

Montelukast en menores de 5 años con sibilancias recurrentes: ¿cuáles son sus beneficios?

Montelukast in children under 5 years old with recurrent wheezing: what are its benefits?

Federico Grarafoni¹, Valentina Catencio², Héctor Telechea³, Gustavo Giachetto⁴

Resumen

Introducción: las sibilancias son frecuentes en la infancia. El uso de montelukast ha aumentado en los últimos años para el tratamiento de las sibilancias recurrentes. El objetivo de la presente revisión fue analizar la eficacia de montelukast en el tratamiento de las sibilancias recurrentes en menores de 5 años.

Metodología: se realizó una búsqueda en PubMed con las siguientes palabras Mesh: "montelukast", "wheezing", "respiratory sound" y "preschool". Se incluyeron estudios entre 2000-2016. La búsqueda fue limitada a ensayos clínicos controlados (ECC) y revisiones sistemáticas realizadas en menores de 5 años.

Resultados: se encontraron 5 ECC que cumplieron con los criterios de inclusión. Las variables primarias de los estudios fueron variadas: número de exacerbaciones, ausencia de síntomas diurnos y

nocturnos, uso de $\beta 2$ agonistas, uso de glucocorticoides sistémicos, necesidad de uso de servicio de emergencia y de hospitalización. Los resultados fueron dispares entre los estudios. Las diferencias en necesidad de consulta en emergencia (0,19 vs 0,28 eventos/año) y en la necesidad de hospitalización (0,07 vs 0,13 eventos/año). En otro de los ECC montelukast disminuyó la necesidad del uso de $\beta 2$ y glucocorticoides sistémicos.

Conclusiones: del análisis realizado se desprende que montelukast no ha demostrado beneficios sobre variables de impacto clínico tales como la necesidad de hospitalización. Es necesario interpretar con precaución las recomendaciones provenientes de las guías clínicas.

Palabras clave: MONTELUKAST
RUIDOS RESPIRATORIOS
PREESCOLAR

1. Ayudante. Dpto. Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Asistente Dpto. Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UDELAR. Pediatra. Comité Farmacología SUP.

3. Prof. Adj. Dpto. Farmacología y Terapéutica. Prof. Adj. UCIN. Facultad de Medicina. UDELAR. Comité Farmacología SUP.

4. Prof. Dr. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR. Comité Farmacología SUP.

Depto. Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Fecha recibido: 3 de febrero de 2017.

Fecha aprobado: 30 de abril de 2017.

Summary

Introduction: recurrent wheezing is frequent in children. The use of Montelukast has increased in the last years to treat recurrent wheezing. The study aims to analyze Montelukast's efficacy in children younger than 5 years old with recurrent wheezing.

Method: a PubMed search was conducted using the following Mesh words: "Montelukast", "wheezing", "respiratory sound" and "preschool", for the period between 2000 and 2016. Clinical trials and systematic reviews in children younger than 5 years old, were considered for the study.

Results: five clinical trials met the inclusion criteria. The main outcomes of these trials were extremely variable (number of exacerbations, free symptoms, period of use of β_2 agonists, use of corticosteroids, rate of hospitalization, and visit to the emergency department). Results were different between the analyzed trials. Montelukast was not better than placebo to reduce the number of visits to the emergency department (0.19 vs 0.28 events/year) and the hospitalization rate (0.07 vs 0.13 events/year). In another trial, Montelukast reduced the use of β_2 agonists and corticosteroids.

Conclusions: the study showed no effects of montelukast on reducing the incidence of recurrent wheezing in children younger than 5 years old.

Key words: MONTELUKAST
RESPIRATORY SOUNDS
CHILD, PRESCHOOL

Introducción

Las sibilancias son frecuentes en lactantes y niños pequeños, debido en parte a las características anatómo-fisiológicas de su vía aérea (pequeño calibre, distensibilidad pulmonar disminuida, distensibilidad torácica elevada). Se estima que 1/3 de los niños presentan sibilancias recurrentes en los primeros 5 años de vida. Se han descrito tres categorías de sibilancias: *sibilancias tempranas transitorias*, asociadas a prematurez y humo de tabaco en ambiente familiar; *sibilancias de inicio temprano*, asociadas a episodios de infección viral sin evidencia de historia familiar de asma o de atopias; y *sibilancias de aparición tardía/asma*; estos se caracterizan

por tener asma, a menudo persiste en la infancia y aun en la vida adulta⁽¹⁾.

