

Papel de los leucotrienos en la enfermedad alérgica inflamatoria de la vía aérea: mecanismos fisiopatológicos y alternativas de tratamiento

Ana Delia Lizarazo¹

Resumen

De acuerdo con estudios recientes, la aparición de hiperreactividad y el desarrollo subsecuente de obstrucción del tracto respiratorio estarían relacionados con la interacción de diversos mediadores químicos liberados a partir del epitelio inflamado, incluyendo los leucotrienos. Los modificadores de los leucotrienos son considerados una alternativa complementaria en el tratamiento de los pacientes con enfermedades alérgicas inflamatorias de la vía aérea. El perfil farmacológico de estas sustancias permite considerarlas como un híbrido entre un medicamento que previene la inflamación y uno que coadyuva a la broncodilatación.

Objetivo:

Este artículo presenta una revisión de la literatura acerca del papel de los leucotrienos en la enfermedad alérgica inflamatoria de la vía aérea, haciendo énfasis en los mecanismos fisiopatológicos y alternativas de tratamiento.

Metodología:

Se llevó a cabo una revisión exploratoria acerca del tema, incluyendo publicaciones científicas, artículos de revisión y documentos académicos relevantes, mediante la consulta en las bases de datos PubMed, Science Direct, Scielo y Google Scholar.

¹ Enfermera. Coordinadora de Salud Preventiva de la Fundación Santa Sofía. Bogotá, D.C. Correo electrónico: anadelializarazo@hotmail.com

Resultados:

En pacientes alérgicos se ha observado una disminución en la concentración de PgE2 y un incremento relativo en los niveles de CysLT, lo cual podría explicar la pérdida de la regulación fisiológica y la aparición de actividad inflamatoria y proliferativa en la vía aérea. Los antagonistas CysLT han demostrado gran eficacia en el control de los procesos de inflamación y remodelación de la vía aérea en individuos con enfermedades alérgicas.

Conclusiones:

Los antagonistas CysLT son útiles en procesos alérgicos de la vía respiratoria, dado su efecto de control de los procesos de inflamación y remodelación de la vía aérea en individuos con enfermedades alérgicas.

Palabras claves

Leucotrienos, enfermedad respiratoria alérgica.

Papel de los leucotrienos en la enfermedad alérgica inflamatoria de la vía aérea: mecanismos fisiopatológicos y alternativas de tratamiento

Ana Delia Lizarazo

Abstract

According to recent studies, the occurrence of hyperreactivity and subsequent development of respiratory tract obstruction would be related to the interaction of various chemical mediators released from the inflamed epithelium, including leukotrienes. Leukotriene modifiers are considered a complementary alternative in the treatment of patients with allergic inflammatory diseases of the airway. The pharmacological

profile of these substances allows them to be considered as a hybrid between a drug that prevents inflammation and one that contributes to bronchodilation.

Objective:

This article presents a review of the literature on the role of leukotrienes in inflammatory airway disease, emphasizing the pathophysiological and alternative treatment mechanisms

Methodology:

The author carried out an exploratory review on the subject, including relevant scientific publications, review articles and academic documents, through the PubMed, Science Direct, Scielo and Google Scholar databases.

Results:

In allergic patients, a decrease in PgE2 concentration and a relative increase in CysLT levels have been observed, which could explain the loss of physiological regulation and the appearance of inflammatory and proliferative activity in the airway. CysLT antagonists have been shown to be highly effective in the control of airway inflammation and remodeling processes in individuals with allergic diseases.

Conclusion:

CysLT antagonists are useful in allergic airway processes because of their effect on airway inflammation and remodeling processes in individuals with allergic Diseases.

Key words

Leukotrienes, allergic respiratory disease.

Introducción

El incremento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas de la vía aérea plantea una gran preocupación frente a la magnitud del fenómeno y obliga a profundizar en el conocimiento de los fenómenos fisiopatológicos involucrados en la génesis de dichas patologías, con el objetivo de diseñar nuevas estrategias terapéuticas que garanticen una mayor efectividad en el control de los síntomas y en la prevención de las complicaciones a largo plazo (1).

Mecanismos fisiopatogénicos

Estudios recientes acerca de los mecanismos que subyacen a la aparición de trastornos alérgicos inflamatorios de la vía aérea han demostrado que los cambios experimentados por las estructuras del tracto respiratorio en este tipo de entidades clínicas pueden ser explicados a partir de dos fenómenos patológicos: inflamación y remodelación (2, 3).

Holgate et al. (2003) han propuesto que la patogénesis de la enfermedad alérgica inflamatoria del tracto respiratorio estaría sustentada en la aparición de una reacción inflamatoria local, asociada con un proceso de remodelación de la vía aérea, como resultado de una agresión tisular generada por la inhalación de un alérgeno ambiental, frente a

la cual se produce una respuesta de reparación anómala por parte de un epitelio susceptible (2, 3).

