

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Antileucotrienos. Enfoque farmacológico. Revisión sistemática de la literatura

Antileucotrienes. Pharmacological approach. Systematic review of the literature

H. L. Ocaña-Servín,^{a,*} M.E. Arceo-Guzmán,^a J. Jaimes-García,^a R. P. Gallardo-Díaz^a

Recibido: 15 de noviembre de 2018

Aceptado: 20 de febrero de 2019

PALABRAS CLAVE:

Antileucotrienos;
Asma; Farmacología.

RESUMEN

Introducción: En cualquier proceso inflamatorio agudo o crónico hay lesión de membranas celulares y endoteliales, lo que conduce a la producción de metabolitos del ácido araquidónico. Se liberan de los fosfolípidos y sus metabolitos se denominan eicosanoides, los cuales comprenden las prostaglandinas, el tromboxano A₂, que son derivados de la vía de la ciclooxigenasa, y los leucotrienos y las lipoxinas, que son procedentes de la vía de la lipooxigenasa. Los antileucotrienos son fármacos sintetizados para antagonizar al receptor del cistenil-leucotrieno 1. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión sistemática de la literatura sobre los estudios existentes actuales en el manejo de las enfermedades alérgicas más frecuentes en estos fármacos.

Material y métodos: Se buscaron revisiones sistemáticas, metaanálisis y artículos doble ciego con grupo control de las revistas, utilizando las bases de datos de www.mdconsult.com, www.aha.com y www.online.ca/medline. El estudio se llevó a cabo de enero de 2014 a octubre de 2018 y se realizó en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina. Se describen en forma resumida los resultados de los artículos con nivel de evidencia I o II y con grado de recomendación A.

Resultados: Sólo 32 artículos cumplían los criterios de inclusión. En todos los estudios, el uso de montelukast demostró la mejora en los síntomas de asma, rinitis y dermatitis, y en casi todos los estudios se recomienda la administración simultánea con aerosoles controladores del problema en el caso del asma, con esteroides de aplicación nasal en el caso de la rinitis y con antihistamínicos orales en el caso de la dermatitis.

Discusión: Se demostró que los antileucotrienos son eficaces desde la etapa de asma leve, que disminuyen los síntomas, que reducen el número de exacerbaciones y facilitan la reducción de los esteroides inhalados, así como las veces que se requiere tratamiento aliviador de los síntomas, y en general los efectos adversos son poco frecuentes como la cefalea, el dolor abdominal, las náuseas, el vómito y la diarrea.

Conclusiones: Los antileucotrienos son fármacos con un amplio perfil de seguridad y efectividad aprobados en todos los consensos y guías de manejo internacionales como tratamiento adicional en casos de etiología alérgica, principalmente asma y rinitis alérgica. En las revisiones de los últimos años se amplía su uso a dermatitis atópica y a urticaria crónica.

^a Universidad Autónoma del Estado de México, México.

* Autor para correspondencia: hectorl.ocana@gmail.com

KEY WORDS:

Antileukotrienes;
Asthma;
Pharmacology.

ABSTRACT

Introduction: In any acute or chronic inflammatory process there is injury of cell membranes which leads to the production of arachidonic acid metabolites. They are released from phospholipids and their metabolites are called eicosanoids, these include prostaglandins, thromboxane A₂, which are derivatives of the cyclooxygenase pathway, and leukotrienes and lipoxins that are derived from the lipoxygenase pathway. Antileukotrienes are drugs synthesized to antagonize the receptor of cysteileukotriene 1. The interest of this work is to carry out a systematic review of the literature on current existing studies in the management of the most frequent diseases.

Material and methods: We searched systematic reviews, meta-analyzes and double-blind articles with control group of journals, using the databases of www.mdconsult.com, www.aha.com, and www.online.ca/medline. The study was carried out from January 2014 to October 2018 and was carried out in the Department of Pharmacology of the Faculty of Medicine. The results of the articles with level of evidence I or II and with degree of recommendation A are showed.

Results: Only 32 articles met the inclusion criteria. In all the studies the use of montelukast showed improvement in the symptoms of asthma, rhinitis and dermatitis and in all studies it is recommended the simultaneous administration of aerosols for controlling the problem in the case of asthma, with steroids of nasal application in the case of rhinitis and oral antihistamines in the case of dermatitis.

