

Efecto del Zileuton, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa en pacientes con Asma Moderada

MJ Armas de Hernández¹, MC Armas Padilla¹, M Angeli-Greaves², R Hernández Hernández¹, B Pacheco¹ y B Sosa¹.

1. Unidad de Farmacología Clínica, Decanato de Medicina. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela.
2. Cátedra de Farmacología, Escuela Luis Razetti. UCV. Caracas-Venezuela.

RESUMEN

El asma es una enfermedad que afecta a más del 5% de la población de los países industrializados y es un importante problema de salud pública en nuestro país; por lo tanto un tratamiento efectivo es importante para el control de sus síntomas. Para evaluar la efectividad del zileuton; un inhibidor de la enzima 5-lipoxigenasa, se diseñó un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo. Un total de 25 pacientes con asma y un volumen espiratorio forzado en el 1 segundo (VEF-1 entre 40% y 70% de los valores de predicción y sin tratamiento con glucocorticoides orales ni inhalado; fueron seleccionados a recibir tratamiento con zileuton 600 mg (8 pacientes); zileuton 400 mg (9 pacientes) o placebo (8 pacientes) durante nueve semanas. Las variables estudiadas fueron pruebas de función pulmonar, frecuencia de exacerbaciones de asma que requirieron tratamiento con glucocorticoides, uso de agonistas beta-2 por vía inhalatoria, síntomas asmáticos; la seguridad del tratamiento fue evaluada por el monitoreo de los efectos adversos.

Zileuton produjo un incremento del VEF-1 de 0,37 L. una hora posterior a la administración ($p < 0.001$ vs placebo), equivalente a un incremento del 14,12% de la línea de base. Después de 9 semanas, tratamiento con zileuton produjo una mejoría tanto de la función pulmonar como de los síntomas de asma. El incremento mayor fue observado con el grupo que recibió zileuton 600 mg. Así, en este grupo el VEF-1 aumentó 0,48 L (2,57 L valor basal a 3,05 L día 64); equivalente a un incremento del 18,67% ($p < 0,02$), comparado con 0.07 L de aumento del grupo placebo. Los síntomas diurnos y nocturnos, así como la frecuencia en el uso de beta-2 agonista también disminuyeron significativamente con el uso de ambas dosis de zileuton. Sólo dos pacientes requirieron tratamiento con glucocorticoides (8%); uno en el grupo zileuton 400 mg y uno en el grupo placebo. Elevaciones de las transaminasas (tres veces mayor al rango normal) fueron observadas en dos pacientes: uno en el

grupo zileuton 600 mg y otro en el grupo placebo; ambos pacientes retornaron a valores normales al discontinuar el tratamiento.

En conclusión, el tratamiento durante nueve semanas con un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, produjo una mejoría significativa en el control del asma, tanto clínica como funcional. Los resultados demuestran que los derivados de los leucotrienos jugarían un papel importante en el proceso inflamatorio del asma y su bloqueo por medio de zileuton constituye una herramienta farmacológica para el tratamiento de ese proceso.

Palabras Clave: Asma, Función pulmonar, Zileuton, Inhibidores de la 5-lipoxigenasa.

ABSTRACT

With the aim of evaluating the anti-asthmatic action of zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor; a group of 25 asthmatic patients with a Forced Expiratory Volume in the first second (FEV-1) between 40% and 70% of their predicted values, were enrolled in a double blind, randomized, parallel study. Patients initially received identical placebo during 1 week, then active treatment zileuton 600mg (8 patients); zileuton 400mg (8 patients) or placebo (8 patients) during 9 weeks.

Zileuton produced an acute bronchodilation with an increase of FEV-1 at 30 minutes and persisting during three hour. Acute maximum increment was observed one hour post dose; FEV-1 increased 0.37 L (14.12%), from 2.99 ± 0.22 L ($p < 0.001$); Forced Vital Capacity (FVC) increased in 12.29% from 4.02 ± 0.46 L ($p < 0.005$) and the Peak Expiratory Flow Rate (PEFR) increased in 13.7% ($p < 0.005$). After 9 weeks of treatment, zileuton produced and increased of the pulmonary function; as well as, reduction in asthmatic symptoms; the mayor increment observed occurred in zileuton 600mg group; where FEV-1 increased to 0.48 L from the base line (18.67%) $p < 0.002$; in comparison to 0.07 L in the placebo group. The diurnal and nocturnal symptoms decreased 92.30% ($p < 0.005$) in the zileuton 600mg group, 41.05% in the zileuton 400mg group ($p < 0.01$) and 13.66% in the placebo group (NS). Transaminase levels increased in two patients; one in the zileuton 600mg group and one in the placebo group, both patients return to normal values at the end of the study.

In conclusion, the treatment with a 5-lipoxygenase inhibitor produced a better control of asthma symptoms, both clinical and functional.

Key Words: Asthma, Pulmonary function, Zileuton, 5-lipoxygenase inhibitors.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad que afecta a más del 5% de la población en los países industrializados⁽¹⁾. Se caracteriza por obstrucción intermitente y potencialmente reversible de limitación de las vías aéreas, con un componente inflamatorio subyacente⁽²⁾ y cuya causa permanece desconocida.

Numerosos mediadores inflamatorios se han implicado en el asma y los cisteinil leucotrienos (leucotrienos C4; D4 y E4) contribuyen a la obstrucción bronquial en asmáticos⁽³⁾. Estas moléculas son derivadas del metabolismo del ácido araquidónico por la enzima 5-lipoxigenasa y son producidos y liberados a partir de células pro-inflamatorias como son: mastocitos, eosinófilos y macrófagos alveolares; cada una de éstas células han sido implicadas en la inflamación asmática⁽⁴⁻⁶⁾.

Los leucotrienos tienen la capacidad de mediar muchos de los procesos fisiopatológicos asociados con el asma incluyendo la broncoconstricción; la cual es 1.000 veces más potentes que la histamina o la metacolina tanto en individuos sanos como asmáticos⁽⁷⁻⁹⁾, producen además incremento de la permeabilidad microvascular⁽¹⁰⁾; secreción de moco⁽¹¹⁾ y reclutamiento de células inflamatorias⁽¹²⁾. El papel potencial de los leucotrienos en inducir asma deriva de ensayos clínicos en los cuales se ha demostrado que inhibidores específicos de la síntesis de leucotrienos o antagonistas del receptor, bloquean la respuesta broncoconstrictora a alérgenos específicos; aire frío; ejercicio o aspirina en pacientes con asma⁽¹³⁻¹⁸⁾.

Zileuton [N-(1-benzo - [b]- thien -2 -y1)ethyl) -N- hidroxyurea) conocido como A-64077, es un potente inhibidor de la 5-lipoxigenasa, la cual es la primera enzima que convierte el ácido araquidónico a 5 - hidroperoxy-eico-6,8,11,14 ácido tetraenoico (5 - HPETE) en la cascada de producción de leucotrienos. Estudios pre-clínicos, han demostrado que zileuton inhibe específicamente la 5-lipoxigenasa a concentraciones que no inhibe la 12-lipoxigenasa; 15-lipoxigenasa o ciclooxigenasa⁽¹⁹⁾. La inhibición se produce por unión al hierro en el sitio activo de la enzima; esta inhibición es reversible, sugiriendo que zileuton no produce una unión covalente con la 5-lipoxigenasa. Zileuton inhibe la síntesis de 5-HETE en varios tejidos de animales de experimentación⁽²⁰⁾.

