



Leucotrienos y antileucotrienos en medicina basada en la evidencia

Milvia Baños Zamora,* Daniel Edecio Somonte Zamora,‡ Viviana Morales Pérez§

Palabras clave:

Leucotrienos, antileucotrienos, ácido araquidónico, farmacogenética, montelukast.

Key words:

Leukotrienes, anti-leukotrienes, arachidonic acid, pharmacogenetics, montelukast.

* Especialista de primer grado en Medicina General Integral y segundo grado en Alergología. Msc. en Urgencias Médicas. Profesora Asistente.

‡ Especialista de primer grado en Bioquímica Clínica. Msc. en Educación Médica Superior. Profesor Auxiliar.

§ Especialista de primer grado en Histología. Profesora Asistente.

Universidad de Ciencias Médicas «Carlos J. Finlay» Camagüey, Cuba.

Correspondencia: Esp. Viviana Morales Pérez. Calle Padre Olallo e/n Montera e Ignacio Agramonte. Camagüey. Tel: 32-293352

Recibido: 19/10/2014
 Aceptado: 30/04/2015

RESUMEN

Introducción: Los leucotrienos son moléculas derivadas del ácido araquidónico por la vía de la 5-lipooxigenasa, procedentes de diversas células; participan en algunos procesos que dañan órganos y tejidos. Esto motivó a los investigadores a elaborar antagonistas para detener las consecuencias que traen en el organismo. **Diseño metodológico:** Se realizó una revisión bibliográfica que ascendió a un total de 27 citas consultadas. **Objetivo:** Argumentar la significación de los leucotrienos y antileucotrienos en la medicina basada en la evidencia. **Conclusiones:** Se encontró que el asma bronquial y la rinitis alérgica constituyeron ejemplos de patologías en donde pueden ser útiles los antileucotrienos y se destacó la importancia de la farmacogenética en la asociación del polimorfismo con la respuesta clínica evidente de los mismos.

ABSTRACT

Introduction: Leukotrienes are molecules from different cells, derived from arachidonic acid by the 5-lipoxygenase pathway; they are involved in some processes that damage organs and tissues. This led researchers to develop antagonists to stop the consequences they bring to the body. **Methodological design:** We conducted a bibliographic review that amounted to a total of 27 articles consulted. **Objective:** In order to argue the significance of leukotrienes and anti-leukotrienes in evidence-based medicine. **Conclusions:** We found that bronchial asthma and allergic rhinitis are examples of pathologies in which anti-leukotrienes can be useful; we stress the importance of pharmacogenetics in the association of the polymorphism with their evident clinical response.

INTRODUCCIÓN

El término «eicosanoides» o «icosanoides» (del griego eicos: veinte) fue usado por primera vez por Corey y sus colaboradores en 1980 para nombrar a un grupo de moléculas de carácter lipídico originadas de la oxigenación de los ácidos grasos esenciales de 20 carbonos tipo y omega-6. Cumplen amplias funciones como mediadores para el sistema nervioso central, los eventos de la inflamación y de la respuesta inmune tanto en vertebrados como en invertebrados, y constituyen las moléculas involucradas en las redes de comunicación celular más complejas del organismo animal, incluyendo al ser humano.^{1,2}

El ácido araquidónico (AA) o ácido eicosatetraenoico es un ácido graso esencial poliinsaturado de la serie omega-6 formado por una cadena de 20 carbonos con cuatro dobles enlaces en las posiciones 5, 8, 11 y 14; por esto es el ácido 20:4 (5, 8, 11 y 14). La presencia de dobles enlaces ofrece a la molécula varios sitios

potenciales de oxidación enzimática y química, que junto con el posterior reordenamiento, permite la formación de diferentes lípidos con distintas actividades biológicas; es, pues, precursor de diversas moléculas. Las dos principales rutas oxidativas enzimáticas del AA son la vía de la ciclooxigenasa (COX) –cuyos productos principales son las prostaglandinas y los tromboxanos– y la vía de la lipooxigenasa (LOX) –cuyos productos principales son los leucotrienos, HETE (ácidos hidroxieicosatetraenoicos), HPETE (ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos) y las lipoxinas–.²

Debido a la complejidad metabólica y su papel en la inflamación, Daniele Piomelli destaca que «es argumentable que la cascada del ácido araquidónico sea la más elaborada de los sistemas de comunicación celular que un neurobiólogo tenga que enfrentar».²