Discussion: It was demonstrated that antileukotrienes are effective from the persistent asthma stage, that they diminish the symptoms, that reduce the number of exacerbations and facilitate the reduction of the inhaled steroids, as well as the times that relief treatment of the symptoms is required, and in general adverse effects are rare, such as headache, abdominal pain, nausea, vomiting and diarrhea.

Conclusions: Antileukotrienes are drugs with a broad safety profile and effectiveness approved in all consensuses and international management guidelines as additional treatment in cases of allergic etiology, mainly asthma and allergic rhinitis. In reviews of recent years its use is extended to atopic dermatitis and chronic urticaria.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad alérgica está asociada por definición al proceso inflamatorio nasal, faríngeo, sinusal, laríngeo, traqueal y bronquial en enfermedad o desórdenes inflamatorios que han recibido los nombres de Rinitis "alérgica" y de Asma, las cuales tienen un gran impacto económico y social especialmente en la edad pediátrica. Diversos estudios han demostrado que la prevalencia de las enfermedades alérgicas, incluyendo al eccema alérgico o dermatitis atópica, se ha incrementado en los países en desarrollo como es el caso de México.¹ En general se ha estimado que la incidencia anual de asma en adultos es de 4.6 a 5.9 por cada 1000 mujeres y de 3.6 a 4.4 por cada 1000 hombres.² Una de las hipótesis más aceptadas para

explicar dicho incremento es el cambio en la forma de vida y el cambio en las microbiotas, tanto del sistema respiratorio como del sistema digestivo, que han provocado un cambio en el recubrimiento de moco de ambos sistemas haciéndolo más delgado y con menor contenido de Inmunoglobulina A dimérica, que en la etapa adulta es la de mayor producción (alrededor de 15 gr/día), lo anterior sumado a una pésima calidad de aire sobre todo en las ciudades y aún en localidades pequeñas, pero con gran tráfico de carros y camiones por las carreteras ha contribuido a este incremento.³

Tradicionalmente se afirma que el asma y los problemas alérgicos pueden afectar a cualquier edad, aunque se ha demostrado una mayor incidencia en la edad pediátrica, siendo también la severidad del problema mayor en el mismo grupo etéreo.^{4,5} El inte-

rés del presente trabajo es realizar una revisión sistemática de la literatura sobre los estudios existentes actuales en el manejo de las enfermedades alérgicas más frecuentes con un fármaco en presentación oral y que actúa en una de las etapas del proceso inflamatorio que es la cascada del ácido araquidónico y la formación de leucotrienos y que es el único existente en México: el montelukast.⁶

MATERIAL Y MÉTODOS

Se buscaron revisiones sistemáticas, metaanálisis y artículos doble ciego con grupo control de las revistas *The New England Journal of Medicina*, *The Lancet* y la *Revista Alergia de México*, utilizando las bases de datos de www.mdconsult.com, www.aha.com y www.online.ca/medline, bases de datos existentes en la Facultad de Medicina de la UAEM, también se buscó que los artículos estuvieran enfocados en opciones terapéuticas, así como en efectos farmacológicos. El estudio se llevó a cabo de enero de 2014 a diciembre de 2018 y se realizó en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la propia UAEM, sólo se describen en forma muy resumida los resultados de los artículos con nivel de evidencia I o II y con grado de recomendación A.⁷

LOS LEUCOTRIENOS

En cualquier proceso inflamatorio agudo o crónico hay lesión de membranas celulares, lo que conduce a la producción de metabolitos del ácido araquidónico a través de los fosfolípidos de membrana por activación de la enzima fosfolipasa A2 a lo que contribuyen el aumento de calcio intracelular y en general el estallido oxidativo. Al iniciarse el proceso inflamatorio se liberan aminas vasoactivas como la histamina, la serotonina, neuropéptidos como la sustancia P, citoquinas como IL-1, IL-8 y se activan factores del complemento presentes en el plasma, así como el factor activador de plaquetas, todo lo anterior lleva a la expresión clínica habitual de ardor, rubor, edema y dolor en el sitio inflamado y los diferentes sistemas involucrados se van activando en conjunto actuando sobre enzimas presentes en las membranas celulares como la ATPasa, la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa, lo que altera la permeabilidad celular y favorece el edema, se producen prostaglandinas de diversas series, que contribuirán a mayor grado de inflamación y a la presencia de dolor, y se producirán también derivados del ácido araquidónico, que es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos, se libera de los fosfolípidos y sus metabolitos se denominan eicosanoides, estos

