



Antileucotrienos

Dra. Carmen Bermúdez Urrutia

RESUMEN

El asma es una enfermedad común en los niños y su prevalencia en este grupo se ha incrementado. Las razones para este incremento no son claras, por lo que no hay duda de que el asma es ahora un problema de salud a considerar. Afortunadamente, el conocimiento sobre la fisiopatología del asma también es mayor. Es conocido que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica, regulada por una variedad de mediadores, donde los leucotrienos son algunos de los más importantes. En el presente artículo se describen las características farmacológicas y sus aplicaciones de los diversos antileucotrienos existentes en la actualidad.

Palabras clave: Asma, antileucotrienos, tratamiento.

ABSTRACT

The asthma is a common illness in the children and its prevalence in this group it has increased. The reasons for this increment are not clear, for what there is not doubt that the asthma is now a problem of health to consider. Fortunately, the knowledge on the physiopathogenic of the asthma is also bigger. It is well known that the asthma is an illness inflammatory chronicle, regulated by a variety of mediators, where the leukotrienes are some of the most important. For that the inhibition or these mediators' blockade is of supreme importance in the therapeutic of the asthmatic illness. Presently article the characteristic pharmacological and their applications of the diverse existent antileukotrienes are described at the present time.

Key words: Asthma, antileukotrienes, treatment.

FORMACIÓN DE LEUCOTRIENOS Y SUS ACCIONES

El ácido araquidónico es un ácido graso que se transforma en leucotrienos (LTs) por diferentes pasos que se observan en la vía de la 5-lipoxigenasa.^{1,2} Los leucotrienos son sintetizados por diferentes células, incluyendo: eosinófilos, neutrófilos, basófilos, linfocitos, macrófagos y mastocitos.³ Cuando las células blanco son activadas, el ácido araquidónico se produce desde las membranas plasmáticas por medio de fosfolipasas. Al menos dos formas de fosfolipasas A2 (PLA2) se han descrito; no se conoce con precisión la enzimología de estas fosfoli-

pasas, parece que tanto la forma secretoria (~14kD) y cistólica (~100kD) están involucradas en la liberación inicial del ácido araquidónico desde los fosfolípidos de la membrana celular.⁴

El ácido araquidónico es presentado a la 5-lipoxigenasa (5-LO) por una proteína nuclear de membrana conocida como proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP). La biosíntesis de los leucotrienos procede como resultado de una acción catalítica secuencial de la 5-lipoxigenasa sobre el ácido araquidónico, se produce inicialmente 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE) y luego, a través de la acción de la 5-lipoxigenasa sobre 5-HPETE, se forma un epóxido inestable leucotrieno A4 (LTA4).⁵

El paso final en la síntesis de los leucotrienos ocurre subsecuentemente a través de dos pasos separados, produciéndose leucotrieno B4 (LTB4) o los cisteinil leucotrienos (LTC4, LTD4 y LTE4).⁴ LTA4 es convertido en

*Alergología-Inmunología.
Instituto Nacional de Pediatría.



LTC4 por adición de glutatión en la posición C-6 de LTA4, una reacción catalizada por LTC4 sintetasa. LTC4 es exportada hacia el espacio extracelular a través de un transportador específico de membrana.⁶ En el espacio extracelular, el motivo de ácido glutámico divide a LTC4 formando LTD4, el cual es dividido por dipeptidasas extracelulares formando un análogo de 6-cisteinil LTC4, conocido como LTE4.⁵ Los cisteinil leucotrienos son los leucotrienos más importantes en la patogénesis del asma;³ son llamados cisteinil leucotrienos porque contienen un aminoácido cisteína. Los cisteinil leucotrienos son rápidamente degradados en el espacio extracelular y sus productos se inactivan en el hígado. Este proceso se lleva a cabo en tres tipos de células asociadas con el asma (eosinófilos, mastocitos y macrófagos alveolares). En los neutrófilos, LTA4 es convertida a LTB4, la cual es un dihidroxi, opuesta a cisteinil leucotrienos, por la acción de LTA4 epóxido hidrolasa. LTB4 es degradada por múltiples vías, incluyendo citocromo P-450 (CYP4F4, CYP4F5) y 12-hidroxi-eicosanoide dehidrogenasa, en múltiples tejidos.⁷⁻⁹