De acuerdo con estudios recientes, la aparición de hiperreactividad y el desarrollo subsecuente de obstrucción del tracto respiratorio estarían relacionados con la interacción de diversos mediadores químicos liberados a partir del epitelio inflamado (histamina, cisteinil leucotrienos, prostanoïdes, enzimas proteolíticas, quininas, entre otros) (2, 3).

El rol principal de estas sustancias se ha relacionado con su acción constrictora del músculo liso de la vía aérea; sin embargo, investigaciones recientes han centrado la atención de la comunidad científica en su efecto estimulante sobre el músculo liso del aparato respiratorio, estructura anatómica responsable de la regulación del tono broncomotor y el tejido blanco de las alteraciones fenotípicas que se manifiestan a través de hipertrofia e hiperplasia en los casos de asma crónica (2, 3).

El papel de los leucotrienos

Los leucotrienos son un grupo de sustancias mediadoras de la respuesta alérgica de la vía aérea, que resultan del catabolismo del ácido araquidónico liberado por la membrana celular a través de la fosfolipasa A2 y procesado por la vía de la 5 lipooxigenasa (2, 4).

Entre los leucotrienos con mayor actividad sobre el sistema respiratorio se encuentran el leucotrieno B4 (LTB4), el leucotrieno C4 (LTC4), el leucotrieno D4 (LTD4) y el leucotrieno E4 (LTE4); siendo los tres últimos constituyentes del grupo de los cisteinil leucotrienos (CysLT) (2, 4, 5).

En condiciones normales, el epitelio respiratorio dispone de una serie de mecanismos que le permiten hacer frente a las agresiones y mantener la integridad estructural y funcional de la vía aérea. Así las células epiteliales controlan la proliferación de fibroblastos y el depósito de colágeno a través de diferentes mediadores, entre los cuales se destaca la prostaglandina E2 (PgE2), sustancia antagonista de los CysLT capaz de inhibir la mitogénesis de las células mesenquimales, la activación de los fibroblastos y el engrosamiento subsecuente del epitelio (1, 3, 5).

En pacientes alérgicos se ha observado una disminución en la concentración de PgE2 y un incremento relativo en los niveles de CysLT, lo cual podría explicar la pérdida de la regulación fisiológica y la aparición de la actividad inflamatoria y proliferativa en la vía aérea (1, 3, 4).

El papel de los CysLT en los procesos de inflamación y remodelación de la vía aérea ha sido ampliamente estudiado

en modelos de asma inducida en ratones, habiéndose observado los siguientes fenómenos en relación con la génesis de la enfermedad y la aparición de la sintomatología alérgica (1 - 5):

- Aumento de la migración de eosinófilos al pulmón.
- Degranulación de basófilos y eosinófilos.
- Hiperplasia de glándulas mucosas.
- Aumento de células caliciformes.
- Hipersecreción de moco.
- Incremento en la red vascular.
- Hipertrofia del músculo liso del epitelio respiratorio.
- Promoción de la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos.
- Depósito de colágeno entre el epitelio y el intersticio pulmonar en los sitios de infiltración leucocitaria.

Los antagonistas de los leucotrienos: una nueva opción terapéutica en el tratamiento de la EaiVa

Los modificadores de los leucotrienos son considerados una alternativa complementaria en el tratamiento de los pacientes con enfermedades alérgicas

inflamatorias de la vía aérea. El perfil farmacológico de estas sustancias permite considerarlas como un híbrido entre un medicamento que previene la inflamación (por el efecto antagónico frente a la actividad proinflamatoria de los leucotrienos) y coadyuva a la broncodilatación (como resultado de la inhibición de la actividad bronco constrictora de los LT) (3, 4, 6).

En términos generales existen dos tipos de modificadores de la actividad de los leucotrienos: los inhibidores de la 5 lipooxigenasa y los antagonistas de los receptores de los CysLT. Estos últimos son los más ampliamente utilizados en la práctica médica actual, dada la eficacia clínica demostrada a corto y largo plazo, la seguridad de su utilización, la baja incidencia de efectos secundarios y la capacidad de interacción, y potenciación de otras terapias utilizadas habitualmente en el manejo de estos pacientes, incluyendo esteroides, antihistamínicos y agonistas beta (3, 4, 6).

Los antagonistas CysLT: Pranlukast

Los antagonistas CysLT han demostrado gran eficacia en el control de los procesos de inflamación y remodelación de la vía aérea en individuos con enfermedades alérgicas.