comprenden las prostaglandinas, el tromboxano A2, que son derivados de la vía de la ciclooxigenasa, y los leucotrienos y las lipoxinas que son procedentes de la vía de la lipooxigenasa.^{8,9,10,11} Se producen también epoxieicosatrienoicos y ácidos hidroxieicosatetraenoicos, que son derivados de la monooxigenasa, que actúa sobre el citocromo P450. Tres fosfolipasas (como mínimo) median la liberación del ácido araquidónico a partir de los lípidos de membrana: fosfolipasa citosólica (CPLA2), fosfolipasa secretora (SPLA2) y fosfolipasa independiente de calcio (IPLA2). Además, los estímulos físicos, químicos o mecánicos produce la activación de las fosfolipasas citosólicas elevando el Ca⁺⁺, incrementando la liberación del ácido araquidónico, el cual es rápidamente oxigenado a través de cuatro vías independientes de oxigenación:^{12,13,14,15,16}

- La vía de la ciclooxigenasa
- La vía de la lipooxigenasa
- La vía de la epoxigenasa P450
- La vía del isoeicosanoide

Dos enzimas de la ciclooxigenasa transforman el ácido araquidónico en endoperoxidasas de prostaglandina. La sintasa H-1 de prostaglandina COX1, la cual se expresa en forma constitutiva en casi todas las células y genera prostanoïdes para “funciones de mantenimiento interno”, como la citoprotección del epitelio gástrico. La sintasa 2 de prostaglandina COX2 es un producto inmediato de respuesta temprana, cuya cantidad aumenta por factores de crecimiento oncoestimulantes y citolisinas, ésta es la fuente principal de prostaglandinas en la inflamación y el cáncer. Las prostaglandinas, el tromboxano y la prostaciclina se denominan en conjunto “prostanoïdes”.^{17,18,19,20,21}

En el metabolismo del ácido araquidónico, las lipooxigenasas constituyen una familia de enzimas citosólicas encargadas de oxidar ácidos grasos para formar los hidroperóxidos lipídicos que conforman el sustrato de los leucotrienos. Hasta el momento los más estudiados son los producidos por una lipooxigenasa que es la 5-lipooxigenasa presente en células inflamatorias como leucocitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos y monocitos-macrófagos), y además en mastocitos y células dendríticas. Una vez liberados se forman tres tipos de leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄ a los que se denomina cisteinil leucotrienos, los LTC₄ y LTD₄ tienen un efecto 1000 veces mayor al de la histamina en la broncoconstricción y se reconocen como los elementos principales de la reacción tardía o lenta en el asma y también en la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia.^{22,23,24}

Los leucotrienos se enlazan a receptores específicos en la membrana plasmática e interaccionan con proteína G, lo que provoca aumento de calcio intrace-

lular y se reduce el AMP cíclico. Los efectos biológicos de los cisteinil leucotrienos como broncoconstricción, edema, hipersecreción mucosa y quimiotaxis son mediados por los receptores 1 (Cys-LT1) y los fármacos antagonistas selectivos son los usados en el asma y en la rinitis. Los leucotrienos estimulan el movimiento de todos los subgrupos de leucocitos hacia los diferentes tejidos del organismo y la respuesta inflamatoria mediada por células Th2. La capacidad de los antagonistas de Cys LT1 para disminuir la concentración de IgE en niños con asma se relaciona con la respuesta inmunitaria sistémica.^{25,26,27}

ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS

Existen cuatro estrategias actuales para el desarrollo de fármacos antagonistas de leucotrienos: inhibidores de la enzima 5-LOX, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de la FLAP (proteína activadora de fosfolipasa) e inhibidores de la fosfolipasa A2. Los antileucotrienos son fármacos sintetizados con tres finalidades: la inhibición de la 5-lipooxigenasa, bloquear la formación de leucotrienos y antagonizar al receptor de cisteinil-leucotrieno 1. Se clasifican en dos grupos con base en su mecanismo de acción: a) los inhibidores de la 5-lipooxigenasa: zileuton (no existe en México), b) los antagonistas del receptor Cys LT1: zafirlukast, montelukast y pranlukast (sólo existe en México el montelukast). Este grupo de medicamentos inhiben el proceso de remodelación de la vía aérea al disminuir la infiltración eosinofílica al pulmón, así como la degranulación de los mismos, disminuyen la liberación de citosinas relacionadas con una respuesta Th2, impiden la hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco, hiperplasia de células musculares de la vía aérea, el depósito de colágeno y la fibrosis.^{28,29,30,31,32}

Los cisteinil leucotrienos LTC4, LTD4 y LTE4 ejercen sus acciones biológicas al activar el receptor de cisteinil leucotrienos de alta afinidad tipo 1 (CysLT1), desempeñan un papel en la patogénesis del asma, ya que producen broncoconstricción, aumento de la secreción mucosa, de la permeabilidad vascular y de la infiltración de células inflamatorias en las vías aéreas. También están involucrados en otras enfermedades alérgicas incluyendo la rinitis y dermatitis atópica.^{33,34,35}

El montelukast es el único fármaco que existe en México, es antagonista competitivo del receptor 1 de cisteinil leucotrienos que se localiza en músculo liso, leucocitos, linfocitos T, eosinófilos y monocitos de las vías respiratorias. Tiene dos ventajas: se puede administrar a niños desde los 6 meses de edad y se presenta en comprimidos masticables y granulado. Está indicado en profilaxis y tratamiento crónico del asma,

como fármaco adyuvante, pero no es eficaz en episodios agudos de broncoconstricción. También está indicado en pacientes con asma inducida por ejercicio (no debe usarse como monoterapia), en todos los niveles de asma crónica, aún en asma con alergia a la aspirina y en rinitis y conjuntivitis estacionales. Se utiliza en dosis de 4 mg en niños de 6 meses a 4 años, 5 mg de 4 a 12 años y de 10 mg en niños mayores de 12 años y en adultos en forma de monodosis, ya sea en la mañana o en la noche.^{36,37,38}

Farmacocinética: se administra por vía oral con una biodisponibilidad de 64%. Alcanza su concentración máxima en plasma a las 2 horas y el 99% se une a proteínas plasmáticas, es metabolizado a nivel hepático en el citocromo P450 3A4 y 2C9. Su vida media de 5.5 horas y su efecto se mantiene por 22-24 horas. Su vía de excreción es biliar en un 86% y un 2% urinario.^{21,23,39}

Farmacodinamia: montelukast se une con gran afinidad y selectividad a los receptores de Cys LT1 e inhibe la acción fisiológica de los leucotrienos LTC4, LTD4 y LTE4, inhibe la infiltración eosinofílica, disminuye la hiperplasia de músculo liso y reduce la respuesta inmune de linfocitos Th2.^{21,23,40,41}

Efectos adversos: los más frecuentes son alteraciones digestivas, cefalea, dolor abdominal, nerviosismo e insomnio. En raras ocasiones hay elevación de enzimas hepáticas y muy esporádica es la presentación del síndrome de Churg-Strauss, que es una vasculitis eosinofílica grave que afecta arterias y venas pequeñas de los pulmones, corazón, riñones, páncreas, bazo y piel, que llega a observarse cuando se retiran esteroides que eran administrados en forma conjunta con el montelukast.^{21,23,42}

RESULTADOS

Se revisaron 32 artículos que cumplían los criterios de inclusión, y lo primero que se encontró fue una predominancia de la rinitis alérgica con el 19.6%, seguida de la dermatitis atópica con el 18.7%, la conjuntivitis alérgica con el 17.9%, y por último el asma con el 14.9%, muchos de estos cuadros presentes en el mismo paciente. La etapa de vida predominante fue la pediátrica. La asociación asma y rinitis se presentó del 75 al 90% de los pacientes, además la intensidad de la rinitis se relacionó con la gravedad del asma.^{43,44,45}