Zileuton produce inhibición dosis dependiente de la síntesis de leucotrienos B4 en sangre ex vivo después de la administración oral⁽²¹⁾. La inhibición de leucotrienos B-4 es aproximadamente en un 80%. El mayor objetivo en el tratamiento del asma es la prevención de las exacerbaciones que requieren tratamiento de emergencia y tratamiento con glucocorticoides. Tales exacerbaciones son la mayor causa de morbilidad y mortalidad; así como el

uso recurrente de glucocorticoides está asociado con múltiples efectos adversos⁽²²⁾.

Agentes que inhiben el metabolismo de la 5-lipoxigenasa han demostrado una broncodilatación aguda en personas con obstrucción de las vías aéreas, una hora posterior a la administración de 600 mg, con un 14.6% de incremento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF-1)⁽²³⁾. Disminuyen la hiperreactividad producida por aire frío y seco, inhiben el asma inducida por ejercicio. Una dosis de 800 mg disminuye la respuesta broncoconstrictora de alérgenos en un 50%, este efecto favorable es comparable al producido por cromoglicato disódico (33%); terbutalina (43%) y dosis altas de atropina inhalada (32%). Igualmente a dosis de 600 mg posterior a una semana de tratamiento inhibe el asma inducida por aspirina⁽²⁴⁾. El tratamiento crónico con zileuton es beneficioso en pacientes asmáticos moderados con mejoría de las pruebas funcionales respiratorias en un 13% a las 4 semanas de tratamiento, disminuye el uso de drogas beta-2 agonistas, mejora el flujo espiratorio pico diurno y nocturno y en general mejoran los síntomas del asma⁽²⁵⁾.

El objetivo del presente trabajo fue el de comparar la eficacia y seguridad del Zileuton a dosis de 400 mg QID y 600 mg QID, comparado con placebo en el tratamiento de pacientes asmáticos moderados durante nueve semanas de tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODOS

Muestra

Los pacientes fueron seleccionados de la consulta de asma de la Unidad de Investigación de Farmacología Clínica, con síntomas leves a moderados y que correspondieran con la definición de asma de la American Thoracic Society⁽²⁶⁾. Se estudiaron 25 pacientes en edades comprendidas entre los 18 y 60 años de edad, de ambos sexos, no fumadores, que presentaran un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF- 1 seg) entre 40% y 75% de los valores de predicción y un incremento al menos del 15% en el VEF-1 seg. en los primeros 30 minutos posteriores a la inhalación de 200 mg de salbutamol. Los pacientes podían utilizar dosis inhaladas de drogas beta-2 agonistas durante todo el estudio, se excluyeron pacientes que requirieran tratamiento con corticoides tanto inhalados como orales, en tratamiento preventivo con cromoglicato disódico o nedocromil y pacientes que recibieran teofilina oral. Cada paciente daba su consentimiento oral de participación en el estudio.

Diseño del estudio

Fue un estudio doble ciego, paralelo, controlado con placebo. Los pacientes fueron randomizados al tratamiento mediante una asignación secuencial de tres dígitos si no presentaban alteraciones clínicas y de laboratorio importantes; con síntomas de asma leve o moderada determinadas por un puntaje menor o igual a 10 y no mayor o igual a 25 de acuerdo con la escala de síntomas en los siete días previos y habiendo utilizado el inhalador de salbutamol por lo menos 20 veces durante la semana previa a la fase activa. El estudio comenzaba con un período de lavado con placebo, ciego simple, de una semana de duración. Posteriormente los pacientes que cumplieran los criterios de elección fueron randomizados a recibir uno de los siguientes tratamientos: Zileuton 400 mg cuatro veces al día, 600 mg QID o placebo durante 9 semanas.

Los pacientes seleccionados asistían al laboratorio de la Unidad de Farmacología Clínica el día 8 en la mañana donde se le administraba la primera dosis de la fase doble ciega y permanecía en el laboratorio durante tres horas donde se le practicaban las siguientes pruebas de función pulmonar:

- Flujo Espiratorio Pico (PEFR) en un Wright Peak Flow Meter.
- Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF-1).
- Capacidad Vital Forzada (CVF).

Estos dos últimos parámetros eran medidos en un Espirómetro Seco Marca Vitalograph. Las pruebas de función pulmonar se realizaban antes de la dosis inicial y a los 30, 60, 120 y 180 minutos posterior a la dosis de la medicación en estudio, para determinar el efecto agudo del medicamento en la obstrucción bronquial. Durante las nueve semanas de tratamiento de la fase doble ciega, los pacientes asistían al laboratorio a la misma hora del día cada 15 días y se le practicaba espirometría, para la evaluación del efecto crónico del medicamento en la obstrucción bronquial

Las tabletas de placebo eran idénticas en apariencia, forma y tamaño que la droga activa. La medicación para el estudio fue organizada en paquetes codificados y fueron abiertos al finalizar el estudio.

A cada paciente se les suministró en cada visita un diario, en donde eran anotadas cualquier medicación tomada en el estudio, número de inhalaciones de salbutamol utilizadas, síntomas clínicos de asma como disnea, tos, congestión nasal y síntomas de eventos adversos, igualmente se les suministró un mini Wright Peak Flow Meter y el paciente debía anotar el valor obtenido al levantarse y al acostarse, antes de utilizar el salbutamol y tomarse el medicamento del estudio.

Variables de eficacia

La eficacia del tratamiento con zileuton fue evaluada en base a los siguientes criterios de eficacia:

a) Exacerbaciones de Asma y Uso de Corticosteroides: La exacerbación aguda del asma fue definida cuando el paciente consultó la sala de emergencia o contactó al médico investigador ya que experimentó uno o más de los siguientes parámetros:

- Un incremento de sus síntomas suficientes que ameritaron utilizar el salbutamol inhalatorio en un 33%

superior que en la etapa simple ciega.

- Una disminución del VEF-1 del 20% o más, comparado con el valor reportado en la etapa simple-ciego.

- Una disminución en el Flujo Pico (PEFR) del 25% o más comparado con la visita previa.

Si el paciente no respondía adecuadamente al uso del beta-2 agonista en forma inhalada o nebulizada, entonces se utilizaba tratamiento con glucocorticoides, bien sea en forma parenteral, oral o inhalada. Los pacientes eran excluidos del estudio si necesitaban más de una vez tratamiento con glucocorticoides en un período del estudio.

b) Utilización de Agonistas Beta-2: Los pacientes fueron instruidos a utilizar el inhalador sólo en caso de ser necesario y reportar cada ocasión y el número de inhalaciones utilizadas en sus respectivos diarios.

c) Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo: El VEF-1 fue utilizado como criterio de eficacia y medido según los siguientes parámetros:

- Medición por triplicado y tomando la mejor medida obtenida, según criterios de la Sociedad Torácica Americana.

- El efecto pico del medicamento en estudio se tomó con las cifras obtenidas entre 2 y 4 horas post-dosis.

d) Flujo Espiratorio Pico (PEFR): A cada paciente se les suministró un mini peak flow meter (Armstrong Medical Suplí, Lincolnshire III) y un diario. Los pacientes medían su flujo espiratorio pico dos veces al día

por triplicado en la mañana, antes de tomar la medicación y a las 8 de la noche, dos horas antes aproximadamente de la tercera dosis, estos valores fueron tomados como criterio de eficacia.

e) Reporte de los Síntomas: Se utilizaron tres escalas de reportes de síntomas y fueron reportados por los pacientes en sus diarios. La primera escala era para los síntomas asmáticos diurnos, se utilizó una escala nominal desde 0 (asintomático) hasta 3 (síntomas severos, que requieren tratamiento). La segunda escala medía la calidad del sueño afectada por los síntomas asmáticos; donde 0 sueño satisfactorio, sin síntomas de asma; hasta 3 (despierto por síntomas asmáticos). La tercera escala era específica para los síntomas de asma: dificultad para respirar, congestión nasal y tos, donde 0 (asintomático) y 3 (síntomas severos que impedían su actividad normal).