En 1938 se descubrió la existencia de una sustancia que se producía en el choque anafilático que tenía la propiedad de contraer el músculo liso bronquial; se le llamó «sustancia

de reacción lenta para la anafilaxia» porque la contracción del músculo liso que producía era de inicio lento y sostenido. Aproximadamente 40 años después, se pudo identificar la estructura química de esta sustancia como los cisteinil-leucotrienos, 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 tres a cinco veces superior. En los últimos 20 años se ha producido una inmensa cantidad de descubrimientos acerca de estas sustancias: el proceso de síntesis ha sido claramente identificado como proveniente del metabolismo del ácido araquidónico; además, se ha demostrado su producción en diferentes células, fundamentalmente eosinófilos, basófilos y mastocitos.^{3,4}

Los LT son ácidos grasos derivados del metabolismo oxidativo del ácido araquidónico por la vía de la 5-lipooxigenasa (5-LO). Deben su nombre al hecho de que originalmente fueron aislados a finales de la década de 1970 a partir de los leucocitos (leuco) y a que contienen tres enlaces dobles conjugados en su estructura hidrocarbonada (trieno). En su caracterización bioquímica son moléculas lineales, y su producción en el cuerpo forma parte de una compleja secuencia metabólica que incluye la producción de histamina.²

La biosíntesis de los LT se produce por acción de la enzima 5-lipooxigenasa (5-LO), que usa una proteína activadora llamada FLAP (proteína activadora de la 5-LO) para introducir un oxígeno en el ácido araquidónico y, así, lo convierte en el hidroxilácido HPETE, que espontáneamente se reduce y genera los HETE. La misma enzima 5-LO actúa de nuevo, esta vez sobre el 5-HETE, para transformarlo en leucotrieno A4 (LTA4), que puede ser convertido a LTB4 por la enzima A4 epóxido-hidrolasa si la necesidad celular así lo requiere. Varias células usan la enzima leucotrieno C4 sintetasa para conjugar el glutatión con LTA4 y producir LTC4, que es transportado al exterior de la célula, donde el grupo funcional del ácido glutámico es extraído para generar LTD4. Ciertas peptidasas cortan el leucotrieno LTD4 para formar LTE4. Entre las células que usan esta enzima están los macrófagos alveolares, los eosinófilos y los mastocitos. Los leucotrienos LTE4, LTD4 y LTC4 contienen cisteína, por lo que se les llama colectivamente «leucotrienos cisteinilos» y tienen sus receptores específicos de membrana en las células dianas.²

Los leucotrienos juegan un papel importante en la inflamación. Existe un rol neuroendocrino para el LTC4 en la secreción de la hormona luteinizante. El LTB4 causa adhesión, quimiotaxis de leucocitos, estimula la agregación, liberación enzimática y generación de superóxido en neutrófilos.²

Los LT son potentes broncoconstrictores, incrementan la permeabilidad vascular y vénulas postcapilares, y estimulan la secreción de moco. Por lo general, son liberados por el tejido pulmonar en sujetos asmáticos expuestos a alérgenos específicos y juegan un papel fisiopatológico en reacciones inmediatas de hipersensibilidad. Ciertas sustancias anafilácticas se incluyen entre los LT cisteinilos, que tienen un claro rol en condiciones fisiopatológicas como el asma, la rinitis alérgica y otras alergias nasales; se les ha implicado en la aterosclerosis y enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal.^{2,5}

Los LT son sintetizados en diversas células del organismo: neutrófilos, eosinófilos, monocitos, mastocitos, macrófagos alveolares, células epiteliales y endoteliales de los vasos pulmonares. Cada vez son más los datos que los relacionan con procesos de infiltración eosinófila. Todo ello condujo al desarrollo de fármacos específicos que modularán la respuesta inflamatoria en el paciente asmático.⁵

Los antileucotrienos (ALT) pueden ser subdivididos en cuatro clases con base en el mecanismo de acción: clase I: inhibidores de la FLAP, clase II: inhibidores de la 5-LO, clase III: antagonistas del LTB4, clase IV: antagonistas de los cisteinil-leucotrienos. Las moléculas pertenecientes a las clases I y III, si bien han demostrado en algunos casos resultados interesantes por su potencia, especificidad y eficacia, se encuentran todavía en fase de experimentación y ninguna ha sido utilizada en humanos hasta el momento. Las clases II (zileuton) y IV (zafirlukast, pranlukast y montelukast), cuyas moléculas son descritas en la mayoría de las guías internacionales para el tratamiento del asma, han sido las más usadas.⁵