RECEPTORES DE LOS LEUCOTRIENOS

Los leucotrienos ejercen sus acciones biológicas al unirse y activar a los receptores específicos. Los subtipos de receptores para los cisteinil leucotrienos CysLT1 y CysLT2 han sido identificados farmacológicamente, pero sus estructuras moleculares no son del todo conocidas. El receptor para los no-cisteinil leucotrienos, leucotrieno B4, es un receptor transmembranal conocido como receptor de leucotrieno B (BLT).¹⁰

La mayor parte de las acciones de los cisteinil leucotrienos son mediados por los receptores CysLT1, estas acciones incluyen la contracción del músculo liso de la vía aérea, quimiotaxis e incremento de la permeabilidad muscular.

LTB4 está relacionado con la quimiotaxis celular, especialmente de los neutrófilos, pero su papel en la inflamación asmática no es conocida. Aunque, LTB4 no puede ser excluido como un posible mediador en la respuesta aguda y crónica a los antígenos, por lo menos en los animales de experimentación.³

BIOLOGÍA DE LOS LEUCOTRIENOS RELEVANTES EN EL ASMA

Células con la capacidad de producir leucotrienos

Entre las células que se encuentran en el pulmón con la capacidad enzimática de producir leucotrienos están: mastocitos, basófilos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos alveolares, células epiteliales de la vía aérea y células endoteliales vasculares pulmonares.¹¹ De estas células sólo los eosinófilos, macrófagos alveolares, ba-

sófilos y mastocitos poseen la combinación de PLA2, FLAP, 5-LO, LTC4 sintetasa, necesarios para la producción de los cisteinil leucotrienos a partir del ácido araquidónico. Por este motivo, los mastocitos y los eosinófilos juegan un papel importante en la patogénesis del asma.⁴

Efectos biológicos de los leucotrienos

Se ha demostrado que los cisteinil leucotrienos están involucrados en los siguientes procesos que juegan un papel importante en la patofisiología del asma:³

1. Acumulación de eosinófilos, el cual es considerado uno de los mecanismos más característicos en la patofisiología del asma. Los eosinófilos sintetizan la proteína catiónica que causa daño de las células epiteliales, posiblemente provocando la formación de nuevos leucotrienos.
2. Incrementa la secreción de las mucosas, lo cual empeora el proceso normal de limpieza de la vía aérea y favorece la formación de tapones de moco.
3. Edema de mucosa, causado por aumento de la permeabilidad vascular.
4. Broncoconstricción, lo cual puede llevar a una hipertrofia del músculo liso de la vía aérea. Poseen la capacidad broncoconstrictora cuando se administra a dosis bajas. Los cisteinil leucotrienos transmiten señales por medio de los receptores CysLT1, este receptor se encuentra en muchas células, incluyendo en el músculo liso de la vía aérea; LTC4 y LTD4 son igual de potentes para provocar constricción, mientras que LTE4 es 100 veces menos potente.⁴

INHIBIDORES Y ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS

Farmacológicamente, hay dos diferentes caminos para bloquear la acción de los leucotrienos: a) inhibiendo su producción bloqueando la 5-LO o la actividad de FLAP (inhibidor), b) por bloqueo de sus receptores (antagonistas). Los antagonistas disponibles al momento, son aquellos dirigidos contra el único receptor que se ha demostrado que juega un papel importante en el asma, CysLT1; ellos actúan por vía competitiva. Los bloqueadores de la 5-LO también inhiben la producción de LTB4.³

Zafirlukast, pranlukast y montelukast actúan como antagonistas de los receptores de los leucotrienos, y zileuton inhibe la síntesis de los LTs. Estudios recientes han demostrado que estos agentes mejoran los síntomas en el asma, la función pulmonar y la calidad de vida de los pacientes; se asocian con una baja incidencia de efectos adversos y buena tolerabilidad; son recomendados en el asma leve a moderada, asma persistente. Existen otros antagonistas e inhibidores de los leucotrienos pero que



todavía están en estudio, los cuales probablemente serán aprobados en pocos años, realizaremos una revisión sobre los antileucotrienos que se encuentran al momento en uso en la práctica diaria.^{3,12}