Exámenes de laboratorio

A los pacientes seleccionados se les practicó durante el estudio: Hematología, química sanguínea, examen de orina, electrocardiograma. Los reportes de eventos adversos fueron anotados en los diarios de los pacientes y fueron revisados en cada visita.

RESULTADOS

Un total de 25 pacientes cumplieron con los criterios para entrar en el estudio y fueron randomizados al tratamiento de la siguiente manera: 8 pacientes recibieron zileuton a una dosis de 600 mg, 9 pacientes recibieron 400 mg de zileuton, 8 pacientes recibieron placebo, cada uno de los tratamientos fue administrado cuatro veces al día. Los datos demográficos de los pacientes; así como, información de la severidad del asma, están representados en la [tabla 1](#). La edad promedio fue de $32,5 \pm 5,93$ (zileuton 600 mg) $28,8 \pm 4,43$ (zileuton 400 mg) y $23,8 \pm 2,10$ (placebo) [promedio \pm error estándar]. El sexo femenino/masculino para el grupo zileuton 600 mg fue de 6/2; para el grupo zileuton 400 mg 6/3; y para el grupo placebo 6/2

Tabla 1: Características de los pacientes evaluados

	Zileuton 600 mg	Zileuton 400 mg	Placebo
Edad	32,5	28,8	23,8
Sexo F/M	6/2	6/3	6/2
Historia de Rinitis Alérgica	8	8	8
VEF- 1 (L)	$2,57 \pm 0,34$	$2,50 \pm 0,19$	$2,43 \pm 0,18$
CVF (L)	$3,46 \pm 0,55$	$3,05 \pm 0,31$	$3,10 \pm 0,24$

Valores de Predicción VEF- 1 (L)	61,5 ± 1,70	58,4 ± 1,10	60,3 ± 1,52
PEFR			
Matutino	309,10 ± 30,14	300,18 ± 32,48	305,32 ± 53,67
Vespertino	368,13 ± 15,14	342,97 ± 49,54	323,30 ± 46,68
Síntomas			
Diurnos	2,35 ± 0,26	2,30 ± 0,32	2,26 ± 0,17
Nocturnos	1,95 ± 0,32	1,90 ± 0,19	1,83 ± 0,23
Uso de Beta-2 Agonista	6,60 ± 0,26	5,70 ± 0,25	6,18 ± 0,26

Valores basales

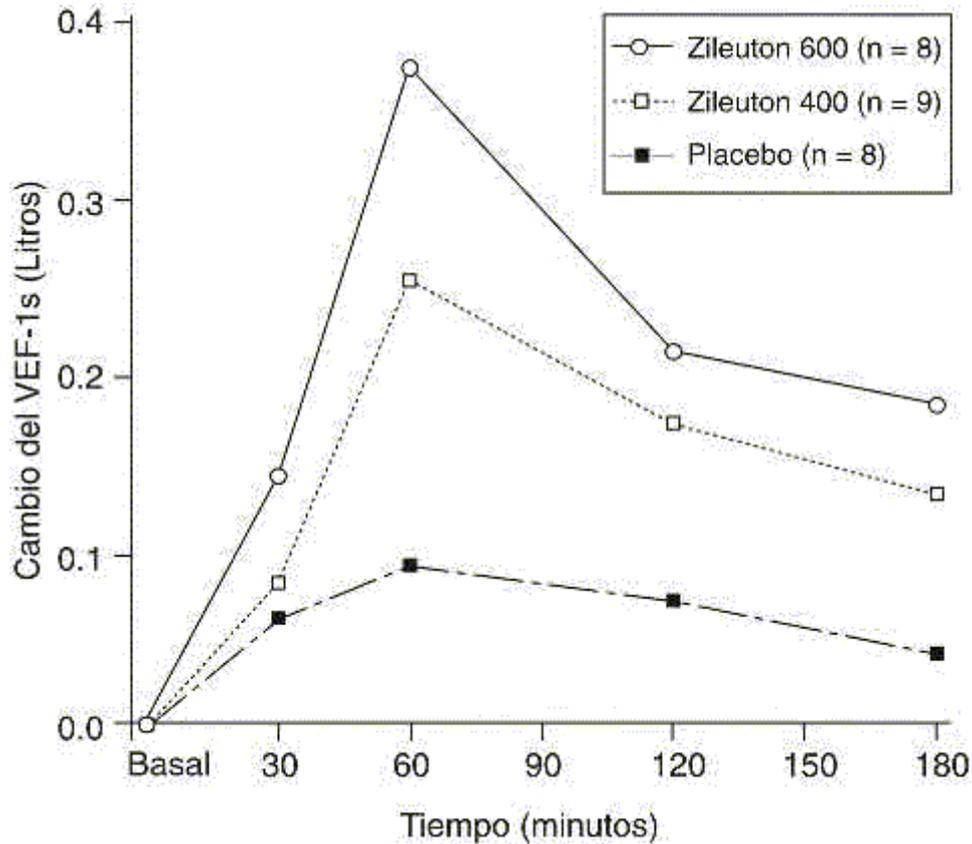
Los valores promedios para las pruebas espirométricas realizadas antes de entrar al estudio fueron: Para el grupo zileuton 600 mg el volumen espiratorio forzado en el primer segundo fue de $2,57 \pm 0,34$ L y una capacidad vital forzada de $3,46 \pm 0,55$; el flujo espiratorio pico matutino fue de: $309 \pm 30,14$ L/min y un flujo espiratorio pico vespertino de: $368 \pm 15,14$ L/min. Para el grupo zileuton 400 mg el volumen espiratorio forzado en el primer segundo fue de $2,50 \pm 0,19$ L con una capacidad vital forzada de $3,05 \pm 0,31$ L; el flujo espiratorio pico matutino fue de $300,18 \pm 32,48$ L/min y el flujo espiratorio pico vespertino de $342,97 \pm 49,54$ L/min. Para el grupo placebo el volumen espiratorio forzado en el primer según fue de $2,43 \pm 0,18$ L; una capacidad vital forzada de $3,10 \pm 0,24$; el flujo espiratorio pico matutino fue de $305,32 \pm 53,67$ L/min y un flujo espiratorio pico vespertino de $323,30 \pm 46,68$ L/min. El score de síntomas evaluados por los pacientes tanto diurno como nocturnos fue para el grupo zileuton 600 mg $2,35 \pm 0,26$ / $1,95 \pm 0,32$; el grupo zileuton 400 mg fue de $2,30 \pm 0,32$ / $1,90 \pm 0,19$; y el grupo placebo fue de $2,26 \pm 0,17$ / $1,83 \pm 0,23$. El uso ocasional de beta-2 agonistas en promedio para el grupo zileuton 600 mg fue de $6,60 \pm 0,26$; para el grupo zileuton 400 mg de $5,70 \pm 0,25$ y para el grupo placebo de $6,18 \pm 0,26$.