Una revisión realizada en el año 2013 clasifica a las sibilancias recurrentes como sibilancias episódicas virales y sibilancias por múltiples desencadenantes estableciendo como propuesta terapéutica montelukast y corticoides inhalados, respectivamente⁽²⁾.

Los factores inmunológicos y moleculares contribuyen a la mayor propensión del preescolar a presentar sibilancias. Estos presentan mayor número de linfocitos y neutrófilos, así como mayores niveles de histamina, leucotrienos (LT) e interleuquinas en el líquido del lavado broncoalveolar⁽³⁾. Los LT son productos de síntesis de la enzima lipooxigenasa 5 (5-LOX) derivados del ácido araquidónico. Su metabolito intermediario es el leucotrieno A4 (LTA4), a partir del cual se sintetizan LTC4, LTD4, LTE4 (denominados cisteinil leucotrienos, (Cys-LT)) y el LTB4. De éstos, el LTD4 es el que cuenta con mayor actividad biológica, la cual resulta de interactuar con los receptores de cisteinil leucotrienos (cysLT) de tipo 1 y 2. Los LT median sus efectos a partir del receptor tipo 1. El mismo se encuentra en mayor número en las células del músculo liso bronquial e inflamatorias del parénquima pulmonar. La activación de los receptores de LT disminuye la actividad ciliar, aumenta la secreción de moco, la permeabilidad vascular, la eosinofilia y la proliferación de células de músculo liso. Su potencia broncoconstrictora es 100 a 1000 mayor que la histamina^(3,4). Los Cys-LT están implicados también en la reacción inflamatoria desencadenada por el virus respiratorio sincitial (VRS) en la bronquiolitis aguda del lactante^(5,6).

En los últimos años se ha observado un mayor uso de antagonistas del receptor de leucotrienos (montelukast) en niños menores de 5 años para el manejo de las sibilancias recurrentes. Por esta razón creemos conveniente analizar la evidencia disponible y evaluar la eficacia de los mismos en esta población pediátrica.

Los antileucotrienos son un grupo de fármacos que se caracterizan por antagonizar el receptor Cys-LT tipo 1 o inhibir la síntesis de los mismos (inhibición del enzima 5-LOX). Entre estos se encuentran montelukast, zafirlukast y zileutón, respectivamente^(5,6).

Montelukast es un antagonista selectivo con alta afinidad por los receptores cysLT tipo 1 inhibiendo las acciones fisiológicas desencadenadas por el LTD4. Es capaz de inhibir la broncoconstricción inducida por LTD4 inhalado a dosis de 5mg, observándose este efecto luego de 2 horas de la administración. Disminuye la broncoconstricción de la fase temprana y tardía debida al contacto con antígenos y el número de eosinófilos en la vía aérea y en sangre^(5,6).

Las principales indicaciones para el uso de montelukast son:

- Tratamiento crónico y profilaxis del asma en adultos y niños a partir del año de edad.
- Prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio en mayores de 15 años.
- Tratamiento de la rinitis alérgica en adultos y niños a partir de los 2 años de edad, y en la rinitis perenne en adultos y niños desde los 6 meses de edad⁽⁷⁾.

Según la guía de práctica clínica Global Initiative For Asthma (GINA) 2016 en mayores de 6 años, en el paso 2 de la estrategia terapéutica (baja dosis de corticoides inhalados y β_2 agonistas a demanda) se considera el uso de antileucotrienos cuando se cuenta con un control óptimo de la enfermedad, con el objetivo de disminuir las dosis de corticoides. La misma apreciación se realiza para los niños menores de 5 años tratados bajo las mismas especificaciones⁽⁸⁾.

