

resumen ■

Objetivo. Revisar la indicación y el lugar de los antileucotrienos en la terapéutica infantil. **Material y métodos.** Se realizó una búsqueda en MEDLINE de estudios observacionales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas que evaluaran el papel de los antileucotrienos en el manejo del asma en niños. También se consultaron las últimas guías de práctica clínica sobre el manejo del asma, la Cochrane Library, documentos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) sobre indicaciones y las recomendaciones de la FDA en materia de seguridad. **Resultados y conclusiones.** La única indicación de los fármacos antileucotrienos es el tratamiento del asma. En el asma persistente, los ensayos controlados y aleatorizados han mostrado que los antileucotrienos son más eficaces que placebo pero menos que los corticoides inhalados. En el asma inducida por el ejercicio, los antileucotrienos resultan ser una alternativa a los agonistas beta 2 de acción corta. La prescripción de estos fármacos ha sobrepasado el lugar que les correspondería según la evidencia actual de sus beneficios terapéuticos. Esto se debe quizá a su facilidad de uso comparado con otros antiasmáticos. Son bien tolerados en la mayor parte de la población. Actualmente, la FDA está realizando un estudio sobre la seguridad del montelukast y su asociación con cambios en el comportamiento y pensamientos suicidas.

Lugar de los antileucotrienos en la terapéutica infantil

ANA AZPARREN ANDÍA

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. SNS-O

Introducción

Los antileucotrienos son fármacos utilizados en el tratamiento del asma, que llevan en el mercado más de 10 años. La prescripción de estos fármacos ha sobrepasado el lugar que les correspondería según la evidencia que actualmente se tiene de sus beneficios terapéuticos. Esto se debe quizá a su facilidad de uso comparado con otros antiinflamatorios. En el tratamiento del **asma persistente**, los ensayos controlados y aleatorizados han mostrado que los antileucotrienos son más eficaces que placebo pero menos que los corticoides inhalados (CI). En el **asma inducida por el ejercicio**, los antileucotrienos son más eficaces que placebo y una alternativa a los agonistas beta 2 de acción corta¹.

Los antileucotrienos son bien tolerados en la mayor parte de la población¹. Actualmente, la FDA está realizando un estudio sobre la seguridad del montelukast y su asociación con cambios en el comportamiento y pensamientos suicidas².

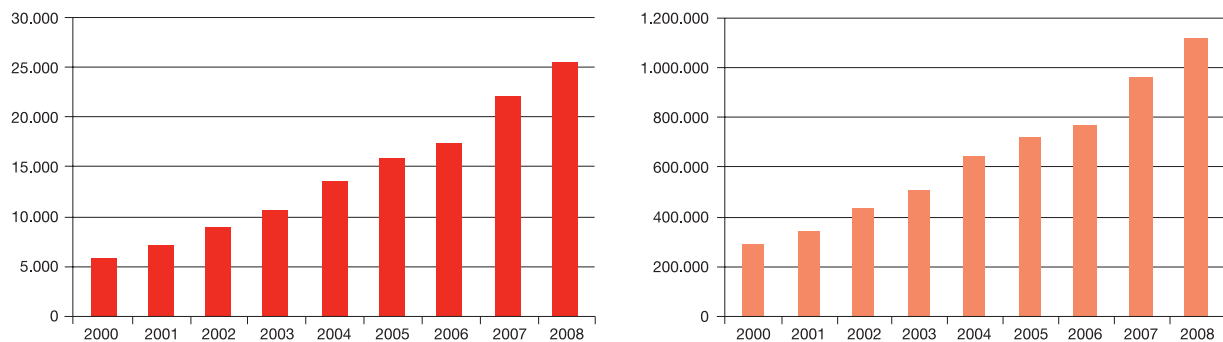
Los CI son actualmente la piedra angular del tratamiento del asma persistente en niños y en adul-

tos. Sin embargo, el riesgo potencial de efectos adversos ha llevado a buscar alternativas a los CI. Hace unos años aparecieron los antileucotrienos que mostraron ser eficaces en mejorar el control del asma.