Una interrogante importante es qué polimorfismos contribuyen a la heterogeneidad en la respuesta a los antileucotrienos. La variante adición/supresión en el promotor de ALOX5 reportada por Drazen para el ABT-761, un inhibidor de la 5-LO similar a zileuton, no ha sido replicada en el asma. Recientemente, reportan que el montelukast, pero no el placebo, se asocia con 73% de reducción del riesgo de una exacerbación de asma en los portadores de alelos mutantes (número de repeticiones, cinco) en comparación con los homocigotos de tipo salvaje (cinco repeticiones en cada alelo); sin embargo, esto no fue consistente con las conclusiones de otros colaboradores. De conformidad con la investigación, reportan que el tratamiento con montelukast redujo el número de exacerbaciones del asma y presentó mejoría del volumen espiratorio forzado en un minuto, y este grupo disminuyó el uso de β_2 -agonistas inhalados. Evidentemente, las asociaciones entre el polimorfismo y la respuesta a antileucotrienos deberían estudiarse en poblaciones de pacientes con asma más grandes y diversas.⁶

Se han hecho progresos significativos hacia la identificación de nuevas variantes de secuencias que contribuyan a la heterogeneidad en la respuesta a los medicamentos comúnmente utilizados para tratar el asma. Con el fin de avanzar para lograr el objetivo de personalizar la farmacoterapia para el asma, se necesita continuar para identificar nuevos polimorfismos que se asocien con la respuesta, enfocados en los fenotipos más relevantes, que incluyan la reversibilidad al broncodilatador y los índices de control del asma en grandes estudios farmacogenómicos.⁶

Estudios de expresión génica y otros que utilizan métodos de asociación amplia del genoma prometen identificar nuevos loci que contribuyan a la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento farmacológico del asma. Además, el desarrollo de modelos estadísticos que predicen la respuesta genómica a los medicamentos para el tratamiento del asma complementará los descubrimientos de polimorfismos de nucleótido simple en dirección hacia la medicina personalizada.⁶

La frecuencia de asma y rinitis alérgica (RA) es cada vez mayor en todo el mundo, y la presencia de ambas alteraciones en el mismo paciente es un hecho habitual, lo que sugirió el concepto recientemente introducido de «enfermedad única de la vía aérea». Se considera que de 10 a 30% de los sujetos de la población general presentan RA y que aproximadamente de 4 a 11% padece asma. Por su parte, cerca de 80% de estos últimos también tiene RA, y los individuos con RA presentan mayor riesgo de asma.⁷ Añaden los expertos, debido a que los cisteinil-leucotrienos son importantes en la fisiopatología del asma y de la RA, es razonable considerar que el bloqueo de estos mediadores podría ser una alternativa útil en pacientes con estas patologías. En este estudio se analizó la eficacia y la seguridad del montelukast en dosis de 10 mg por día, agregado al tratamiento convencional del asma y la RA.⁷

El montelukast es un antagonista de los leucotrienos similar al zafirlukast, que se utiliza por vía oral en la profilaxis y tratamiento crónico del asma. El montelukast presenta la ventaja de no inhibir las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 del citocromo P450, con lo que presenta muchas menos interacciones que el zafirlukast con otros fármacos. La eficacia del montelukast ha sido comprobada en todo tipo de pacientes, incluyendo niños de dos años.⁸

Este grupo de medicamentos ALT inhibe el proceso de remodelación de la vía aérea al disminuir la infiltración eosinofílica al pulmón, así como la degranulación de los mismos, reducen la liberación de citosinas relacionadas con la respuesta del linfocito Th2, impiden la hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco, la hiperplasia de células musculares de la vía aérea, el depósito de colágeno y fibrosis.⁹

Correlacionar aspectos moleculares con la medicina basada en la evidencia ha servido como motivación para realizar una revisión bibliográfica y argumentar la significación de los leucotrienos y antileucotrienos desde esta línea.