En todos los estudios, el uso de montelukast demostró la mejora en los síntomas de asma, rinitis y dermatitis, y en todos los estudios se recomienda la administración simultánea con aerosoles controlados del problema en el caso del asma, con esteroides de aplicación nasal en el caso de la rinitis y con anti-histamínicos orales en el caso de la dermatitis más

los cuidados habituales de la piel de estos pacientes.^{46,47,48}

En ningún caso se presentó el síndrome de Churg-Strauss, ni existió la necesidad de suspender el medicamento por elevación de transaminasas o alteraciones digestivas severas.⁴⁹

DISCUSIÓN

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en el mundo, puede afectar a cualquier ser humano independientemente de la raza, edad o sexo. Si a esto se le suma la rinitis alérgica y la dermatitis atópica, se tiene un número que supera en mucho lo que se considera un problema de salud pública (>3% de la población). A pesar de un creciente conocimiento de la enfermedad, aún se carece de un recurso terapéutico que permita la curación de los enfermos, sin embargo, si el paciente sigue el manejo indicado y las recomendaciones a su estilo de vida es posible un control adecuado en más del 95% de los casos.⁵⁰

A pesar del manejo no farmacológico, se debe prescribir el tratamiento farmacológico necesario para controlar los síntomas agudos de tos y sibilancias durante las exacerbaciones (rescate) y el tratamiento cotidiano para mantener el control (mantenimiento), aunado al manejo de los síntomas (tratamiento aliviador). Los glucocorticoides inhalados constituyen el tratamiento más efectivo de mantenimiento para el asma persistente, tanto para controlar los síntomas diarios como para disminuir el riesgo de exacerbaciones.⁵¹ Sin embargo, la preferencia de los pacientes por la vía oral aún en la edad pediátrica ha forzado un mayor de investigaciones respecto a los inhibidores de receptores de leucotrienos y se ha demostrado su gran utilidad en la asociación rinitis alérgica y asma, en todos los pacientes que tienen dificultades con la técnica de inhalación y en los que fácilmente presentan efectos adversos a los esteroides inhalados.⁵²

El total de los artículos revisados demostraron que los antileucotrienos son eficaces desde la etapa de asma leve, que disminuyen los síntomas, que reducen el número de exacerbaciones y facilitan la reducción de los esteroides inhalados, así como las veces que se requiere tratamiento aliviador de los síntomas, han sido especialmente útiles en pacientes con intolerancia a los AINES (anti-inflamatorios no esteroideos) y en general los efectos adversos son poco frecuentes como la cefalea, el dolor abdominal, las náuseas, el vómito y la diarrea, y aún más raros los niveles elevados de transaminasas o la presencia de erupción en piel y pirexia.⁵³

Es de llamar la atención que el mayor número de artículos se registró en el 2013 con 14 y el menor en

el 2017 con sólo 3 artículos, lo que se podría explicar por qué a nivel internacional, las guías de manejo como GINA (Global Initiative for Asthma) con sus actualizaciones anuales y la revisión permanente de los artículos publicados, ha disminuido un poco el interés en la investigación clínica y lo ha enfocado más en la investigación básica.

CONCLUSIONES

Los antileucotrienos son fármacos con un amplio perfil de seguridad y efectividad aprobados en todos los consensos y guías de manejo internacionales como tratamiento adicional en casos de etiología alérgica, principalmente asma y rinitis alérgica. En las revisiones de los últimos años se amplía su uso a dermatitis atópica y a urticaria crónica.

Es importante hacer énfasis en el manejo individualizado del paciente y en el apego del mismo al tratamiento para obtener el mejor control de su padecimiento. Y recordar que no hay cura en los problemas alérgicos, sólo modificación en su historia natural con el uso de la inmunoterapia.

El uso de antileucotrienos como montelukast está justificado en todas las etapas del asma persistente y en la asociación rinitis alérgica y asma, así como en problemas alérgicos de la piel. Probablemente nuevas investigaciones den lugar a su empleo en otras enfermedades.