Los leucotrienos son potentes inflamatorios liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Se unen a receptores específicos de las vías respiratorias produciendo broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos. Los antileucotrienos bloquean esta unión, actuando en un punto diferente a los corticoides, por lo que se esperaba que tuvieran beneficios terapéuticos adicionales. Sin embargo, diferentes estudios y revisiones sistemáticas han concluido que su eficacia es inferior a la de los CI, resultando una alternativa pobre a los CI^{1,3}.

En Navarra, la utilización de antileucotrienos ha aumentado mucho en los últimos años, suponiendo en el año 2008, un importe algo mayor del millón de euros.

Gráfico 1. Utilización de antileucotrienos en Navarra 2000-2008.



AÑO	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Envases	6.100	7.194	9.186	10.898	13.850	16.006	17.771	22.188	25.766
Importe	290.119	342.245	434.211	513.304	650.673	720.680	774.469	963.396	1.118.483

Antileucotrienos comercializados en España. Indicaciones

Actualmente, en España están comercializados dos antileucotrienos: montelukast y zafirlukast.

En septiembre del 2007, el laboratorio fabricante del montelukast presentó a la Agencia Europea del Medicamento una petición de arbitraje⁴, con el objeto de armonizar las divergencias que existían en las fichas técnicas de los distintos países con respecto, entre otras cuestiones, a las indicaciones autorizadas. Este arbitraje se refería a la dosis de 4 mg de montelukast. La Comisión Europea emitió una decisión en julio de 2008⁵.

Actualmente, las indicaciones aprobadas de los antileucotrienos comercializados en España son:

Montelukast 4 mg

Está indicado en el tratamiento del asma como **terapia adicional desde los 6 meses**, en pacientes con **asma persistente leve a moderada** no controlada suficientemente con corticoides inhalados y en quienes los agonistas beta 2 de acción corta “a demanda” proporcionan un control clínico insuficiente del asma.

También puede ser una **opción de tratamiento alternativa** a los corticoides inhalados a dosis bajas para **pacientes a partir de 2 años de edad** con **asma persistente leve**, que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que haya requerido el uso de corticoides orales, y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar los corticoides inhalados.

También está indicado en la profilaxis del asma cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio, **a partir de los 2 años**.

Montelukast se puede administrar en pacientes pediátricos desde los 6 meses de edad. La experiencia en el uso en pacientes pediátricos de 6 a 12 meses de edad es limitada. No se ha establecido la seguridad y la eficacia por debajo de los 6 meses de edad.

En el procedimiento de arbitraje, para justificar la indicación de **terapia combinada en niños de 6 meses a 2 años**, el laboratorio presentó datos de farmacocinética, de seguridad y la extrapolación a este grupo de edad de la eficacia demostrada en niños de más edad (2 a 5 años y 6 a 14 años). Se consideró que el efecto del montelukast sobre el asma fue modesto, pero constante en todo el

La indicación de los antileucotrienos es el tratamiento del asma.

espectro de variables y coherente con los resultados obtenidos en los estudios realizados con adultos y niños de más edad.

El *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) consideró que estos datos no eran muy sólidos y por ello, solicitó al laboratorio que en la ficha técnica del producto incluyera que:

Los datos de eficacia procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos de **6 meses a 2 años de edad** con asma persistente son limitados. Se debe evaluar la respuesta de los pacientes al tratamiento con montelukast después de 2 a 4 semanas. El tratamiento se debe suspender si no se observa respuesta.

En niños de 2 a 5 años, los datos aportados por el laboratorio no hicieron necesaria la inclusión en la ficha técnica de la advertencia anterior.

Para el uso de montelukast en monoterapia a partir de los 2 años, el CHMP consideró que esta indicación estaba suficientemente avalada por ensayos clínicos y estuvo de acuerdo en mantener la indicación.

En el caso del **asma inducida por el ejercicio**, resulta difícil evaluar la limitación de la actividad en niños muy pequeños (de menos de 2 años), por lo que el CHMP consideró que la indicación en este caso fuera para niños de 2 o más años.

Además, el CHMP sugirió al laboratorio que añadiera un párrafo en la ficha técnica:

En los pacientes de 2 a 5 años, la **broncoconstricción inducida por el ejercicio** puede ser la manifestación predominante del asma persistente que requiere el tratamiento con CI. Los pacientes deberán ser examinados al cabo de 2 a 4 semanas de tratamiento con montelukast. Si no se lograra una respuesta satisfactoria, habría que considerar la posibilidad de una terapia adicional o diferente.