DESARROLLO

En la revisión bibliográfica efectuada existió un criterio unánime de diversos autores en cuanto a la participación evidente de los leucotrienos en el proceso de inflamación, por lo que la medicina basada en la evidencia se encamina hacia la necesidad de bloquear estas sustancias con los llamados antagonistas de sus receptores o antileucotrienos.

La opinión anterior concuerda con autores que plantean que los procesos inflamatorios crónicos y los ciclos continuados de daño y reparación, pueden llevar a una pérdida de la integridad anatómica del tejido, determinando trastornos funcionales con cierto grado de irreversibilidad. El conjunto de cambios histológicos inducidos en la pared bronquial por la inflamación crónica en el asma (fenómenos de fibrosis, hiperplasia e hipertrofia, acompañados de pérdida de epitelio) se ha denominado «remodelado bronquial» y condiciona un engrosamiento y una mayor rigidez de la pared, con pérdida del calibre bronquial y mala respuesta terapéutica. El proceso inflamatorio afecta a casi todas las estructuras anatómicas de la pared bronquial.¹⁰

Por otro lado, afirman que en la inflamación se implican diferentes líneas celulares, y se destaca el predominio de los linfocitos como células de mayor responsabilidad en la regulación del proceso inflamatorio; tanto mastocitos como eosinófilos son capaces de producir la mayoría de los mediadores habituales que inducen a enfermedades. Entre ellos destacan, por la potencia y persistencia de su efecto, con especial importancia, los leucotrienos, proteína básica mayor de los eosinófilos, y el factor activador de plaquetas, que tienen efectos de edema, hipersecreción, contracción muscular, hiperrespuesta bronquial y alteraciones estructurales epiteliales.^{11,12}

Hoy se sabe que existe un grupo de enfermedades complejas en su etiopatogenia y multifactoriales, como el asma bronquial, que necesita de tratamiento con esteroides y broncodilatadores. Muchas veces los pacientes abusan de este grupo de medicamentos sin conocer las consecuencias, por lo que se ha tratado de buscar otras alternativas, dentro de las que se sitúan los antileucotrienos.

Un equipo inglés ha realizado un estudio multicéntrico para evaluar el efecto de los antileucotrienos

(grupo 1) comparado con el tratamiento habitual del asma (corticoides inhalados y broncodilatadores de larga duración) (grupo 2). Incluyeron a 650 pacientes de entre 12 y 80 años desde los centros de atención primaria; presentaban una mala percepción de su calidad de vida y/o inadecuado control del asma. Se trata de un estudio interesante, ya que los investigadores no interfirieron demasiado en las prácticas habituales de los médicos de atención primaria (en Inglaterra, como en España, hay mayor tendencia a usar corticoides y broncodilatadores de larga duración). A un grupo (148 individuos) se le administró antileucotrienos, y a otro grupo (158) corticoides inhalados. Los sujetos fueron seguidos durante dos años. Se evaluó la calidad de vida de los enfermos al inicio y al final del estudio, con buenos resultados para ambos grupos.¹³

Llaman poderosamente la atención en la revisión los efectos farmacológicos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) al bloquear la vía de la ciclooxigenasa y desviar hacia la formación de leucotrienos por la vía de la lipooxigenasa, con empeoramiento de patologías tan importante como el asma y la rinitis.

Algunos autores coinciden cuando resaltan que el asma de difícil control (ADC) es el que no responde adecuadamente al tratamiento habitual; de ahí que también se conozca como «asma refractaria»; los pacientes desarrollan múltiples síntomas y una de las causas puede ser la intolerancia a los AINE. Se estima que alrededor de 10% de la población asmática padece intolerancia a la aspirina y sus derivados, los AINE. Este cuadro se caracteriza por la presencia de asma, rinosinusitis hiperplásica con o sin poliposis nasosinusal y broncoespasmo (tríada de Samter y Beers o ASA-tríada). Se estima que guarda relación con la inhibición selectiva de la COX-1, que metaboliza al ácido araquidónico y desvía la formación de LT por la acción de la lipooxigenasa en el proceso de síntesis. La mejor terapia es la prevención, pero los antileucotrienos constituyen una buena opción.^{3,14,15}

En Cuba, ya contamos en la farmacia con montelukast en sus presentaciones de 5 y 10 mg para niños y adultos, con buenos resultados clínicos.