Financiamiento:

No existió financiamiento para la realización del proyecto.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Sacre-Hazouri JA. Antagonistas de leucotrienos en el tratamiento de la rinitis alérgica y enfermedades concomitantes. *Rev Alerg Mex.* 2008; 55(4): 164-175.
2. Vázquez-García RE, Huerta-López J, Pedroza-Meléndez A. Antileucotrienos, revisión de la literatura. *Alergia, asma e inmunología pediátricas.* 2015; 14(2): 56-60.
3. Small P, Kim H. Allergic rinitis. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology.* 2011; 7: 1-8.
4. Torres-Fermán IA, Vázquez-Nava F, Calafell-Ceballos RA y cols. Prevalencia de asma en adolescentes. Relación con el sexo y el tabaquismo activo. *Rev Alerg Mex.* 2010; 57(5): 146-152.
5. Wang K, Surinder S, Taylos K y cols. Montelukast for postinfectious cough in adults: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Respir Med.* 2014; 2: 35-43.

6. Mendoza-Amatller A, Gorena-Antezana S. Antileucotrienos y asma. *Revista Sociedad Boliviana de Pediatría*. 2007; 46: 113.
7. Mella-Sousa M, Zamora NP, Mella LM y cols. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación. *Rev S And Traum y Ort*. 2012; 29(1 y 2): 59-72.
8. Muller WA. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Laboratory Investigation*. 2002; 82: 521-525.
9. Repka-Ramírez MS, Baraniuk JN. Histamine in health and disease. *Clinical Allergy and Immunology*. 2002; 17: 1-4.
10. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitive reactions and inflammation. *Science*. 2003; 220: 568-575.
11. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ y cols. Principios de farmacología, bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico. 4ª ed. Barcelona: Wolter Kluwer; 2017.
12. Brunton L, Parker K, Blumenthal D y cols. Goodman and Gillman. Manual de farmacología y terapéutica. 3ª ed. Mc Graw Hill. México; 2016.
13. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang y Dale. Farmacología. 8ª ed. Elsevier: Barcelona; 2017.
14. Clark MA, Frinkel R, Rey JA, Whalen K. Farmacología. 7ª ed. Barcelona: Lippincott and Wilkins; 2014.
15. Flores J, Amijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 7ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
16. Hitner H, Nagle B. Introducción a la farmacología. 5ª ed. México: Mc Graw Hill; 2014.
17. Rodríguez-Palomares C, Rodríguez-Palomares A. Farmacología Clínica. 2ª ed. México: McGraw Hill; 2010.
18. Vinay K, Abul KA, Nelson F, Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012.
19. Lentsch AB, Ward PA. Regulation of inflammatory vascular damage. *J Pathol*. 2011; 3(2): 343-345.
20. Underhill DM, Osinsky A. Phagocytosis of microbes: complexity in action. *Ann Rev Immunol*. 2009; 20: 285-287.
21. Katzung B, Trevor A. Farmacología Básica y Clínica. 13ª ed. México: McGraw Hill; 2016.
22. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL y cols. Harison Principios de Medicina Interna. 20ª ed. México: Mc Graw Hill; 2017.
23. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC y cols. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 19ª Ed. México; Médica Panamericana; 2018.
24. Whalen K. Farmacología. 6ª ed. España: Wolters Kluwer; 2016.
25. Rodríguez CR. Guía de Farmacología y Terapéutica. México: Elsevier; 2014.
26. Yassin G. Lo esencial en farmacología. 3ª ed. España: Elsevier; 2011.
27. Rosenfeld G, Loose D. Farmacología. 6ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2014.
28. Serrano C, Valero A, Picado C. Rinitis y asma: una vía respiratoria, una enfermedad. *Archivos de bronconeumología*. 2009; 41(10): 569-578.
29. Solomon CG, Mild Asthma. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 369: 549-557.
30. George H, Phiteos M, Beth E y cols. Role of Leukotriene Receptor Antagonist in the Treatment of Exercise- Induced Bronchoconstriction: A review. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2009; 1: 60-63.
31. Quezada-Pérez E, Guido-Bayardo LR, Marín-Larriain P y cols. Asma en el paciente geriátrico: de lo inmunológico a lo clínico. *Rev Alerg Mex*. 2013; 60: 69-77.
32. Blandao-Gobato N, Castro-Rivas F, Napolitano-Fumagalli S. Antileukotriene Reverts the Early Effects of Inflammatory Response of Distal Parenchyma in Experimental Chronic Allergic Inflammation. *Bio Med Research International*. 2013; 1: 1-7.
33. Rico-Rosillo G, Vega-Robledo G, Silva-García R y cols. Epigenética, medio ambiente y asma. *Rev Alerg Mex*. 2014; 61: 99-109.
34. GEMA. Guía Española del manejo del asma. España: Elsevier, 2009; 45: 2-35
35. GINA (Global Initiative for Asthma). National Heart, Lung, and Blood Institute. Global strategy for Asthma management and prevention. *NHLBI/WHO* 2017:1-113.
36. Larenas-Linnemann D. Tratamiento del Asma. *Rev Neumol y Cir Tor*. 2009; 68(2): 149-160.
37. Aquino-Perez D, Peña-Cárdenas D, Trujillo-García J y cols. Evaluación del conocimiento del uso de inhaladores de dosis medida en padres de asmáticos escolares. *Rev Alerg Mex*. 2013; 60: 51-57.
38. Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant Asthma: targeting the right patient. *Lancet Respir Med*. 2015; 1: 639-652.
39. Gayo R, Fernández A. Fundamentos de Farmacología Básica y Clínica. Buenos Aires: Ed. Panamericana; 2017.
40. Somoza G, Cano P, Guerra S. Farmacología. Casos Clínicos. España: Panamericana; 2012.
41. Mendoza-Patiño N. Farmacología médica. México: Panamericana; 2008.
42. Boulet LF, O'Byrne PM. Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. *New Eng J. Med*. 2015; 372: 641-648.
43. Price D, Stanley D, Shepstone L. Leukotriene Antagonists as First-Line or Add-on-Asthma-Controller Therapy. *New Eng J Med*. 2011; 364: 1695-1707.
44. Azparren-Andía A. Lugar de los antileucotrienos en la terapéutica infantil. *Boletín de Información farmacoterapéutica de Navarra*. 2009; 17: 1-12.
45. Ramírez-Heredia J, O'Farril-Romanillos P, Guidos-Fogelbach G y cols. Sensibilización a ácaros intradomiciliarios y de almacenamiento en adultos alérgicos del sur de la Cd de México. *Rev Alerg Mex*. 2013; 60: 31-37.