USO DE LOS ANTILEUCOTRIENOS EN EL ASMA

Asma inducida por alérgenos

La inhalación de los alérgenos en los pacientes con asma alérgica desencadena muchos efectos. Inicialmente, hay una respuesta broncoconstrictora aguda que se presenta dentro de los primeros 15 minutos y, usualmente, resuelve en dos horas (esta es la llamada fase temprana); esta respuesta broncoconstrictora está asociada con el incremento en la producción de los leucotrienos. Un 30 a 70% de los pacientes, puede presentar una segunda fase de broncoconstricción, llamada respuesta o fase tardía, ocurre dentro de las 3 - 4 horas después de la inhalación, dura hasta 24 horas. La respuesta asmática tardía es asociada con un incremento de células inflamatorias en la vía aérea (predominantemente eosinófilos, mastocitos y linfocitos) y una hiperrespuesta de la vía aérea. La hiperrespuesta puede durar de días a semanas.⁵ El primer estudio donde se demostró que los antileucotrienos poseen eficacia broncoprotectora significativa, cuando se provoca broncoconstricción con alérgenos, fue cuando se utilizó el antagonista de los receptores de los leucotrienos LY171883.¹³ Otro antagonista de CysLT1, que demostró más efecto protector, fue MK-571, que fue efectivo en la fase temprana.¹⁴ Zafirlukast (conocido como ICI 204,219 o Accolate), demostró ser efectivo también en la fase temprana.¹⁵ Todo esto indica que los cisteinil leucotrienos median la broncoconstricción durante la respuesta temprana y parcialmente durante la respuesta tardía.⁵ En algunos estudios se ha demostrado que la combinación de antihistamínicos y antileucotrienos pueden modificar la respuesta temprana y tardía; esta observación indica que la histamina y los leucotrienos son los principales mediadores de estas respuestas.⁵

Aunque los estudios han demostrado que los antagonistas de CysLT1 son efectivos en el asma inducido por alérgenos, los estudios donde se investiga la eficacia de los inhibidores de la síntesis de los leucotrienos son menos favorables. En un estudio donde se publica el uso de inhibidores de FLAP para inhibir el asma alérgica, se demostró que este medicamento (MK 886 y MK 0591) produce una inhibición significativa de la respuesta temprana. En otro estudio donde se trata de demostrar la eficacia de los inhibidores de 5-LO, se encontró poco efecto en inhibir la respuesta broncoconstrictora. La razón por medio de la cual FLAP es más efectiva que 5-LO en prevenir el asma inducido por alérgenos no es conocida.¹⁴

Asma inducido por aire frío y ejercicio

Muchos de los pacientes asmáticos experimentan algún grado de obstrucción de la vía aérea después de la exposición al frío, aire frío o al ejercicio. Los mecanismos precisos por medio de los cuales se llega a desencadenar esta respuesta no son conocidos, pero se cree que son mecanismos similares; se ha encontrado que la presencia de leucotrienos, principalmente cisteinil leucotrienos, podrían ser los mediadores responsables de esta broncoconstricción.^{4,5} Se ha tratado de demostrar la eficacia de los antileucotrienos para inhibir esta respuesta, los antagonistas del receptor CysLT1 (MK-571, zafirlukast, cinalukast) son efectivos para inhibir el asma inducida por ejercicio. El uso de los antileucotrienos para lograr protección en el asma inducido por frío, varía entre los pacientes, en algunos se logra una adecuada protección, en otros los resultados son menores.¹⁶

Asma inducido por aspirina

Aproximadamente el 5% de los pacientes asmáticos podrían experimentar broncoespasmos o síntomas extrapulmonares después de la ingestión de aspirina u otro antiinflamatorio no esteroideo que inhiben la prostaglandina G/H sintetasa I (conocida como ciclooxigenasa tipo I o COX 1). Estos pacientes poseen una actividad incrementada de la LTC4 sintetasa, como resultado de una mutación en la región promotora del gen de LTC4 sintetasa.¹⁷ El pretratamiento con antagonistas de los receptores de CysLT1: pobilukast edamine (SK&F104353-Q) o MK-679, previenen la respuesta broncoconstrictora después de la inhalación de lisina aspirina (una forma soluble en agua de la aspirina); el pretratamiento con el inhibidor de 5-LO (ZD2138), inhibe la broncoconstricción que ocurre después de la administración oral de aspirina; el tratamiento con el inhibidor de la 5-LO (zileuton) previene la respuesta fisiológica después de la administración oral de aspirina. Además, MK-679 (antagonista de CysLT1) mejora la función pulmonar en los pacientes sensibles a la aspirina. Estos resultados indican que los modificadores de los leucotrienos son el tratamiento de elección para los pacientes con asma inducida por aspirina.⁵