Pruebas de función pulmonar

a) Efecto Agudo: Los resultados se presentan en la [figura 1](#). La primera dosis de zileuton 600 mg produjo una broncodilatación rápida comparada con el valor basal pre-tratamiento. El VEF-1 se incrementó a los 30 minutos después de la toma de zileuton y permaneció elevado durante las tres horas del período de observación. El incremento máximo del 14,12%, se observó a la hora post-dosis ($2,99 \pm 0,22$ L), con un incremento de 0.37 L ($p < 0,001$), en comparación con el valor basal ($2,62 \pm 0,30$ L). Igual tendencia fue observada con la CVF, donde el pico máximo fue también a la hora post-dosis ($4,02 \pm$

0,46 L), lo que representa el 12,29% de aumento en relación al valor basal ($p < 0,05$). El PEFr se incrementó en 13,71% ($p < 0,005$).

Figura 1: Porcentaje de incremento del VEF-1seg



Porcentaje de incremento del VEF-1seg. posterior a la primera dosis de zileuton 600 mg, zileuton 400 mg o placebo en pacientes con asma moderada.

Las pruebas de función pulmonar con zileuton 400 mg, presentaron el pico máximo de incremento igualmente a la hora, pero con una magnitud de respuesta menor que el zileuton 600 mg. Así, el VEF-1 se incrementó en 9,80% desde el valor basal de $2,55 \pm 0,22$ L). La CVF se incrementó en 8,75% a partir de $3,20 \pm 0,32$ ($p < 0,05$); el PEFr presentó un incremento del 9,84% a partir del basal de 335.8 ± 36.09 ($p < 0.05$). Las curvas del zileuton 600 y 400 fueron equivalentes desde el punto de vista estadístico; y diferentes en relación al placebo ($p < 0,02$) con cualquiera de los tres parámetros de función pulmonar estudiados.

b) Efecto Crónico: Los resultados de las pruebas espirométricas se muestran en la [tabla 2](#). Durante los días 1, 8, 22, 36, 50 y 64 se determinaron las pruebas de función pulmonar entre 2 y 4 horas posterior a la administración de la dosis matutina después de comenzada la fase activa del tratamiento. Los pacientes

que recibieron zileuton presentaron una mejoría inicial en el VEF-1 y se mantuvieron durante las nueve semanas de tratamiento. En el grupo zileuton 600 mg produjo un incremento progresivo, observándose el mayor incremento el día 64 de tratamiento del 18,67% ($2,57 \pm 0,34$ L valor basal a $3,05 \pm 0,22$ L día 64), comparado con el 2,88% de mejoría del grupo placebo ($p < 0,005$). El tratamiento con zileuton 400 mg indujo un incremento de 12,80% durante el día 64 de tratamiento, $0,32$ L en relación al valor basal ($2,50 \pm 0,19$ L valor basal a $2,82 \pm 0,37$ L, día 64) el cual fue estadísticamente significativo comparado con el grupo placebo de ($p < 0,04$).

La capacidad vital forzada (CVF) en el día 64 de tratamiento se incrementó en el grupo zileuton 600 mg en un 19,07% en relación con el valor basal de $3,46 \pm 0,55$ L ($p < 0,005$). En el grupo zileuton 400 mg el incremento fue de 13,11% a partir de $3,05 \pm 0,31$ L ($p < 0,04$) y un incremento de 5,80% en el grupo placebo a partir de $3,10 \pm 0,24$ L (NS).

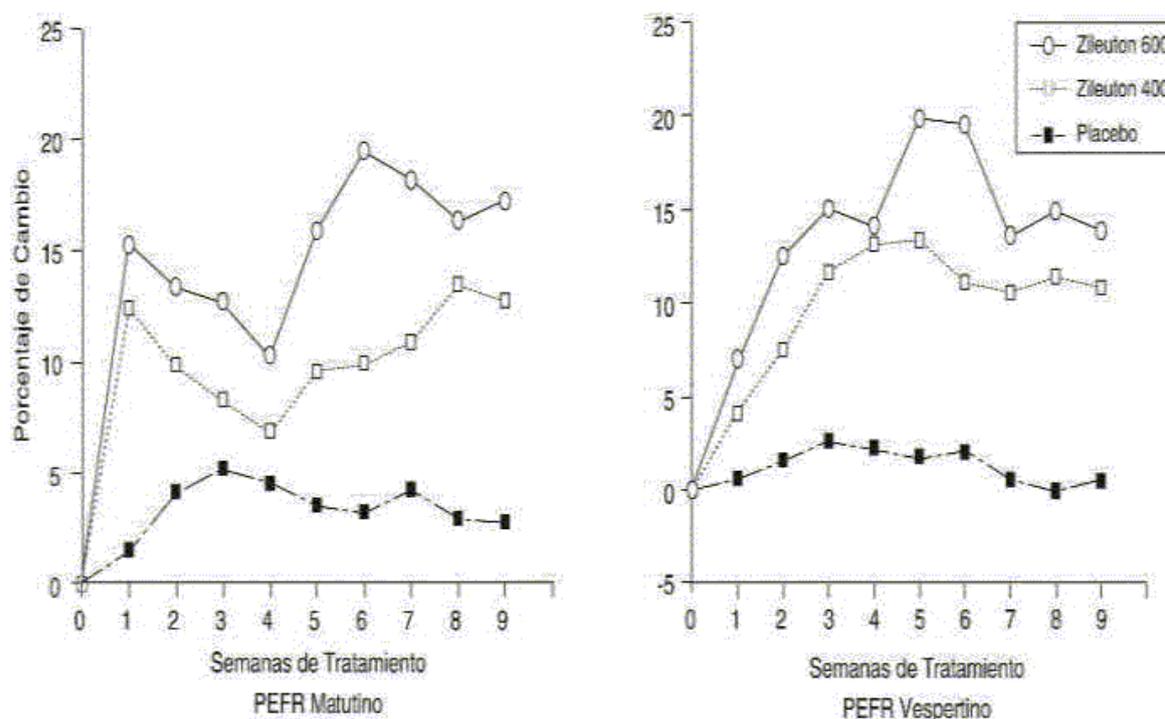
El flujo espiratorio pico al igual que las pruebas espirométricas anteriores el valor máximo obtenido fue durante el día 64 de tratamiento. El grupo que recibió zileuton 600 mg produjo un incremento del 20,00% en relación con el basal de $310,71 \pm 45,0$ L/min. ($p < 0,005$); el grupo de zileuton 400 mg un incremento del 16,48% desde $313,87 \pm 37,55$ L/min. ($p < 0,03$) y el placebo del 4,71% a partir de $315,32 \pm 42,86$ L/min (NS).

c) Flujo Espiratorio Pico Matutino y Vespertino Auto-Evaluado: El zileuton mejoró el PEFr tanto matutino como vespertino como se muestra en la [figura 2](#). El valor promedio del PEFr matutino presentó su máximo incremento a la semana 6 de tratamiento; un 19,50% en relación a los valores de pre-tratamiento de $309,10 \pm 30,14$ L/min ($p < 0,02$) en aquellos pacientes tratados con zileuton 600 mg, para luego descender al final del estudio a 17,22%. En el grupo zileuton 400 mg registró un incremento positivo durante las nueve semanas del tratamiento; su incremento máximo se observó durante la semana 8 con un 13,52% en relación a los valores basal de $340,77 \pm 38,56$ L/min ($p < 0,02$). El grupo placebo registró un incremento máximo de un 5,22% la semana 3 del tratamiento; al final del tratamiento un incremento del 2,81% (NS).