46. Tlachi-Corona L, Caballero-López C, López-García A. Correlación entre la magnitud de la reactividad cutánea por punción y las concentraciones de la IgE séricas a pólenes en pacientes con alergia respiratoria. *Rev Alerg Mex.* 2014; 61: 3-8.
47. Del Valle-Acosta C, Rodríguez C, Menso-De Ezcurra y cols. Número de células TCD4, CD5, CD127 (Treg) en pacientes con rinitis alérgica con y sin inmunoterapia. *Rev Alerg Mex.* 2011; 5(4): 192-199.
48. Baena-Cagnani C, Sánchez-Borges M, Zernotti M, ARIA (Rinitis Alérgica y su impacto en asma). Logros en 10 años y necesidades futuras en América Latina. *Rev Alerg Mex.* 2013; 60: 184-192.
49. Tran N, Vickery J, Blaiss MS. Management of Rhinitis: Allergic and NonAllergic. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2011; 3: 148-156.
50. Acuña-Izcaray A, Sánchez-Angarita E, Plaza V y cols. Quality assessment of asthma clinical practice guidelines: a systematic appraisal. *Chest.* 2013; 144(2): 390-397.
51. James D, Lyttle M. British guideline on the management of asthma: SIGN clinical guideline 141. *Arch Dis Child Educ Pract.* 2016; 101(6): 319-322.
52. Guía mexicana del asma. 2017. [Consultado el 23 de octubre de 2018]. Disponible en <http://revistaalergia.mx/images/pdf/ram2017-guima.pdf>.
53. NAEPPP-EP32017. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and mangement of asthma. Bethesda. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. 2017; 16-58.