Farmacocinética

Montelukast se absorbe rápidamente tras su administración vía oral. Su biodisponibilidad oral es del 73% y disminuye con los alimentos. Se une en un 90% a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza ampliamente por la familia de los citocromos a nivel hepático (CYP450, 3A4, 2A6 y 2C9). Su excreción es biliar. Su vida media de eliminación es de 3-5 horas, con una cinética de eliminación lineal. En la insuficiencia hepática la vida media aumenta^(5,7).

Perfil de seguridad

En paciente de 2 a 5 años de edad los efectos adversos son poco frecuentes, a pesar de ellos los más reportados son dolor abdominal y diarrea⁽⁷⁾.

Otros de los efectos adversos reportados en menor frecuencia fueron desórdenes inmunológicos dados por reacciones de hipersensibilidad como; anafilaxia, infiltración eosinofílica hepática y vasculitis autoinmune (síndrome Churg-Strauss). Con muy baja frecuencia se llega a producir aumento enzimas hepáticas, colestasis e injuria hepatocelular con patrón mixto⁽⁹⁾.

Objetivo

Analizar la evidencia disponible sobre la eficacia de montelukast en el tratamiento de las sibilancias recurrentes en preescolares menores de 5 años.

Para el mismo hemos de tener en cuenta que las sibilancias son un problema frecuente en niños menores de 5 años y que dicha población es muy heterogénea, por lo que presentan diferentes perfiles evolutivos. Por lo tanto amerita un abordaje integral con la identificación de factores ambientales.

De este modo: ¿Cuál es el rol de los antileucotrienos en esta “patología”?

¿Cuál o cuáles son los beneficios clínicos de los mismos?

¿Modifican la evolución de la sibilancias y/o enfermedad?

Búsqueda

Se realizó una búsqueda en Pubmed utilizando como palabras clave: “montelukast”, “wheezing” - “respiratory sound” y “preschool”. El período establecido fue 10 años (2000-2016).

La búsqueda se limitó por edad dirigida a ensayos clínicos controlados (ECC) y revisiones sistemáticas.

Resultados

Se encontraron ocho ECC, de éstos cinco cumplían con los criterios establecidos. El resto incluía niños de mayor edad a pesar de la especificaciones, por ese motivo no se tomaron en cuenta.

En éstos, los grupos fueron randomizados a recibir montelukast versus placebo, tanto en monoterapia como asociado a la terapéutica empleada habitualmente. En su mayoría para este rango etario se ha empleado montelukast 4 mg vía oral. En la tabla 1 se resumen los principales resultados de los ECC. En la misma se especifica las variables estudiadas, los criterios de inclusión, dosis de montelukast y la duración del estudio.

En el metaanálisis realizado por Peng y colaboradores se incluyeron cuatro ECC, en los que participaron niños de hasta 2 años, con antecedentes de bronquiolitis aguda (primer o segundo episodio). En estos se evaluó el rol de montelukast versus placebo en la prevención de las sibilancias posbronquiolitis. En el mismo participaron 1.160 niños y no se encontraron beneficios con el uso de montelukast respecto a la prevención de las sibilancias posbronquiolitis⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

Discusión

La evidencia encontrada en la población de estudio fue limitada y contradictoria. Algunos estudios mostraron disminución de síntomas como tos diurna o nocturna, sibilancias y dificultad respiratoria pero estos hallazgos se contraponen a otros estudios que no encontraron diferencias significativas al comparar con placebo. Lo mismo ocurrió cuando se compararon número de exacerbaciones, observándose resultados disímiles en los distintos estudios. Además, la mayoría de los ECC analizados utilizan variables indirectas o subrogadas como tos diurna o nocturna, o distintos scores sintomáticos, siendo difícil homogeneizar la población estudiada y a

Tabla 1. Resultados de los ECC analizados.