ASMA CRÓNICA PERSISTENTE

Los pacientes con asma crónica persistente presentan síntomas de asma frecuentes, especialmente en la noche, tienen una variación de más del 20% en su flujo espiratorio pico entre la mañana y la noche; su función pulmonar puede o no ser anormal. A este tipo de paciente se le ha administrado tres diferentes antagonistas de receptor CysLT1 (zafirlukast, montelukast, pranlukast) y un inhibidor de la síntesis de los leucotrienos (zileuton). Se ha demostrado que la administración oral de estas drogas mejora la función de la vía aérea, dis-



minuye la necesidad del uso de medicamentos de rescate como los beta-agonistas, libera de síntomas de asma, disminuye la frecuencia de exacerbaciones de asma que requieren la administración de esteroides orales, disminuye el uso de esteroides inhalados para mantener el control del asma.⁵

Efectos de los broncodilatadores de acción corta

Los antileucotrienos mejoran la función de la vía aérea de forma rápida; la administración oral de antagonistas del receptor CysLT1 e inhibidores de la síntesis de los leucotrienos, mejora la función de la vía aérea dentro de una a tres horas. El tiempo en el que se logra la mejoría de los pacientes con asma crónica persistente, es similar para ambos tipos de antileucotrienos, indicando que la obstrucción de la vía aérea en estos pacientes es mediada por la sobreproducción de LTs. El efecto broncodilatador es mayor en los pacientes con diferentes grados de obstrucción, su potencia es cerca de la mitad de la respuesta a los beta-agonistas. El efecto broncodilatador de los antileucotrienos y los beta-agonistas son parcialmente aditivos. El efecto aditivo sugiere que los dos tipos de drogas tienen diferentes mecanismos por medio de los cuales provocan broncodilatación; por lo que la administración de ambos está indicada.

Se ha demostrado que el uso de los antileucotrienos disminuye la necesidad del uso de los beta-agonistas como medicamentos de rescate.

Efecto en la función de la vía aérea en el asma crónica persistente

Muchos estudios han demostrado que los antileucotrienos mejoran la función de la vía aérea. Generalmente la mejoría ocurre en cuatro a seis semanas después de iniciado el tratamiento con este tipo de droga.¹⁸ Esta mejoría en la función pulmonar ha sido demostrada en muchos estudios haciendo pruebas de función pulmonar y utilizando medicamentos como los antileucotrienos.

Terapia con glucocorticoides

Muchos estudios han demostrado que los antileucotrienos disminuyen las exacerbaciones de asma y la necesidad de uso de los glucocorticoides como medicamentos de rescate. El tratamiento con zafirlukast por seis semanas reduce la necesidad de utilizar terapia adicional en una crisis de asma.¹⁹ El uso de zileuton en el tratamiento del asma disminuyó el uso de esteroides durante una crisis de asma.²⁰

En los pacientes que recibían esteroide inhalado el tratamiento con pranlukast, comparado con placebo, permitió la reducción del uso de esteroide a un 50% de

la dosis inicial, sin pérdida del control del asma;²¹ además, los pacientes que recibieron placebo, no sólo perdieron el control adecuado de su asma, se encontró un incremento de la concentración sérica de la proteína catiónica eosinofílica y de óxido nítrico exhalado, los cuales son marcadores indirectos de inflamación.

TIPOS DE ANTILEUCOTRIENOS

Inhibidores de los leucotrienos (Cuadro I)

Zileuton

El zileuton es probablemente el inhibidor de 5-LO mejor estudiado. Se ha establecido que el mejor régimen terapéutico para los adultos es 600 mg cada 6 horas.²² La droga es conjugada con el ácido glucurónico en el hígado y es excretado en la orina. Las dosis deben reducirse en los pacientes con función hepática alterada. Debe ser administrado con precaución en los pacientes que reciben teofilina, ya que interfiere con su farmacocinética, retarda el tiempo de concentración pico de la teofilina, incrementa la vida media más de 1.5 horas. Zileuton y prednisona pueden administrarse juntos con riesgos mínimos de interacción farmacocinética. La farmacocinética no se altera en los pacientes de edad (65-81 años) comparados con pacientes jóvenes (20-40 años). Puede administrarse con o sin alimentos, su absorción y biodisponibilidad no se altera. El zileuton es seguro en los pacientes con fallo renal, incluyendo aquellos con hemodiálisis, y no se necesita ajustar dosis.