Los mecanismos a través de los cuales ejercen su acción farmacológica han sido estudiados en ratones, encontrándose los siguientes efectos: inhibición de la migración de eosinófilos al pulmón, inhibición de la producción de moco, estabilización de la membrana celular del eosinófilo para evitar su degranulación, reducción de la producción de citocinas Th2, inhibición de la hiperplasia glandular de la proliferación de músculo liso y del depósito de colágeno (2, 3, 4, 6, 7).

Pranlukast es un antagonista de los receptores CysLT1 (el cual se encuentra en las células del músculo liso del aparato respiratorio, en los eosinófilos, los mastocitos, los basófilos, los monocitos y los macrófagos, siendo el principal implicado en las reacciones alérgicas del aparato respiratorio) que ha demostrado efectividad en el control de las dos etapas del proceso inflamatorio en pacientes afectados por rinitis alérgica y/o asma bronquial: en la fase primaria a través de la inhibición de la liberación de histamina, LTB4, LTC4 y LTD4; y en la secundaria gracias a la disminución de la permeabilidad microvascular, el control de la secreción de moco, la inhibición de la degranulación de basófilos y eosinófilos, la reducción en la concentración de IL-1 beta, FNT alfa e IL-8 y la supresión de los fenómenos

que subyacen a la remodelación de la vía aérea (3, 4, 6, 7, 8, 9).

Efectos clínicos de pranlukast

Diferentes estudios llevados a cabo con pranlukast han confirmado la eficacia clínica del medicamento en pacientes con alergia respiratoria. En rinitis alérgica, pranlukast contribuye al control de la reacción inflamatoria local y minimiza la posibilidad de cronicidad, encontrándose disminución de los síntomas de la fase temprana y reducción de la sensibilidad frente a los alérgenos exógenos. De acuerdo con la guía de manejo de la rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA), el pranlukast es considerado una opción terapéutica, única o en combinación con antihistamínicos o esteroides, para el manejo de los pacientes adultos con rinitis alérgica estacional (2, 6, 9 -12).

El tratamiento de los pacientes con asma leve a moderada con pranlukast se asocia con disminución en el número y la actividad de los linfocitos T, los mastocitos, los eosinófilos y las citocinas proinflamatorias involucradas en la fisiopatología de la enfermedad (CysLT,

histamina, proteína catiónica eosinofílica secretora). El efecto clínico observable en los individuos asmáticos está relacionado con su capacidad de inhibir la broncoconstricción desencadenada por la acción de los leucotrienos y con su potencial antiinflamatorio (2, 4, 12 -18).

Diferentes estudios sustentan la eficacia clínica de la utilización del medicamento como terapia preventiva y coadyuvante del asma alérgica a largo plazo, lo cual se ha demostrado a partir del mejoramiento del VEF 1, la reducción en la frecuencia y la intensidad de las crisis, la disminución de la hiperreactividad de la vía aérea y de los resultados de la evaluación de calidad de vida que se han llevado a cabo en este tipo de pacientes. Por otra parte, pranlukast ha demostrado ser un medicamento eficaz en pacientes con asma inducida por ejercicio y en cuadros de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, variantes de la enfermedad en las cuales se ha identificado una mayor participación de los leucotrienos en la génesis del cuadro y una menor respuesta clínica frente a los tratamientos convencionales (1-3, 5, 14 -21).

Pranlukast a largo plazo

Diferentes estudios llevados a cabo con el fin de establecer la utilidad a largo plazo de pranlukast en pacientes con enfermedad alérgica inflamatoria de la vía aérea han demostrado que la eficacia y la seguridad del tratamiento se mantienen después de cinco años, sin que se haya demostrado taquifilaxia, ni efectos adversos que obliguen a la suspensión del medicamento (12, 19).

Un estudio llevado a cabo en 81 pacientes con diagnóstico de asma bronquial, caracterizada por crisis de broncoespasmo a intervalos irregulares e inestabilidad del pico flujo espiratorio, demostró que el uso de pranlukast redujo la frecuencia y la intensidad de las crisis, así como los requerimientos de esteroides y beta agonistas después de dos años de tratamiento. Otro estudio a cinco años evidenció la eficacia de pranlukast en el control de los síntomas de asma persistente, con un porcentaje mínimo de efectos adversos (12, 14, 19).

Antagonistas de los leucotrienos como terapia combinada

Investigaciones llevadas a cabo en modelos in vitro de sensibilización pasiva del tejido bronquial han evidenciado una mayor inhibición de la constricción bronquial inducida por la liberación de IgE, cuando se utilizan antagonistas CysLT en combinación con antihistamínicos (87 %) que cuando se administran estos últimos en forma aislada (36 %) (3, 16, 21).

Otros grupos han reportado mejoría clínica significativa de la sintomatología (menor puntaje en la escala de evaluación de síntomas matinales y vespertinos, disminución de las dosis de agonistas beta y de la necesidad de aplicación de dosis de rescate) en pacientes con rinitis alérgica y asma después de dos semanas de tratamiento combinado entre antagonistas de leucotrienos y loratadina (3, 16, 21).