Autor	Variable (s) primaria (s)	Criterios de inclusión	Dosis comparativa	Duración del estudio	Resultados obtenidos	Significación estadística
Bisgaard H et al ⁽¹⁰⁾	Nºexacerbaciones (síntomas diurnos por más de 3 días, uso β_2 dos veces al día, GC orales o inhalados)	2-5 a, historia de sibilancias, tos, dificultad respiratoria, intermitente, al menos 3 meses previos al inicio del estudio.	M 4 mg (n=278) vs P (n=271)	12 meses	↓ Nº exacerbaciones 1,60/año M vs 1,74/año P. GC utilizados: 1,19/año M vs 1,74/año P. GCI: 0,66/año M vs. 1,11/año P.	p<0,001 p<0,024 p<0,027
Knorr B et al ⁽¹¹⁾	Ausencia síntomas diurnos y nocturnos. Uso β_2 Nºexacerbaciones	2 - 5 a, con al menos 3 episodios de sibilancias, tos o dificultad respiratoria al menos un año previo al ingreso del estudio.	M 4 mg (n=461) vs P (n=228)	12 semanas	Días de β_2 , 49% M vs 55% P Necesidad GC 19% M vs 28% P. Nº exacerbaciones NS	p=0,001 p=0,008 NS
Davies G et al ⁽¹²⁾	Uso de GC. Consulta a emergencia. Hospitalización.	Niños: 2- 5 a.	Medicación habitual + M(n=274) vs P (n=91). Sin medicación habitual, M (n=274) vs P (n=137).	3 meses	1,41 vs 1,59 eventos/año 0,19 vs 0,28 eventos año 0,07 vs 0,13 eventos/año 1,10 vs 0,99 eventos/año 0,19 vs 0,39 eventos año 0,05 vs 0,05 eventos año	NS NS NS NS NS
Bisgaard H et al ⁽¹³⁾	24 h sin síntomas por 4 semanas.	Niños de 3 m a 3 a, hospitalizados por BQ moderada-severa.	M 5 mg (n=65) vs P (n=65)	28 días	Días sin síntomas M 6 vs P 1 días. 22% más días libres de síntomas para el grupo M.	p=0,015
Bisgaard H et al ⁽⁶⁾	Días libres de síntomas (al menos un día sin tos diurna, tos nocturna, sibilancias y dificultad respiratoria)	Niños de 3 a 24 m, que requerían internación por BQ, siendo esta su primer o segundo episodio.	M 4 mg (n=327) vs M 8 mg (n=324) vs P (n=328). M 4 mg (n=315) vs M 8 mg(n=319) vs P (n=318)	4 semanas 20 semanas	38,6 días 38,5 días 37,0 días. 60,8 días, 60,7 días 58,2 días.	 NS NS

a: años; BQ: bronquiolitis; GC: glucocorticoides; GCI: glucocorticoides inhalatorios; h: horas; m: meses; M: montelukast; NS: no significativo; P: placebo

su vez concluir si realmente presentan un beneficio clínico objetivable.

Cabe destacar que entre los ECC analizados se citan algunos de los que han sido considerados en la elaboración de la GPC GINA. Particularmente GINA 2016 establece que en niños menores de 5 años aconseja en el paso número 2, el uso de montelukast en niños con sintomatología persistente, ya que reduce moderadamente los síntomas y

el uso de GC orales. En este caso cita el trabajo de Bisgaard y colaboradores que como se analizó utiliza variables subrogadas para evaluar la efectividad terapéutica con las ventajas y desventajas ya analizadas que estas conllevan. En el caso específico del tratamiento con GC, montelukast ha demostrado disminuir su uso en comparación con el placebo en el tratamiento crónico, pero no en el manejo de las exacerbaciones agudas⁽¹⁰⁾.

Las variables blandas están sujetas a la variabilidad de percepción e interpretación, por lo que al momento de interpretar el resultado de las mismas hay quienes proponen realizarse las siguientes interrogantes: ¿el “empeoramiento” indicado por una variable subrogada, es indicador de aumento de riesgo de morbimortalidad?; ¿la “mejoría” percibida con una variable subrogada conduce a menor morbimortalidad?; ¿los beneficios obtenidos con variables subrogadas superan los daños?, y por último ¿son útiles las variables subrogadas en la predicción de riesgo?⁽¹⁵⁾.

De este modo el valor de una variable subrogada dependerá de la medida en que sea buena predictora de la variable final⁽¹⁶⁾.