Zafirlukast

Está indicado en la prevención y tratamiento crónico del asma como terapia adicional de manteni-

miento en aquellos pacientes asmáticos en los que los agonistas beta 2 de acción rápida “a demanda” no consiguen proporcionar un control adecuado de la enfermedad así como en pacientes con asma persistente leve o moderada que no puedan ser adecuadamente controlados con corticoides inhalados. No se ha evaluado en menores de 12 años.

En este boletín se revisará el lugar en la terapéutica del montelukast en pediatría, ya que es el antileucotrieno más utilizado y el único autorizado para su uso desde los 6 meses de edad.

Durante el año 2008 en Navarra se trataron 2.268 pacientes pediátricos (3% de los niños) con antileucotrienos, de los que el 68% tenían en la historia diagnóstica de asma (R-96).

Eficacia clínica del montelukast en pediatría

Comparado con placebo

El montelukast se ha comparado en niños frente a placebo en distintos ensayos doble ciego y aleatorizados. La gravedad del asma persistente era leve a moderada. Los resultados de estos ensayos han mostrado mejoras en múltiples parámetros: síntomas de asma durante el día (tos, sibilancias, dificultad para respirar y limitación de la actividad), síntomas durante la noche, porcentaje de días libres de síntomas de asma, porcentaje de días sin asma, necesidad de agonistas beta 2 o de corticoides orales, evaluaciones globales y niveles de eosinófilos en sangre periférica. La mejora del FEV1 desde la situación basal fue significativamente mayor con montelukast cuando se comparó con placebo⁶.

Otros ensayos que utilizaron variables como la hiperreactividad bronquial después de un test de metacolina o el nivel de óxido nítrico exhalado⁷ (marcador de la inflamación), también mostraron la eficacia significativamente mayor del montelukast frente a placebo. Algunos autores consideran que la información que aporta el óxido nítrico exhalado sobre el control evolutivo del asma es escasa y contradictoria, por lo que debería quedar limitada al campo de la investigación⁸.

Un estudio⁹ aleatorizó 689 pacientes de 2-5 años a montelukast y placebo, siendo el objetivo principal determinar el perfil de seguridad del montelukast. La conclusión de los autores fue que monte-

lukast es eficaz, generalmente bien tolerado y sin efectos adversos clínicamente importantes.

En el tratamiento del asma, los antileucotrienos han mostrado ser más eficaces que placebo, seguros y bien tolerados.

Comparado con corticoides inhalados

Varios ensayos han comparado el tratamiento con antileucotrienos frente a los CI en pacientes con asma persistente leve a moderada. La mayoría de las comparaciones se han hecho con montelukast y fluticasona. La conclusión general es que los CI son el tratamiento antiinflamatorio más eficaz y representan el fármaco de elección para el asma en cualquier grado. En general, la magnitud de los efectos antiinflamatorios de los antileucotrienos son menores que los que se obtienen con los corticoides¹⁰.

Un ensayo¹¹ comparó la budesonida en suspensión para inhalación con el montelukast en 394 niños de 2 a 8 años con asma leve o sibilancias recurrentes, durante 52 semanas. La variable principal fue el tiempo hasta que hay que añadir el primer fármaco por empeoramiento del asma. Las variables secundarias incluían el tiempo hasta la primera reagudización, tasa de reagudizaciones a lo largo de las 52 semanas y variables de función pulmonar diarias (objetivas-PEF y subjetivas-cuestionarios). En este ensayo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la variable principal. Sin embargo, otras variables secundarias si que fueron estadísticamente significativas y favorables al grupo de budesonida, como la tasa de reagudizaciones a las 52 semanas (1,23 reagudizaciones/persona/año frente a 1,63 para montelukast, $p=0,034$) y medidas de función pulmonar (PEF).

Los autores señalan que la falta de significación de la variable principal se puede deber a dos factores: la gravedad de la enfermedad era leve y el cumplimiento mayor o igual al 80% fue bajo en ambos grupos. Comentan también que la administración de budesonida en nebulizaciones puede resultar más incómoda que la administración oral de montelukast, lo que hace que a veces se prefiera el antileucotrieno.