El Flujo Espiratorio Pico Vespertino para el grupo zileuton 600 mg presentó su máximo incremento durante las semanas 5 y 6 de tratamiento como se puede observar en la parte derecha de la [figura 2](#), con unos valores promedios de $441,35 \pm 27,99$ L/min (19,88%) y $440,10 \pm 34,81$ L/min (19,55%) respectivamente, para luego descender y encontrarse un incremento del 13,87% al final del tratamiento ($419,21 \pm 39,29$ L/min), valores estadísticamente significativos en relación al placebo ($p < 0,004$). El promedio máximo de incremento para el grupo zileuton 400 mg fue durante las semanas

4 y 5; con valores de 13,16% y 13,37% respectivamente, para luego descender al final del tratamiento con valores promedios de $380,18 \pm 40,23$ L/min (10,84%); ($p < 0,05$ vs placebo). El grupo placebo se mantuvo durante las nueve semanas de tratamiento, con valores inferiores al 3%, a la semana nueve el incremento fue de sólo el 0,50%. No hubo diferencias estadísticamente significativas del Flujo Espiratorio Pico entre el grupo zileuton 600 mg y zileuton 400 mg ($p < 0.28$ y $p < 0.27$) para los flujos espiratorio pico matutino y vespertino respectivamente.

Figura 2: Porcentaje de cambio del flujo espiratorio pico matutino y vespertino



Porcentaje de cambio del Flujo Espiratorio Pico matutino (panel izquierdo) y vespertino (panel derecho), después de la administración de zileuton 600 mg ($n = 8$), zileuton 400 mg ($n = 9$) y placebo ($n = 8$) durante 9 semanas de tratamiento, en pacientes con asma moderada.

Tabla 2: Valores promedio del efecto crónico del zileuton sobre la función pulmonar

		Basal	Día 1	Día 8	Día 22	Día 36	Día 50	Día 64
Zileuton	VEF-1	2.57	2.59	2.62	2.76	2.84	2.96	3.05
600 mg	(E.E)	(0.34)	(0.28)	(0.30)	(0.18)	(0.33)	(0.21)	(0.22)
	CVF	3.46	3.52	3.58	3.71	3.88	4.03	4.12
	(E.E)	(0.55)	(0.52)	(0.53)	(0.37)	(0.49)	(0.36)	(0.35)
	PEFR	310.71	328.57	338.85	345.7	350.71	368.23	372.86
	(E.E)	(45.0)	(47.88)	(53.34)	(50.28)	(65.14)	(42.83)	(41.44)

Zileuton	VEF-1	2.50	2.52	2.55	2.68	2.75	2.78	2.82
400 mg	(E.E)	(0.19)	(0.21)	(0.22)	(0.25)	(0.23)	(0.24)	(0.37)
	CVF	3.05	3.08	3.20	3.28	3.30	3.42	3.45
	(E.E)	(0.31)	(0.31)	(0.32)	(0.33)	(0.41)	(0.34)	(0.27)
	PEFR	313.87	310.16	325.8	337.5	342.6	353.12	365.62
	(E.E)	(37.55)	(41.37)	(36.09)	(36.58)	(40.58)	(37.16)	(42.78)
Placebo	VEF-1	2.43	2.48	2.50	2.53	2.55	2.57	2.50
	(E.E)	(0.18)	(0.16)	(0.19)	(0.36)	(0.41)	(0.40)	(0.38)
	CVF	3.10	3.08	3.00	3.15	3.24	3.18	3.28
	(E.E)	(0.24)	(0.26)	(0.27)	(0.47)	(0.48)	(0.45)	(0.45)
	PEFR	315.32	318.22	320.10	328.70	324.16	325.76	330.18
	(E.E)	(42.86)	(45.04)	(47.88)	(53.34)	(50.28)	(42.34)	(41.44)

Síntomas diurnos y nocturnos

El puntaje de los síntomas diurnos los valores basal fueron equivalentes en los tres grupos de tratamiento ($2,35 \pm 0,26$; $2,30 \pm 0,32$ y $2,26 \pm 0,17$ para el grupo zileuton 600; 400 y placebo respectivamente) como puede observarse en la [figura 3](#). Al final del tratamiento, semana 9, los síntomas diurnos de asma reportados por los pacientes disminuyeron a $0,20 \pm 0,20$; $0,50 \pm 0,15$ y $1,80 \pm 0,14$ para los tres grupos respectivamente. Las reducciones para los dos grupos de zileuton fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$) con relación al grupo placebo y pre-tratamiento.

El puntaje de síntomas nocturnos se puede apreciar en la parte derecha de la [figura 3](#) y presentan la misma tendencia que los síntomas diurnos, con una disminución al final del tratamiento para los tres grupos. El grupo zileuton 600 mg redujo sus síntomas en un 92,30% ($p < 0,005$); el grupo zileuton 400 en un 41,05% ($p < 0,01$) y el grupo placebo en 13,66% (NS).

Figura 3: Puntaje de síntomas asmáticos diurnos y nocturnos

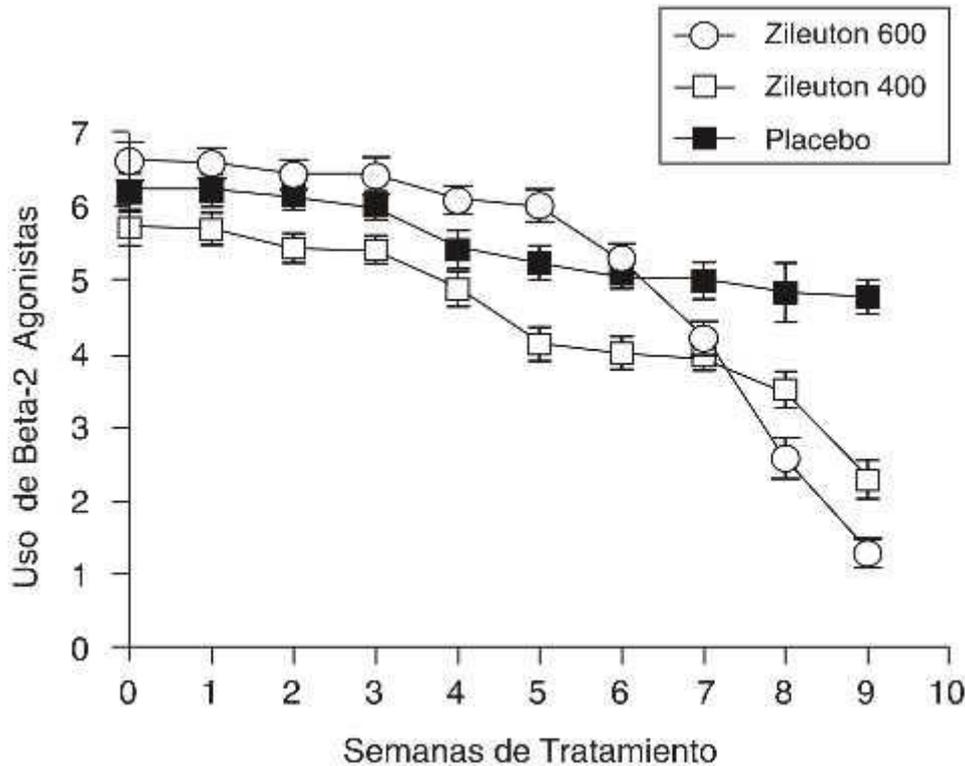
Puntaje de síntomas asmáticos diurnos y nocturnos durante 9 semanas de tratamiento con zileuton 600 mg (n = 8); zileuton 400 mg (n = 9) y placebo (n = 8) en pacientes con asma moderada.