Conclusiones

Contamos actualmente con evidencia contradictoria sobre uso de montelukast para el tratamiento de sibilancias en niños menores de 5 años. Los diseños experimentales son varios, no conciben con la situación clínica de la mayoría de los pacientes a los que se aplicaría y las variables empleadas hacen cuestionables los resultados obtenidos. Por lo tanto no podemos en este momento aún fomentar ni recomendar el uso de montelukast con el objetivo de modificar la evolución de las sibilancias recurrentes en menores de 5 años.

Es necesario reflexionar sobre el alcance y las limitaciones de las GPC. Particularmente en este caso se propone el uso de un fármaco utilizando como evidencia un solo ECC el cual emplea variables del tipo subrogadas. Estos hechos ponen en evidencia que las GPC son justamente guías y no una pauta terapéutica, que no siempre utilizan la mejor evidencia sino la disponible, las que a su vez pueden estar influenciadas por la industria farmacéutica.

Es importante seguir trabajando en el abordaje terapéutico de las sibilancias recurrentes en lactantes y preescolares, utilizando para ello evidencia obtenida a partir de variables duras de mayor relevancia clínica que permitan determinar el impacto de montelukast sobre las sibilancias en esta población pediátrica.

Referencias bibliográficas

1. **Sociedad Uruguaya de Pediatría. Comité de Neumología.** Pautas de asma en pediatría. Montevideo: SUP, 2011. Disponible en: <http://www.sup.org.uy/web2/wp-content/uploads/2016/07/Pautas-de-asma-en-pediatría.pdf>. [Consulta: 23 junio 2016].
2. **Brand P, Caudri D, Eber E, Gaillard E, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al.** Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014; 43(4):1172-7.
3. **Montella S, Maglione M, De Stefano S, Manna A, Di Giorgio A, Santamaria F.** Update on leukotriene receptor antagonists in preschool children wheezing disorders. *Ital J Pediatr* 2012; 38:29.
4. **Esplugues J, Barrachina MD.** Mediadores celulares II. En: Flórez J. *Farmacología humana*. 6 ed. Barcelona: Elsevier-Masson, 2014:322-35.
5. **Hurlé MA.** Fármacos antiasmáticos y broncodilatadores. En: Flórez J. *Farmacología humana*. 6 ed. Barcelona: Elsevier-Masson, 2014:665-78.
6. **Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP, et al.** Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(8):854-60.
7. **Merck Research Laboratories.** Singulair®: montelukast sodium. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, 2009. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020829s051_020830s052_021409s0281bl.pdf. [Consulta: 22 junio 2016].
8. **Global Initiative for Asthma.** 2017 GINA report, global strategy for asthma management and prevention. Disponible en: <http://ginasthma.org/gina-reports/>. [Consulta: 22 junio 2016].
9. **Calapai G, Casciaro M, Miroddi M, Calapai F, Navarra M, Gangemi S.** Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology* 2014; 94(1-2):60-70.
10. **Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston S, Gilles L, Menten J, et al.** Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4):315-22.
11. **Knorr B, Franchi L, Bisgaard H, Vermeulen J, LeSouef P, Santanello N, et al.** Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108(3):E48.
12. **Davies G, Dasbach E, Santanello N, Knorr B, Bratton D.** The effect of montelukast versus usual care on health care resource utilization in children aged 2 to 5 years with asthma. *Clin Ther* 2004; 26(11):1895-904.
13. **Bisgaard H; Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus.** A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(3):379-83.
14. **Peng W, Chen X, Yang X, Liu E.** Systematic review of montelukast's efficacy for preventing post-bronchiolitis wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25(2):143-50.
15. **Canada. Therapeutics Initiative. The University of British Columbia. Department of Anesthesiology, Pharmacology and Therapeutics.** The limitations and potential hazards of using surrogate markers. *Ther Lett* 2014. Disponible en: <http://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2015/02/92.pdf>. [Consulta: 22 agosto 2016].
16. **Esukadi. Gobierno Vasco. Departamento de Salud.** Interpretando la literatura médica: ¿qué necesito saber? *Infac* 2006; 14(7):1-4. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/ad-juntos/infac_v14_n7.pdf. [Consulta: 22 agosto 2016].

Correspondencia: Dr. Hector Telechea.
Correo electrónico: hmteleo@gmail.com