Otros destacan que los virus desencadenan respuestas inflamatorias y daño epitelial por liberación o secreción estromal de diversas células, lo que trae como consecuencia exacerbaciones de asma; por otro lado, el estrés tiene efectos preoxidantes, por lo que puede incrementar la inflamación en la vía aérea una vez que libera mediadores, lo que aumenta la vulnerabilidad para un control difícil de la misma.^{16,17}

Se sabe que muchas alternativas en el tratamiento con ALT se encuentran en experimentación, pero no es

posible saber si serán útiles en las condiciones anteriormente señaladas.

El montelukast es un potente antagonista del leucotrieno D4 en el receptor leucotriénico cisteínico (CysLT) presente en las vías respiratorias. Los leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄ son derivados del ácido araquidónico producidos por diversas células. La inhibición de estos receptores que se consigue con el montelukast mejora los síntomas del asma. Así, las broncoconstricciones precoz y tardía inducidas por un antígeno son inhibidas en 75 y 57%, respectivamente, por el montelukast, que actúa solamente sobre los receptores CysLT, no antagonizando las contracciones del músculo liso producidas la acetilcolina, la histamina, la serotonina o las prostaglandinas.^{18,19}

Otros autores han revisado las interacciones y los estudios «in vitro»; utilizando microsomas hepáticos humanos han puesto de manifiesto que los sistemas enzimáticos CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450 participan en el metabolismo del montelukast. Por lo tanto, los fármacos que son metabolizados por estas isoenzimas o que las inhiben o inducen pueden experimentar interacciones con el montelukast. Así, por ejemplo, el fenobarbital reduce el área bajo la curva del montelukast en un 40% después de una dosis de 10 mg. Aunque no es necesario un reajuste de la dosis, es razonable vigilar la respuesta clínica al montelukast si el fármaco se administra concomitantemente con un inductor enzimático como la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital, la rifabutina o la troglitazona.^{18,19}

No se han realizado estudios con los inhibidores de las isoenzimas CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol o eritromicina) y CYP2C9 (por ejemplo, amiodarona, cimetidina, fluoxetina, omeprazol, etcétera), pero es muy posible que estos fármacos reduzcan el aclaramiento del montelukast.^{18,19}

El montelukast no afecta el perfil farmacocinético de la warfarina (un sustrato de las isoenzimas CYP2A6 y CYP2C9) ni tampoco las concentraciones plasmáticas de una dosis intravenosa de teofilina (un sustrato de la CYP1A2).^{18,19}

El montelukast (singular) bloquea de manera selectiva la unión del LTE₄ (el cisteinil leucotrieno predominante en la vía aérea) a su receptor, proveyendo una significativa protección contra la broncoconstricción y demás modificaciones inducidas por AMP en pacientes con asma, incluyendo la inflamación eosinofílica (disminución del % de eosinófilos en esputo desde 24.6 a 15.1% y disminución de la eosinofilia a 314.1 ± 237.6 por mL).²⁰

El montelukast se administra por vía oral en dosis de un comprimido de 10 mg por día. Se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal, alcanzando

concentraciones pico en plasma en tres a cuatro horas postingesta. Su vida media es de dos a cinco horas; se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente a nivel biliar.²⁰

En otro estudio, disminuyeron la necesidad de dosis de rescate con albuterol, los síntomas de asma, los despertares nocturnos y el porcentaje de días libres de síntomas en forma más acentuada con los glucocorticoides que con montelukast; las exacerbaciones fueron semejantes en cuanto al número de episodios, al igual que los efectos adversos.²⁰

En cuanto al asma inducida por el ejercicio, en un estudio comparado con salmeterol demostró tener la misma eficacia considerando el inmediato inicio de acción (dentro de la primera hora) y el mantenimiento de la misma (12 horas), con un aumento del volumen espiratorio forzado en un minuto de 9.4%.^{3,21}

Hasta la fecha no se tienen resultados suficientes en Cuba del uso de antileucotrienos en el asma inducida por ejercicio.