Uso de agonistas beta-2

Los resultados se muestran en la [figura 4](#). El uso ocasional de agonistas beta-2 (salbutamol) fue disminuyendo paulatinamente tanto en el tratamiento activo

como en el grupo placebo. Para el grupo zileuton 600 mg paso de $6,60 \pm 0,26$ antes del tratamiento a $1,28 \pm 0,20$ para la semana nueve, lo que representa una disminución del 80,60% con relación al valor basal. El grupo zileuton 400 mg paso de $5,70 \pm 0,25$ a $2,28 \pm 0,26$ en la semana número nueve y representa una disminución del 60% y el grupo placebo paso de $6,18 \pm 0,26$ antes del tratamiento a $4,76 \pm 0,23$ al final del tratamiento y representa un porcentaje de disminución del 22,9%.

Figura 4: Uso ocasional de beta-2 agonistas por vía inhalatoria



Uso ocasional de beta-2 agonistas por vía inhalatoria (salbutamol) en pacientes asmáticos moderados durante 9 semanas de tratamiento con zileuton 600 mg (n = 8); zileuton 400 mg (n = 9) y placebo (n = 8).

Exacerbaciones de asma tratadas con glucocorticoides

Las exacerbaciones de asma que requirieron tratamiento con glucocorticoides se presentaron en 2 pacientes del estudio (8,0%): uno en el grupo zileuton 400 mg y otro en el grupo placebo.

Efectos adversos

Efectos adversos fueron reportados por 5 pacientes en todo el grupo de pacientes tratados (20%). Dos pacientes del grupo zileuton 600 mg; reportaron

cefalea y dolor epigástrico cada uno; un paciente que recibió zileuton 400 mg reportó cefalea y dos pacientes que recibieron placebo reportaron dolor epigástrico y náuseas. Los efectos adversos reportados fueron de leve intensidad y no requirieron discontinuar el tratamiento. En cuanto a los exámenes de laboratorio realizados, no hubo diferencias importantes en los exámenes hematológicos, urinarios o electrocardiográficos. Un paciente en el grupo zileuton 600 mg; y uno en el grupo placebo, presentaron elevaciones transitorias de las pruebas hepáticas. La transaminasa pirúvica, se elevó tres veces por encima del límite superior normal sin síntomas clínicos. Los dos pacientes presentaron valores normales al finalizar el estudio (45 días después). En ellos hubo relación además de ingesta alcohólica importante.

Análisis

Se llevó a cabo el análisis con inclusión de todos los pacientes para los que se disponía los valores basal previos a la designación aleatoria del tratamiento. Se analizaron las pruebas espirométricas: VEF-1; CVF; y PEFR, así como el empleo total de beta-2 agonista diariamente como porcentaje de variación respecto a la situación basal. Todas las demás variables de valoración se analizaron como cambio respecto al valor basal. Para todas las variables de valoración se realizaron la determinación de medias y error estándar; para buscar significación estadística se compararon los valores absolutos o de cambio durante el período de tratamiento para los tres grupos en estudio, en relación a los valores basal utilizando prueba t de Student; ó análisis de la variancia (ANOVA).

DISCUSIÓN

Desde el descubrimiento de los leucotrienos se ha planteado la hipótesis sobre su papel como trasmisor molecular en la patobiología del asma; así como en el proceso inflamatorio. Como resultado, se ha especulado que la inhibición de su síntesis o el antagonismo de sus efectos, podría ser de utilidad en el tratamiento del asma⁽²⁷⁾. El presente estudio demostró que el tratamiento con zileuton, una droga que bloquea la acción de la enzima 5-lipoxigenasa, produjo una mejoría tanto en las mediciones objetivas como subjetivas en pacientes con asma leve a moderada. El zileuton produjo una broncodilatación inmediata después de la ingestión de la primera dosis; así como la administración regular de 600 mg de zileuton cuatro veces al día durante nueve semanas produjo una mejoría progresiva en el VEF-1, CVF y PEFR; disminución de los síntomas de asma y la necesidad de utilizar drogas beta-2 agonistas. Ya que el zileuton se le conoce como principal efecto farmacológico la inhibición de la enzima 5-lipoxigenasa⁽²⁰⁾, enzima importante en la formación de leucotrienos, ensayos clínicos han demostrado que su inhibición, puede ser terapéuticamente beneficiosa en pacientes con

asma y aportan evidencias de ser los leucotrienos uno de los posibles mediadores en la obstrucción de las vías aéreas en pacientes asmáticos crónicos⁽²⁸⁾.

En el presente trabajo se observó una broncodilatación aguda, después de la administración de la primera dosis de zileuton (ver [Figura 1](#)). El efecto broncodilatador máximo se observó a la hora posterior a la ingestión del medicamento y produjo un incremento del 14.12% en el VEF-1. Efecto comprobado en ensayos clínicos previos en donde la administración de zileuton a dosis de 600 mg produjo una mejoría del VEF-1 del 14.6%⁽²⁵⁾; sin embargo, ensayos clínicos previos han demostrado que el zileuton no posee un efecto significativo en el VEF-1 en pacientes con obstrucción severa de las vías aéreas; los cuales presentan una línea de base mínima⁽²⁹⁾. Sin embargo, los antagonistas del receptor de leucotrienos han demostrado que producen una broncodilatación aguda importante en pacientes con función de base anormal⁽³⁰⁻³¹⁾. La broncodilatación aguda observada en nuestro estudio sugiere que una síntesis continua de leucotrienos es necesaria para obtener un tono broncoalveolar aumentado, el cual es característico de los pacientes asmáticos con función basal irregular.

Además del efecto broncodilatador agudo del zileuton, se observó un efecto broncodilatador continuo y progresivo, así como una mejoría de los síntomas asmáticos con la administración crónica y continua durante las nueve semanas de tratamiento. Esto sugiere, que además del efecto agudo del zileuton sobre el músculo liso bronquial, la inhibición de la 5-lipoxigenasa podría, afectar otros procesos además de la constricción del músculo liso. Por ejemplo, zileuton, debido a la inhibición de la formación de cysteinyl leucotrienos, podría prevenir la extravasación microvascular y edema de las vías aéreas; también es posible que la prevención de la formación de LTB₄; otro producto de la 5-lipoxigenasa, con potentes propiedades quimiotácticas, podría parcialmente prevenir la infiltración celular asociada con asma⁽³²⁾. Estos procesos, pueden tomar días y semanas para revertirse y pueden ser importantes como efecto adicional del zileuton durante las nueve semanas de duración del estudio, además de su efecto agudo. La magnitud en los valores de la función pulmonar observados después de las nueve semanas de tratamiento con la administración de 600 mg de zileuton fue del 18,76% en el VEF-1 y un incremento de 19.50% L/min en el flujo espiratorio pico matutino; estos efectos en función pulmonar son similares a los efectos producidos por la mayoría de las drogas utilizadas en el tratamiento del asma, tales como teofilina⁽³³⁾ o corticoides inhalados⁽³⁴⁾.