Otro estudio¹² comparó montelukast con fluticasona a dosis bajas (50 mcg/12 h) durante 12 semanas en 342 niños de 6-12 años con asma persistente. La fluticasona fue significativamente más eficaz que montelukast en la mejora de la función

pulmonar, en los síntomas del asma y en el uso de salbutamol de rescate. Ambos fármacos mostraron perfiles similares de seguridad. Los padres y los médicos manifestaron una satisfacción mayor con fluticasona.

Un ensayo¹³ comparó montelukast con fluticasona en 994 niños de **6-14 años** (mediana = 9 años) con asma persistente leve. El ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad tuvo un seguimiento de 12 meses. Se comparó montelukast 5 mg/día con fluticasona 100 mcg dos veces al día. La variable principal fue el porcentaje de días sin medicación de rescate, siendo el valor basal del 64%. El resultado mostró la no inferioridad de montelukast frente a fluticasona (84,0% frente 86,7%). Los pacientes tratados con montelukast tuvieron más ataques de asma (32,2% frente a 10,5%) y necesitaron más corticoides orales (17,8% frente a 10,5%) que los tratados con fluticasona.

Otro estudio¹⁴ comparó tres tipos de fármacos en 285 niños de **6-14 años**, con asma persistente leve a moderada, durante 48 semanas. Los grupos fueron fluticasona 100 mcg dos veces al día, fluticasona 100 mcg/salmeterol 50 mcg (por la mañana) + salmeterol 50 mcg (por la noche), y montelukast. La variable principal fue los días con asma controlada. El resultado en el grupo de fluticasona en monoterapia fue de 64,2%, fluticasona combinada 59,6% y montelukast 52,5%, siendo la diferencia entre fluticasona en monoterapia y montelukast significativa.

Otro ensayo¹⁵ comparó montelukast con fluticasona en asma leve a moderada en 144 niños de **6-17 años** con asma persistente de leve a moderada, de 16 semanas de duración. La variable principal fue los días con asma controlada. El resultado del estudio fue estadísticamente más favorable para el grupo de fluticasona, tanto en la variable principal como en otros resultados de función pulmonar y de biomarcadores. La respuesta a la fluticasona fue mejor cuando las condiciones basales de los pacientes eran peores (menos días con asma controlada y mayor uso de salbutamol). Una respuesta mejor al montelukast no se asoció con ninguna característica basal. Esto concuerda con otros estudios que tampoco han conseguido identificar características basales predictivas de una mejor respuesta al montelukast.

Un estudio observacional¹⁶ comparó montelukast con fluticasona en 3.674 niños de **4 a 17 años**. El resultado del estudio fue que los niños tratados con montelukast experimentaron mayores fallos del tratamiento (OR=2,55 IC95%=2,19-2,96) y

En monoterapia, los antileucotrienos no son de primera elección. Su eficacia en asma persistente leve es inferior a los CI.

mayor número de ingresos hospitalarios relacionados con el asma (OR=1,99 IC95%=1,15-3,44) comparado con los que fueron tratados con fluticasona. Este estudio al ser observacional no permite sacar conclusiones sólidas.

Diversos ensayos comparativos muestran la mayor eficacia de los CI frente a los antileucotrienos, como tratamiento de primera elección del asma. Los datos en niños de 2 años son muy limitados.

Asma inducida por el ejercicio. Montelukast frente a placebo

En un estudio¹⁷ doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo y cruzado, en el que participaron 27 pacientes de 6 a 14 años (mediana = 12 años), se demostró de forma estadísticamente significativa que el montelukast protege a los pacientes pediátricos frente a la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

La utilización en pacientes pediátricos más jóvenes se basa en gran medida en estos datos, teniendo en cuenta la farmacocinética de montelukast (rápida absorción) y los datos procedentes de adultos que muestran una rápida aparición del efecto.

En asma inducida por el ejercicio, el pretratamiento de elección sigue siendo los agonistas beta 2 de acción corta.

INDICACIONES APROBADAS

Monoterapia:

Alternativa a CI a dosis bajas en niños desde los 2 años y que no puedan usar CI

Terapia adicional:

Pacientes desde los 6 meses, en tratamiento con CI + agonista beta 2 de corta a demanda y control inadecuado

Profilaxis en broncoconstricción inducida por el ejercicio, desde los 2 años.