Los ALT representan una nueva clase de fármacos antiinflamatorios que pueden tener efectos importantes como economizadores de glucocorticoides.³ Estos fármacos interfieren con la producción de LT (inhibidores de la 5-LO) o con los receptores de LT (antagonistas de los receptores de leucotrienos). Los antileucotrienos tienen la ventaja de ser administrados por vía oral en una dosis única o dos veces al día y, de forma importante, parece que carecen de los efectos adversos asociados al tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides. Sin embargo, la seguridad continúa como un aspecto importante, en particular en lo relacionado con la elevación de las enzimas hepáticas y el síndrome de Churg-Strauss, que ha sido notificado en algunos pacientes tratados con ALT. Por otro lado, la cefalea, gastritis y faringitis son autolimitadas y transitorias.^{21,22}

En un ensayo clínico a doble ciego controlado con placebo se comprobó que tanto la beclometasona como el montelukast mejoraron el flujo espiratorio pico y la calidad de vida aumentó al lograr la cantidad de días con asma controlada y la consiguiente disminución de las exacerbaciones. También hallaron que aunque la beclometasona tiene en promedio mayores beneficios clínicos, el montelukast tiene un comienzo de acción más rápido y mayores efectos iniciales.²¹

Los antileucotrienos estarían especialmente indicados como alternativa en pacientes que no pueden o no desean recibir glucocorticoides inhalados, que tienen efectos adversos con los mismos, que tienen dificultades con la técnica de inhalación o que presentan rinitis alérgica concomitante.²²⁻²⁴

En relación con la elección de los medicamentos a combinar en menores de cinco años, sólo se ha aprobado el uso de los agonistas beta-2 de acción prolongada para mayores de cuatro años de edad; con montelukast hay experiencia clínica administrado de forma aislada, pero no en terapia combinada.^{25,26}

Por opiniones de expertos, el Grupo Español para el Manejo del Asma (GEMA)²² contempla como opción terapéutica válida asociar a los corticoides inhalados, bien antileucotrienos, o bien beta-2 agonistas de acción prolongada, así como teofilinas de acción sostenida. Otros aportan datos suficientes sobre su efectividad en edades pediátricas, pero señalan que su capacidad antiinflamatoria y su eficacia son menores que las de los corticoides inhalados.²⁷

Por último, en la revisión efectuada han sido interesantes los resultados clínicos evidentes de los antileucotrienos, ya que son ahorradores de otros medicamentos como los esteroides y broncodilatadores, importantes por sus reacciones adversas; aunque los que se investigan no están exentos de otras reacciones, al parecer son más inocuos y la administración es cómoda y fácil (una sola dosis diaria por vía oral).

CONCLUSIONES

Se demostró que los leucotrienos son derivados del metabolismo del ácido araquidónico. Los antileucotrienos han sido clasificados con base en su mecanismo de acción en clase I: inhibidores de la proteína activadora de la enzima 5-lipooxigenasa, clase II: inhibidores de la 5-lipooxigenasa, clase III: antagonistas del leucotrieno B₄, clase IV: antagonistas de los cisteinil-leucotrienos. La utilidad de los mismos en el asma bronquial y la rinitis alérgica constituye un ejemplo clínico de medicina basada en la evidencia. Se destacan estudios actuales de farmacogenética para determinar las posibles asociaciones entre el polimorfismo y la respuesta a los antileucotrienos.

REFERENCIAS

1. Cardellá RL, Hernández FR, Upmann PLC, Vicedo TA, Pérez DA, Sierra FS et al. Estructura de los lípidos. Libro de Bioquímica. Tomo I, Secc II, Cap 13. La Habana; 1999. pp. 219-238.
2. Wikipedia. Eicosanoides y leucotrienos [Internet]. España; 2012 [citado 26 febrero 2013]. Disponible en: www.es.wikipedia.org/.../Eicosanoides_y_Leucotrienos.
3. Horna ME, Horna ME, Mauri ME, De Negri LN. Antileucotrienos en el asma infantil. *Revi Pos Cáted Medi*, 2005; 149: 18-20. [citado 13 enero 2013]. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/108/3/e48>
4. Fármacos antileucotrienos agregados a los corticosteroides inhalados para el asma crónica. La Biblioteca Cochrane Plus [en línea].