Antagonistas de los leucotrienos (Cuadro I)

Pranlukast

Se considera que el pranlukast es el antagonista de los leucotrienos, de origen japonés, aunque se ha utilizado en estudios en otros países como USA. Se administra dos veces al día, a una dosis de 450 mg cada 12 horas. La farmacocinética de pranlukast está influenciada por la hora de administración de los medicamentos: las concentraciones plasmáticas alcanzadas después de una dosis nocturna son consideradas elevadas comparadas con aquellas obtenidas después de su administración en la mañana. Su farmacocinética no se ve afectada con la edad.³

Zafirlukast

El zafirlukast fue el primer antagonista del receptor de leucotrienos en Europa. La dosis recomendada es de 20 mg dos veces diarias (dosis de 80 mg dos veces diarias se asocia con elevación de enzimas hepáticas); no está aprobado para su uso en niños menores de 12 años. La administración de zafirlukast con las comidas, comidas ricas en proteínas y grasas, reduce la biodisponibilidad del medicamento » 40%. Su metabolismo es



hepático, por lo que se reduce en los pacientes con función hepática alterada. Interactúa con la warfarina (incrementa el tiempo de protrombina), terfenadina, eritromicina, teofilina (la concentración de zafirlukast disminuye con el uso simultáneo con cualquiera de estos medicamentos) y aspirina (incrementa las concentraciones de zafirlukast).³

Montelukast

El montelukast es el más reciente de los antagonistas de los receptores de los leucotrienos que ha sido aprobado. Es el único antileucotrieno que su uso es aprobado en niños desde los seis años de edad; su administración es una vez al día, vía oral, con la ventaja que su biodisponibilidad no es afectada por los alimentos en los adultos y mínimamente afectado en los niños. Su metabolismo es hepático, por lo que su metabolismo se ve afectado en pacientes con fallo hepático. No interacciona con warfarina, terfenadina, teofilina, prednisona, digoxina y anticonceptivos orales. El fenobarbital reduce la concentración plasmática del montelukast. La dosis recomendada es 10 mg en adultos y 5 mg en niños (6-14 años).³

SEGURIDAD EN EL USO DE LOS ANTILEUCOTRIENOS

El zafirlukast es un medicamento que generalmente es bien tolerado, se ha demostrado que cuando se utiliza a una dosis mayor de 20 mg dos veces al día, puede causar elevación en la concentración de las aminotransferasas. Un síndrome idiosincrático, similar al síndrome de Churg-Strauss, con marcada eosinofilia, fallo cardiaco, vasculitis eosinofílica asociada, se ha reportado en algunos pacientes que son tratados con zafirlukast o montelukast. La mayor parte de estos pacientes estaban recibiendo dosis altas de esteroides inhalados u orales, con el uso de los antileucotrienos fue posible disminuir la dosis de esteroide. No está claro si el incremento de reportes de pacientes que sufren este síndrome, se debe a que se está utilizando estos medicamentos más en los pacientes asmáticos o si este síndrome es el resultado de una reducción en las dosis de los esteroides o es un efecto idiosincrático de los antagonistas de los leucotrienos o de los inhibidores. Independiente de la causa, el síndrome es raro,

Cuadro I.

Clase de medicamento y nombre.	Nombre comercial	Dosis oral	Información adicional
Antagonistas de los Receptores de los leucotrienos*			
Montelukast	Singulair	10 mg/noche(adulto) 5 mg/noche (niños 6-12 años).	La dosis pediátrica es en tabletas masticables.
Pranlukast ^{&} Zafirlukast	Onon, Ultair Accolate	225 mg dos veces/día 20 mg dos veces/día	Tomar una hora antes o dos horas después de las comidas.
Inhibidor de la 5-lipoxigenasa.			
Zileuton [#]	Zyflo	600 mg 4 veces/día	Se debe realizar una medición de aminotransferasas antes del Tx, cada mes por tres meses y periódicamente.

* Tomelukast (LY171883) fue el primer antagonista del receptor de los leucotrienos que se utilizó en los estudios para verificar la eficacia en el asma crónica.

& Pranlukast está disponible sólo en Japón.