Comparadas con otras drogas utilizadas en el tratamiento del asma, el efecto farmacológico del zileuton se presenta tempranamente, ya a la segunda semana de tratamiento se observa un incremento de las pruebas de función

pulmonar mayor del 10% en promedio; igualmente las mediciones efectuadas por el paciente tales como el flujo espiratorio pico matutino y vespertino y una disminución progresiva en el uso diario total de agonista beta-2 y control de síntomas diarios. Otros fármacos utilizados para controlar los síntomas del asma como son el cromoglicato disódico y los corticoides inhalados, requieren un tratamiento mas prolongado, antes de que sus efectos se pongan claramente de manifiesto. Así, los corticoides inhalados, puede ser necesario un período aproximadamente de un mes, para que los pacientes con asma leve a moderada presenten una mejoría de la función pulmonar⁽³⁵⁾; con el cromoglicato disódico, para observarse un efecto terapéutico importante, puede requerir generalmente entre dos y tres semanas de tratamiento continuo⁽³⁶⁾. De particular importancia es la magnitud del efecto cuando se comparan las drogas inhibitorias de la 5-lipoxigenasa como el zileuton con los corticoides inhalados, en cuanto a sus efectos a largo plazo en pacientes con asma leve a moderada. Así, Dutoil y col⁽³⁷⁾, encontraron una mejoría del 12% en el VEF-1, con dosis equivalente a 19 inhalaciones diarias de dipropionato de beclometasona durante 4 semanas y Vathenen y col⁽³⁴⁾ encontraron una mejoría en el flujo espiratorio pico matutino de aproximadamente 30 y 35 L/min después de 4 semanas de tratamiento con dosis entre 1.200 y 1.600 µg/día de budesonida inhalada respectivamente. Ya que las dosis de corticoides utilizadas por estos autores son altas, ello podría resultar a la larga en supresión de la glándula suprarrenal y la posibilidad de retardo del crecimiento en los niños, por lo tanto la magnitud del efecto de inhibición de la 5-lipoxigenasa es clínicamente importante en el tratamiento a largo plazo del paciente asmático.

Uno de los aspectos más difíciles en el manejo de pacientes asmáticos, es la prevención de las exacerbaciones de sus crisis, estos eventos ocurren con signos y síntomas premonitorios mínimos y producen un impacto negativo substancial en la calidad de vida de los pacientes que la padecen; los objetivos del tratamiento antiasmático, sugiere, que reducción de dichos episodio, es uno de los mayores logros de la terapéutica antiasmática⁽³⁸⁾, ya que se ha demostrado que dichos episodios contribuyen al incremento en la morbilidad y consumen importantes recursos sanitarios relacionados con el asma. En el presente estudio, se encontró que el tratamiento con zileuton 600 mg comparado con el placebo, estaba asociado con una reducción total de 2,6 veces en las apariciones de las exacerbaciones de asma, lo que representa un logro clínico importante. Además, los datos demuestran que el riesgo relativo de una exacerbación asmática en aquellos pacientes con obstrucción de las vías aéreas inicial importante, por ejemplo, pacientes que al entrar al estudio presentaban un VEF-1 menor del 50% del valor de predicción, fue mayor en pacientes que recibieron placebo que en pacientes que recibieron zileuton 600 mg cuatro veces al día (34,4% vs 6,7%). El hecho que las exacerbaciones se presentaron con el grupo que recibió zileuton 400 mg y placebo, es

consistente con la observación clínica, que mientras más severamente afectados se encuentran los pacientes asmáticos, más propensos están a experimentar una exacerbación en cualquier momento⁽³⁹⁾.

Los efectos del zileuton comparados con los agonistas beta-2, son de particular interés, en virtud de los hallazgos recientes, los cuales han cuestionado el uso regular y continuo de los agonistas beta para el tratamiento del asma y sus efectos sobre los síntomas del asma y sobre la hiperreactividad bronquial⁽⁴⁰⁾. Al finalizar las nueve semanas de tratamiento, se observó que el grupo que recibió zileuton 600 mg presentó una disminución del 80.60% en el uso de beta-2 agonistas y una disminución del 91,48% y 92,30%, en los síntomas de asma diurnos y nocturnos respectivamente. La magnitud en la disminución del uso del inhalador beta-2 agonista, es comparable favorablemente al observado con dosis altas de esteroides inhalados⁽⁴¹⁾. Al mismo tiempo que el uso de beta-2 agonista disminuyó, ocurrió una mejoría en la línea de base de las pruebas de función pulmonar. Esto sugiere que la inhibición de la 5-lipoxigenasa, podría disminuir la necesidad por parte del paciente del uso en forma regular.

Dosis altas de zileuton (600 mg), disminuyó la diferencia entre el flujo espiratorio pico matutino y vespertino, ya que la magnitud de variación del flujo espiratorio pico entre la mañana y la noche, ha sido asociado con el grado de hiperreactividad del asma⁽⁴²⁾; mientras mayor es la variación entre los valores, mayor es la posibilidad de presentar el paciente una crisis de asma; estos hallazgos sugieren la posibilidad, que la disminución en el uso de beta-2 agonista, pueda ser debido o asociado a una disminución en la hiperreactividad de las vías aéreas producida por el tratamiento con zileuton.

En la actualidad se considera al asma como un síndrome inflamatorio de las vías aéreas, caracterizado en parte por un aumento del número de eosinófilos sanguíneos, que juntamente con otras células inflamatorias, infiltran las vías aéreas⁽⁴³⁾. Se ha puesto de manifiesto, que los leucotrienos aumentan la proliferación de precursores de los eosinófilos y basófilos de la médula ósea⁽⁴⁴⁾, atraen a los eosinófilos hasta el pulmón y provocan una extravasación microvascular⁽⁴⁵⁾. La disminución del recuento de eosinófilos circulantes en el tratamiento a largo plazo con los inhibidores de la 5-lipoxigenasa como ha sido demostrado en otros estudios^(23,25), concuerdan con los hallazgos observados con la administración de corticoides inhalados, lo que sugiere que el zileuton, podría tener importantes efectos sobre los parámetros de la inflamación asmática, efectos también observados con las drogas que inhiben al receptor de leucotrienos como el montelukast⁽⁴⁶⁾. Dichas observaciones sugieren que, en parte, los efectos terapéuticos obtenidos en el presente estudio, podrían estar causado por los efectos sobre los parámetros de la inflamación.

Zileuton no ha sido asociado con efectos tóxicos severos. Cientos de miles de personas han recibido el medicamento y los efectos adversos han sido generalmente moderados y controlados, con una incidencia que no ha sido superior a la del placebo. Se han presentado casos aislados de elevaciones transitorias de las transaminasas, las cuales retornan rápidamente a la normalidad al discontinuar el tratamiento.

CONCLUSIONES

Este estudio, doble ciego, controlado con placebo, demuestra que el tratamiento de pacientes asmáticos leves a moderados con un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, está asociado con una mejoría de la función respiratoria, una disminución de los síntomas clínicos de asma y la necesidad de utilizar menos tratamiento broncodilatador por vía inhalatoria. El grado de mejoría se compararía favorablemente con drogas clínicamente comprobadas como beneficiosas en el tratamiento del asma; tales como, las teofilinas y los corticoides inhalados.

Además, de un efecto broncodilatador inmediato, se observó una mejoría progresiva en la función pulmonar durante las nueve semanas de tratamiento, por un mecanismo que parece ser diferente del producido por las drogas beta-2 agonistas en inducir relajación del músculo liso bronquial. Estos hallazgos soportan evidencias del papel de los inhibidores de la enzima 5-lipoxigenasa en la patogénesis del asma e indican que estos compuestos, al prevenir la formación de leucotrienos, tendrían un lugar preponderante en la terapéutica y prevención del asma a largo plazo.

Agradecimiento

Este proyecto fue subvencionado por el CDCHT, UCLA bajo el número 001-ME-2000, igualmente agradecemos a los Laboratorios Abbott por el suministro de la droga.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, et al. A community – based study of the epidemiology of asthma: incidence rates, 1964 – 1983. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 146: 888.
2. Dunnill MS. The pathology of asthma in *Allergy. Principles and Practices*. (eds E.J. Middleton, R.R.C.E. and E.F. Ellis) C.V- Mosby, St. Louis 1978; pp 678-686.
3. Leff AR. Role of leukotriene in bronchial hyperresponsiveness and cellular responses in airways. *Thorax*. 2000; 55(Suppl 2): S32-7.

