectos terapéuticos, se observaron en forma uniforme y permanente durante el tiempo de estudio.

Respecto a efectos indeseables, no se reportó ninguno en el grupo en estudio, o fueron similares a los reportados en el grupo control, todos ellos asociados a el padecimiento primario.

La vida media del medicamento es de 5 horas y cuando se administra por vía oral. Los niveles plasmáticos en estudio estable se alcanzaron no más allá del tercer día del inicio de las primeras dosis.

A la fecha, no se conocen interacciones con otros medicamentos utilizados para el tratamiento del asma.²³

En cuanto a los pacientes con dermatitis alérgica, no conocemos reporte alguno es estos medicamentos que se hayan usado para el control del padecimiento.

Es de llamar la atención que de 5 pacientes estudiados, en cuatro obtuvimos una remisión clínica en menos de un mes, todos ellos se habían permanecido activos por lo menos durante los últimos 6 meses, excepto en días que por lo importante de su sintomatología, se tuvieron que utilizar corticosteroides orales. Obviamente estos no se dieron durante todo el período en estudio.

Estas observaciones son de utilidad para los médicos que tratan niños, pues ofrece un medicamento más de fácil manejo. De esta manera, consideramos que los ARLT pueden ser considerados como un medicamento coadyuvante en el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica.

Estos resultados sugieren que un número importante de pacientes con procesos alérgicos pueden recibir el beneficio del tratamiento con estos medicamentos.

Sin embargo, es importante valorar primero el uso de medicamentos de primera línea, los cuales están bien demostrados su eficacia y bajo costo.

Conclusión

Aunque el número de pacientes reportados en este trabajo es pequeño, los resultados justifican un estudio con un número mayor de pacientes en ambas entidades clínicas, para así constatar la eficacia de su utilidad en pacientes pediátricos.

Bibliografía

1. **National Asthma Education and Prevention.** Expert panel report II: Guideline for the diagnosis and management of asthma: NHLBI workshop report. Bethesda, MD National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health.
2. **Weitzman N, Gortmarket SL, Sobol AM, Perrin JM.** Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. *JAMA* 1992; 268: 2673-2677.
3. **Gergen PJ, Weiss KB.** Changing patterns of asthma hospitalization among children. 1979 to 1987. *JAMA* 1990; 264: 1688-1692.
4. **Centers for Disease Control and Prevention.** Asthma mortality and hospitalization among children and young adults-United States. 1980-1993. *MMWR*, 1996: 600-617.
5. **Boushey HA, Fahy JV.** Basic mechanism of asthma. *Enviro Health Perspect.* 1995; 103: 229-233.
6. **Clark TJH, Hetzel MR.** Diurnal variation of asthma. *Br. J. Dis Chest* 1977; 71: 87-92.
7. **Arroyave CM, Sierna-Monge JLL.** El niño con alergias. *De Cuellar, Guad. Mex.* 1998: 103-104.
8. **Dahlén SE, Hedquist P, Hammarstrom S, Samuelsson B.** Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. *Nature.* 1980; 288: 484-486.
9. **Smith LJ, Greenberg PA, Paterson R, Krell RD, Bernstein PR.** The effect of inhaled leukotriene D4 in humans. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 368-372.
10. **Adelroth E, Morris M, Hargreave FE, O'Byrne PM.** Airway responsiveness to leukotrienes C4 and D4 and to metacholine in patients with asthma and normal controls. *N Engl J Med* 1986; 315:480-484.
11. **Holgate ST, Bradding P, Sampson AP.** Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: New directions in asthma therapy. *J. Allergy Clin Immunol* 1996; 98:1-13.
12. **Knorr B, Matz J, Berntein A, Nguyen HH y col.** Montelukast en el tratamiento del asma crónico en niños de 6 a 14 años. *JAMA* 1998; 279: 1181-1186.
13. **Baeza-Bacab MA, Sierna-Monge JLL.** Asma: inflamación e hiperreactividad bronquial. *Bol Med Hosp Infan Mex* 1993; 50: 832-836.
14. **Arroyave CM.** Inmunoterapia rápida con alta concentración de alérgenos en pacientes pediátricos con asma o rinitis alérgica. *Alergia* 1994; 51:121-125.
15. **Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH y cols.** Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 to 14 years old children with asthma. *J Pediatr* 1998; 133: 424-428.
16. **Reiss TF, Chervinsky P, Edwards T y cols.** Montelukast (MK-0476), a cysteinyl leukotriene 1 receptor antagonist, improves asthma outcomes over 3 month treatment. *aM Res Critical Care Med* 1997; 155: A662.
17. **Suissa S, Dennis R, Emst P y cols.** Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast for mild to moderate asthma *Ann Inter Med* 1997; 126: 177-183.
18. **Chanarin N, Jolinston SL.** Leukotrienes as a target in asthma therapy. *Drugs* 1994; 47:12-24.
19. **Tai S, Kai H, Isohama K, Miyat T.** Effect of leukotriene D4 on tracheal mucociliary un sport velocity in quails. *J Pharmacol* 1996; 70:195-197.
20. **Johnson HM, Russell JK, Torres BA.** Second messenger role of arachidonic acid and its metabolites in interferon gamma production. *J Immunol* 1986; 137: 3053-3056.
21. **Smith LJ, Hosuton M, Anderson J y cols.** Leukotriene (LT) D4 increases alveolar macrophage (AM) LTB4 synthesis in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147s: A311.
22. **Leff JA, Israel E, Noonan MJ y cols.** Montelukast (MK-0476) allows tapering of inhaled corticosteroids (ICS) in asthmatic patients while maintaining clinical stability. *Am J Resp Cnt Care Med* 1997; 155: A976.
23. **Spector SL.** Leukotriene. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 75: 463-472