Referencias bibliográficas

1. **Valovirta E.** Respiratory Allergies. European Federation of Allergy and Airways Diseases Patient's Associations. [Internet] [Consultado noviembre 2014]. Disponible en: <http://www.google.com.co/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=9&ved=0ahUKEwjHsfPCvfUAhWG5SYKHS8XBXQQFghiMAg&url=http%3A%2F%2Fwww.theipcr.org%2Fdownload%2Fattachments%2F689587%2FEFA-BookonRespiratoryAllergiesFINAL.pdf%3Fversion%3D1%2526modificationDate%3D1332965739000&usg=AFQjC-NGzcGHicKUgmyJPSqAXPI8X9BjXcA>
2. **Holgate S, Peters-Goleen M, Pannettieri R, Henderson W.** Roles of cisteinil leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S 18-36
3. **Hallstrand T, Henderson W.** Leukotriene modifiers. *Medical Clinics of North America.* 2002; 86 (5): 1009–33.
4. **Hamid Q, Tulic M, Liu M, Moqbel R.** Inflammatory cells in asthma: Mechanisms and implications for therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2003; 111 (1): 5-12 y 12-17.
5. **Busse W, Kraft M.** Cysteinyl Leukotrienes in Allergic Inflammation: Strategic Target for Therapy. *Chest.* 2005; 127(4):1312-26.
6. **Tilley S, Coffman T, Koller B.** Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J. Clin Invest.* 2001; 108: 15–23.
7. **Shimizu T, Shimizu S, Hattori R, Majima Y.** A mechanism of antigen induced goblet cell degranulation in the nasal epithelium of sensitized rats. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112 (1): 119–25. Abstract.
8. **Lipworth B.** Leukotriene receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353: 57–62.
9. **Kanazawa H, Yoshikawa T, Hirata K, Yoshikawa J.** Effects of pranlukast administration on vascular endothelial growth factor levels in asmathic patients. *Chest.* 2004;125 (5): 1700-5.
10. **Mizutani N.** Studies on the experimental allergic rhinitis induced in Japanese cedar pollen role of cisteinil leukotrienes in nasal allergic symptoms. *Yakugaku Zasshi.* 2003; 123 (1): 1-8.
11. **Ueda T, Takeno S, Furukido K, Hirakawa K, Yajin K.** Leukotriene receptor antagonist pranlukast suppresses eosinophil infiltration and cytokine production in human nasal mucosa of perennial allergic rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003; 112 (11): 955-61.
12. **Bousquet J., Cauwenberge P.** and the members of the workshop expert panel. Allergic Rhinitis and its impact on asthma initiative. 2001.
13. **Mizutani N, Nabe T, Takenaka H, Kohno S.** Acquired nasal hyperresponsiveness aggravates antigen induced rhinitis in the guinea pig. *Pharmacol Sci.* 2003; 93 (4): 437–45.
14. **Horiguchi T, Tachikawa S, Kondo R, Shiga M, Hirose M, Ito T.** Clinical effects

- of long term administration of pranlukast a leukotriene receptor antagonist on adult patients with bronchial asthma. *Arzneimittelforschung*. 2003; 53 (10): 714-21.
15. **Terashima T, Amakawa K, Matsumaru A, Yamaguchi K.** Correlation between cisteinil leukotriene release from leukocytes and clinical response to a leukotriene inhibitor. *Chest* 2002; 122 (5): 1566–70.
 16. **Vianna EO, Martin RJ.** Recent innovations in asthma therapy. *Drugs today*. 1998; 34 (4): 341–51.
 17. **Yanagawa H, Sugita A, Azuma M, Ogawa H, Kitamura C, Yoneda K, Shinkawa K, Tani K, Sone S.** Long term follow up of pulmonary function in bronchial asthma patients treated with pranlukast. *Lung*. 2004; 182 (1): 51–8.
 18. **Kemp JP.** Recent advances in the management of asthma using leukotriene modifiers. *Am J Respir Med*. 2003; 2 (2): 139-56.
 19. **Keam SJ, Lyseng-Williamson KA, Goa KL.** Pranlukast: a review of its use in the management of asthma. *Drugs*. 2003; 63 (10): 991–1019.
 20. **García-Marcos L, Schuster A, Pérez-Yarza EG.** Benefit-risk Assessment of anti-leukotrienes in the management of asthma. *Drug Saf*. 2002; 26 (7): 483–518.
 21. **Obase Y, Shimoda T, Matsuse H, Kondo Y, Machida I, Kawano T, Saeki S, Tomari S, Mitsuta – Isaki K, Matsuo N, Fukushima C, Kohno S.** The position of pranlukast, a cisteinil leukotriene receptor antagonist in the long