4. Chung KF, Holgate ST. Leukotrienes: Why are they important mediators in asthma? *Eur Respir Review*, 1997; 7:46: 259-263.
5. Holgate ST. The role of mast cells and basophils in inflammation. *Clin Exp Allergy*, 2000; 30(Supp 1): 28-32.
6. Bisgaard H. Role of leukotrienes in asthma pathophysiology. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 30(2): 166-76.
7. O'Byrne PM. Why does airway inflammation persist? Is it leukotrienes?. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 1613Pt2: S186-7.
8. Pavord ID, Ward R, Woltmann G, Wardlaw AJ, Sheller JR, Dworki R. Induced sputum eicosanoid concentrations in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 166(6): 2079-85.
9. Macfarlane AJ, Dworski R, Sheller JR, Pavord ID, Barry A, Barnes NC. Sputum Cysteinyl Leukotrienes increase 24 hours after allergen inhalation in atopic asthmatic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 16(5): 1153-8.
10. Dahlen SE, Bjork J, Hedqvist P. Leukotrienes promote plasma leakage and leukocyte adhesion in post-capillary venules: in vivo effects with relevance to the acute inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78: 3887-3891.
11. Marom Z, Shelhamer JH, Bach MK, Morton DR, Kaliner M. Slow-reacting substances, leukotrienes C4 and D4, increase the release of mucus from human airways in vitro. *Am Rev Respir Dis*. 1982; 126: 449-451.
12. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, Vilkkka V, Spur BW, Lee TH. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet*. 1993; 341: 989-990.
13. Wenzel SE. Inflammation, leukotrienes and the pathogenesis of late asthmatic response. *Clin Exp Allergy*, 1999; 29(1): 1-3.
14. Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Fuller RW, Dollery CT. Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI204.219 on allergen-induced broncho-constriction and airway hyperreactivity in atopic subjects. *Lancet*, 1991; 337: 690-694.
15. Hui KP, Taylor IK, Taylor GW, et al. Effect of a 5-lipoxygenase inhibitor on leukotriene generation and airway responses after allergen challenge in asthmatic patients. *Thorax*. 1991; 146: 184-189.

16. Findlay SR, Barden JM, Easley CB, Glass M. Effect of oral leukotriene antagonist, ICI 204,219, on antigen-induced broncho-constriction in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 89: 1040-1045.
17. Friedman BS, Bel EH, Buntinx A, et al. Oral leukotriene inhibitor (MK-886) blocks allergen-induced airway responses. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 839-844.
18. Krell RD, Dehass CJ, Lengel DJ, et al. Pre-clinical exploration of the potential anti-inflammatory properties of the peptide leukotriene antagonist ICI-204.219. *Ann New York Acad Scie,* 1994; 744: 289-298.
19. Batt DG, Maynard GD, Petraitis JJ, et al. 2 - Substituted - 1 - naphthols as potent 5 - lipoxygenase inhibitors with topical anti-inflammatory activity. *J Med Chem.* 1990; 33: 360-370.
20. Carter GW, Young PR, Albert DH, et al. 5 - lipoxygenase inhibitory activity of zileuton. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991; 256: 929-937.
21. Mc Millan RM, Walker ERH. Designing therapeutically effective 5 - lipoxygenase inhibitors. *Trends Pharmacol Scie.* 1992; 13: 323-330.
22. Dykewicz MS, Greenberger PA, Patterson R, Halwig JM. Natural history of asthma in patients requiring long-term systemic corticosteroids. *Arch Intern Med,* 1986; 146: 2369-2372.
23. Israel E, Cohn J, Dubé L, Drazen J. Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma. *Jama,* March 27, 1996; 275(12): 931-936.
24. Hui KP, Taylor IK, Taylor GW, Rubin P, Kesterson J, Barnes NC, Barnes PJ. Effect of a 5-lipoxygenase inhibitor on leukotriene generation and airway responses after allergen challenge in asthmatic patients. *Thorax,* 1991; 46: 184-189.
25. Israel E, Rubin P, Kemp JP, et al The effect of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild to moderate asthma. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 1059-1066.
26. National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol,* 1991; 88: 425-534.
27. O' Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. *Chest,* 1997; 111: 27S-34S.

28. Barnes PJ, Chung KF, Page CP Inflammatory mediators and asthma
Pharmacol Rev, 1988; 40: 49-84
29. Israel E, Dermakarian R, Rosenberg M, Sperling R, Taylor G, Rubin P, et al. The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold, dry air. *N Engl J Med*, 1990; 323: 1740- 1744.
30. Hui KP, Barnes NC. Lung function improvement in asthma with a cysteinyl-leukotriene receptor antagonist. *Lancet*, 1991; 337: 1062-1063.
31. Kips JC, Joos GF, Pauwels RA. Bronchodilatory action of cysteinyl-leukotriene receptors. *Lancet*, 1991; 337: 1618
32. Drazen JM, Austen KF. Lukotrienes and airway responses. *Am Rev Respir Dis*, 1987; 136: 985-98.
33. Pierson WE, La Force CF, Bell TD, Mac Cosbe PE, Sykes RS, Tinkelman D. Long-term, double-blind comparison of controlled-release albuterol versus sustained-release theophylline in adolescents and adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1990; 85: 818-26.
34. Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE. Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1991; 143: 1317-21.
35. Mac Kenzei CA, Weinberg EG, Tabachnick E, Taylor M, Havenen J, Crescenzi K. A placebo controlled trial of fluticasone propionate in asthmatic children. *Eur J Pediatr*, 1993; 152: 856-860.
36. Shapiro GG, Köning P. Cromolyn sodium: a review. *Pharmacotherapy*, 1985; 5: 156-170.
37. Dutoit JI, Salome CM, Woolcock AJ. Inhaled corticosteroids reduce the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma, but oral theophylline does not. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 1174-8.
38. Barnes N. Efficacy and effectiveness in treatment of asthma. *Eur Resp Rev*, 1995; 30: 284-287.
39. Dykewicz MS, Greenberger PA, Patterson R, Halwig JM. Natural history of asthma in patients requiring long-term systemic corticosteroids. *Arch Intern Med*, 1986; 146: 2369-2372.
40. Barnes PJ. Effect of beta-agonists on inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 104(2 Pt2): S10-7.

41. Haahtela T, Jarvinen M, Kava Y, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Comparison of a beta-2agonist, terbutaline with a inhaled corticosteroid, budesonide in newly detected asthma. *N Engl J Med*. 1991; 325,388: 92.
42. Brand PL, Postma DS, Kerstjen HA, Korter GH. Relationship of airway hyperresponsiveness to respiratory symptoms and diurnal peak flow variation in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 143: 916-21.
43. Montefort S, Holgate ST, Howarth PH. Leucocyte – endothelial adhesion molecules and their role in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Eur Respir J*. 1993; 6: 1044-1054.
44. Chung KF, Holgate ST. Leukotrienes: Why are the important mediators in asthma? *Eur Res Rew*, 1997; 7: 46,259-263.
45. Sampson AP. The role of eosinophils and neutrophils in inflammation. *Clin Exp Allergy*, 2000; 30(Suppl 1): 22-7.
46. Reiss T, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards T. Montelukast, un antagonista de los leukotrienos, administrado una vez al día en el tratamiento del asma crónica. *Arch Inter Med*, 1988; 158(8): 1021-1029.