PREGUNTAS A TENER EN CUENTA

¿En qué ocasiones se pueden utilizar los antileucotrienos como primera elección de tratamiento en niños desde los 2 años, en lugar de los corticoides inhalados (CI)?

Si no se consigue un buen control ¿qué es mejor, aumentar la dosis de CI o añadir un antileucotrieno?

Cuando se utiliza tratamiento combinado con CI además del agonista beta 2 de rescate ¿qué es mejor, añadir un beta 2 de larga duración o un antileucotrieno?

¿Son de primera elección o resultan ser una alternativa al tratamiento de primera elección más eficaz?

Cuestiones que pueden ayudar a establecer el papel del montelukast en pediatría

Según las indicaciones autorizadas del montelukast se pueden realizar otras preguntas para establecer su papel en la terapéutica.

¿Podemos predecir una respuesta más beneficiosa para el montelukast según ciertas características del paciente?

Monoterapia

¿En qué ocasiones se pueden utilizar los antileucotrienos como primera elección de tratamiento en niños desde los 2 años, en lugar de los corticoides inhalados (CI)?

Según la ficha técnica, los antileucotrienos únicamente resultan ser una alternativa a dosis bajas de CI y según los ensayos comparativos los antileucotrienos representan una pobre alternativa a los CI.

Diversas guías para el tratamiento del asma (americana¹⁸, canadiense¹⁹ o británica²⁰) señalan que en el caso de asma no controlada con agonistas beta 2 de acción corta a demanda, se recomienda la utilización de dosis bajas de CI.

Se considerará la utilización de un antileucotrieno cuando no se puedan administrar los CI (dificultad para utilizar la vía inhalada, problemas de candidiasis oral) o cuando sea necesaria la vía oral.

De los 2.268 niños tratados con antileucotrienos en Navarra en el 2008, el 25% lo estaban en monoterapia. Además, un 18% estuvieron tratados con antileucotrieno y agonista beta 2 de corta duración.

Terapia adicional al corticoide inhalado

Si no se consigue un buen control ¿qué es mejor, aumentar la dosis de CI o añadir un antileucotrieno?

No existe un umbral a partir del cual sea mejor combinar un nuevo fármaco o seguir aumentando la dosis de CI. Podemos decir que, en niños, los efectos adversos son más frecuente a dosis desde 400 mcg/día de budesonida (o equivalente)²¹.

Un estudio³ prospectivo, ciego, aleatorio y controlado, publicado en 2006, comparó la administración de 400 mcg de budesonida inhalada frente a 200 mcg de budesonida inhalada + 5 mg de montelukast en niños con asma persistente moderada. Participaron 71 niños (6-14 años). El ensayo tuvo un seguimiento 12 semanas. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ni en las medidas de función pulmonar (FEV1- Volumen máximo espirado en el primer segundo, PEF- flujo espiratorio máximo) ni en variables subjetivas (medidas mediante cuestionarios) al inicio, en el seguimiento o al final del ensayo. Los niños tratados con montelukast + CI tuvieron más reagudizaciones que los tratados con dosis mayores de CI (33,3% frente a 9,1% p<0,01).

La conclusión de los autores es que en niños con asma persistente moderada, el control del asma con montelukast añadido a una dosis baja de budesonida es inferior a la dosis media (400 mcg/día) de budesonida sola.

No se ha establecido la dosis de CI a partir de la cual hay que comenzar un tratamiento combinado. Siempre que sea posible, parece adecuado llegar a dosis de hasta 400 mcg/d de budesonida o equivalente antes de comenzar la terapia combinada.

¿Qué es mejor añadir un agonista beta 2 de acción larga al corticoide inhalado o añadir un antileucotrieno?

Los estudios realizados en pediatría y que comparan el montelukast frente a agonistas beta 2 de acción larga como terapia añadida al CI en asma persistente son limitados.