- 2005 [citado 13 enero 2013]; (2). URL Disponible en: <http://www.cochrane.org/reviews/es/ab003133.htm>
5. Mendoza AA, Gorena AS. Actualización de antileucotrienos y asma. *Rev Soc Bol Ped.* 2007; 46 (2): 113-117.
 6. Lima AJJ. Farmacogenética del asma. *Curr Opin Pulm Med.* 2009; 15: 57-62.
 7. Virchow J, Bachert C. Efficacy and safety of montelukast in adults with asthma and allergic rhinitis respiratory. *Medicine.* 2008; 100 (11): 1952-1959.
 8. Almeida AV. Monterukast: nueva opción terapéutica en pacientes con poliposis nasal asociada a enfermedad alérgica respiratoria. *Rev Aler Mex.* 2005; 52 (4): 151-158.
 9. Vázquez GRE, Huerta LJ, Pedroza MA. Antileucotrienos, revisión de la literatura. 2005; 14 (2): 56-59.
 10. Makino S, Sagara H. Evolution of asthma concept and effect of current asthma management guidelines. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010; 2 (3): 172-176.
 11. Yoshihara S, Yamada Y, Abe T, Lindén A, Arisaka O. Association of epithelial damage and signs of neutrophil mobilization in the airways during acute exacerbations of paediatric asthma. *Clin Exp Immunol.* 2006; 144: 212-216.
 12. Kelly M, Hwang JM, Kubes P. Modulating leukocyte recruitment in inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 3-10.
 13. Price SD, Lee Shepstone M, Hillyer EV, Sims EJ, Gilbert F, Juniper EF et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1695-1707. [Citado 28 enero 2013]. Disponible en: http://www.ersnet.org/index.php?option=com_flexicontent&view=items&id=4337
 14. Entrenas CLM. Asma, tratamiento basal. Asma de control difícil. [Citado 19 diciembre 2012]. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
 15. Lötvall J, Ekerljung L, Lundbäck B. Multi-symptom asthma is closely related to nasal blockage, rhinorrhea and symptoms of chronic rhinosinusitis –evidence from the West Sweden Asthma Study Respiratory Research 2010; 11: 163. [Citado 6 de abril 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3004848/?tool=pmcentrez>
 16. Busse WW, Lemanske RF, Gern JE. The role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet.* 2010; 376 (9743): 826-834. [Citado 6 abril 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2972660/?tool=pmcentrez>
 17. Shankardassa K, McConnell R, Jerrett M, Milamb J, Richardson J, Berhaneb K. Parental stress increases the effect of traffic-related air pollution on childhood asthma incidence. University of California. 2009; 106 (30): 12406-12411. [Citado 6 abril 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2718368/?tool=pmcentrez>
 18. Price DB, Hernández D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG et al. Randomized controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax.* 2003; 58: 211-216.
 19. Rorke S, Jennison S, Jeffs JA, Sampson AP, Arshad H, Holgate ST. Role of cysteinyl leukotrienes in adenosine 5-monophosphate-induced bronchoconstriction in asthma. *Thorax.* 2002; 57 (4): 323-327.
 20. Ducharme F, Schwartz Z, Hicks C, Kakuma R. Fármacos antileucotrienos agregados a los corticosteroides inhalados para el asma crónica. Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en La Biblioteca Cochrane Plus. [Citado 28 enero 2013]. 2008; 2: 1-146. Disponible en: www.thecochranelibrary.com
 21. Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG et al. ALA. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2027-2039.
 22. Grupo Español para el Manejo del Asma. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). [Citado 19 diciembre 2012]. 2009: 11-59. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
 23. Ponce CH, Rodríguez ES, Rodríguez-Orozco AR. Administración de budesonida (esteroide inhalado) a niños para el control del asma intermitente. *Revista Alergia México.* 2009; 56 (1): 9-12.
 24. Rodríguez-Orozco AR, Figueroa J, Villa J. Esteroides inhalados en asma. Aspectos farmacológicos que fundamentan su elección. 2010; 41 (3): 6-16.
 25. Montuschi P, Pagliare G, Fuso L. Pharmacotherapy of asthma: regular treatment or on demand? *Therapeutic Advances in Respiratory Disease.* 2009; 3 (4): 175-191.
 26. Walters EH, Walters J. Uso de agonistas beta2 de acción corta inhalados para el asma crónica: tratamiento regular versus según necesidad (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus; 2005. [citado 26 febrero 2013]. Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
 27. Asociación Española de Pediatría. Consenso sobre tratamiento del asma. *An Pediatr (Barc).* 2007; 67 (3): 253-273. [citado 28 enero 2013]. Disponible en: <http://www.doyma.es>