Zileuton está disponible sólo en Estados Unidos.



con una incidencia de 1 caso por 15,000 a 20,000 pacientes por año de tratamiento.⁵

El pranlukast, que es un medicamento que se utiliza en Japón, ha mostrado ser seguro y, hasta el momento, no hay reporte de efectos adversos inesperados con su uso.⁵

Cuando se está administrando zileuton se ha encontrado que hay aumento sérico de la concentración de las alanino aminotransferasas, generalmente durante los primeros tres meses de tratamiento, puede normalizarse al discontinuar el tratamiento o aún al continuar el tratamiento. Se deben realizar mediciones séricas de aminotransferasas cuando la terapia con zileuton se inicia, luego mensualmente por tres meses y, después, periódicamente (Cuadro I).

BIBLIOGRAFÍA

- Valacer DJ. Childhood asthma: Causes, epidemiological factors and complications. *Drugs* 2000; 59(Suppl. 1): 1-8: discussion 43 -45.
- Herderson WR Jr. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994; 121: 684 - 97.
- García ML, Schuster A. New perspectives for asthma treatment: Antileukotriene drugs. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 77- 88.
- Middleton E Jr, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW. Antileukotriene drugs in the treatment of asthma. *Allergy, Principles and Practice*, volume 1, 5ª ed. 1998.
- Jefrey MD, Elliot I, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340: 197 - 206.
- Loe DW, Almquist KC, Deeley RG, Cole SPC. Multidrug resistance protein (MRP)-mediated transport of leukotriene C4 and chemotherapeutic agents in membrane vesicles: Demonstration of glutathione-dependent vincristine transport. *J Biol Chem* 1996; 271: 9675 - 82.
- Wetterholm A, Haeggstrom JZ. Leukotriene A4 hydrolase: An anion activated peptidase. *Biochem Biophys Acta* 1992; 1123: 275 - 81.
- Kawashima H, Kusunose E, Thompson CM, Strobel HW. Protein expression, characterization, and regulation of CYP4F4 and CYP4F5 cloned from rat brain. *Arch Biochem Biophys* 1997; 347: 148 - 54.
- Yokomizo T, Ogawa Y, Uozumi N, Kume K, Izumi T, Shimizu T. cDNA cloning, expression, and mutagenesis of leukotriene B4 12-hydroxydehydrogenase. *J Biol Chem* 1996; 271: 2844 - 50.
- Yokomizo T, Izumi T, Chang K, Takawa Y, Shimizu T. AG-protein coupled receptor for leukotriene B4 that mediates chemotaxis. *Nature* 1997; 387: 620 - 4.
- Lammers JWJ, Minette P, McCusker M et al. The role of pirenzepine sensitive muscarinic receptors in vagally mediated bronchoconstriction in humans. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 446 - 449.
- Gawchik SM, Saccar CL. Role of antileukotriene agents in asthma therapy. *J Am Osteopath Assoc* 2000; 100: (32) 37 - 43.
- Smith I, Shelhamer J, Kaliner J. Cholinergic nervous system and immediate hypersensitivity II. An analysis of papillary responses. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 374 - 378.
- McFadden E, Luparello T, Lyons H et al. The mechanism of action of suggestion in the inaction of acute asthmatic attacks. *Psychosom Med* 1969; 31: 134 - 143.
- Neild JE, Cameron IR. Bronchoconstriction in response to suggestion: Its prevention by an inhaled anticholinergic agent. *Br Med J* 1985; 290: 674.
- Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H, Holgate ST. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma: Inhibitory effect of ICI 204219, a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 746 - 9.
- Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997; 350: 1599 - 600.
- Liu MC, Dube LM, Lancaster J. Acute and chronic effects of a 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: A 6-month randomized multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 859 - 71.
- Spector SL, Smith LJ, Glass M. 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.
- Israel E, Cohn J, Dube L, Drazen JM. Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in-patients with asthma: A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 275: 931 - 6.
- Tamaoki J, Kondo M, Sakai N et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1235 - 40.
- Awni WM, Braeckman RA, Granneman GR, With Dube LM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zileuton after oral administration of single and multiple dose regimes of zileuton 600 mg in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29(suppl.2): 9 - 21.

Dirección para correspondencia:
Dra. Carmen Bermúdez Urrutia
Servicio de Alergia
Insurgentes Sur 3700-C
Col. Insurgentes Cuicuilco, CP. 04530
México D.F.