En el 2006, la Cochrane Library actualizó una revisión²¹ sobre este tema. El objetivo era comparar la eficacia y el perfil de seguridad de añadir un agonista beta 2 de acción larga o un antileucotrieno al tratamiento de los pacientes asmáticos que permanecen sintomáticos a pesar del uso de CI. Se consideraron los ensayos controlados y aleatorizados realizados en asmáticos (6-79 años) con asma recurrente en los que se administró agonista beta 2 de acción larga (salmeterol o formoterol) o un antileucotrieno (montelukast o zafirlukast) junto al CI durante un mínimo de 28 días. La revisión concluye que añadir un agonista beta 2 de larga duración proporciona una protección significativamente mayor frente a las reagudizaciones (RR=0,83 IC95%=0,71-0,97), una mejora mayor de la función pulmonar, una mejora moderada de los síntomas, del uso de fármacos de rescate, de la calidad de vida y de la satisfacción, cuando se compara con añadir un antileucotrieno. El riesgo de abandonos debidos a cualquier causa fue inferior significativamente con el CI + agonista beta 2 de larga duración que con CI + antileucotrieno (RR=0,83 IC95%=0,73-0,95).

Aunque un ensayo incluyó niños y la mayoría permitieron la entrada de adolescentes³ 15 años, no podemos extrapolar las conclusiones de la revisión para el caso de niños.

Un estudio realizado en el 2003²², con 23 niños de 6-15 años tratados con budesonida inhalada 400 mcg/d, comparó el efecto de añadir placebo, montelukast o salmeterol al tratamiento habitual en el control del asma. En este ensayo, el montelukast no mostró diferencias significativas frente a placebo, mientras que salmeterol sí fue significativamente mejor que placebo, en la medida del FEV1.

Pero no todos los estudios llegan a la conclusión de que es mejor añadir un agonista beta 2 de larga al CI en lugar de añadir un antileucotrieno^{23,24}. Estos ensayos, que incluyeron pacientes desde los 14-15 años hasta adultos tratados con fluticasona 200 mcg/d y que utilizaron montelukast frente a salmeterol, concluyen que ambas opciones tienen beneficios comparables, en especial en la reducción del número de reagudizaciones¹¹.

Otro estudio²⁵ realizado en 48 niños de 7 a 11 años de edad concluyó que la adición de montelukast a

Si no se observa respuesta con el antileucotrieno después de 2-4 semanas se deberá suspender el tratamiento.

dosis de 400 mcg/d de budesonida fue más eficaz que la adición de un agonista beta 2 de larga duración (formoterol) o a doblar la dosis de budesonida para controlar el óxido nítrico exhalado en niños asmáticos. No obstante, no hubo diferencias significativas en el FEV1 entre los grupos, después de 2 meses de tratamiento.

La guía británica (2008) recomienda como primera opción de tratamiento combinado a dosis estándar de CI y en niños mayores de 5 años añadir un agonista beta 2 de larga y para niños de 2-5 años añadir el antileucotrieno. La guía americana (2007) recomienda en niños mayores de 5 años, añadir el agonista beta 2 de larga y en niños menores de 5 años, no se decanta entre el antileucotrieno y el agonista beta 2 de larga duración. La guía canadiense (2005) no hace referencia a la edad y considera que si el asma no se controla, a pesar de las dosis estándar de CI, habrá que añadir bien un antileucotrieno o un agonista beta 2 de larga duración.

Hay que señalar que existe una gran controversia con el tema de la seguridad de los agonistas beta 2 de larga duración, no solo por el estudio SMART sino también por un metanálisis en el que se mostró un aumento en las muertes relacionada con el asma en pacientes que utilizaban los agonistas beta 2 de larga duración. Sin embargo, el aumento de la mortalidad ocurrió principalmente en aquellos pacientes tratados con agonistas beta 2 de larga duración sin CI²⁶.

No se han encontrado indicadores clínicos que se asocien con una respuesta mejor a los antileucotrienos.

Los datos en niños son muy limitados, basados en estudios con un número pequeño de pacientes y con resultados contradictorios, lo que no permite dar recomendaciones claras.

Basándonos en datos de adultos, cuando se hace necesaria una terapia combinada, los agonistas beta 2 de larga duración dan lugar a una mejora mayor de la función pulmonar y los síntomas y a una disminución de las reagudizaciones, comparado con los antileucotrienos.

No obstante, la menor eficacia de los antileucotrienos frente a los agonistas beta 2 de larga duración, en combinación con CI, habrá que sopesarla con su posible mayor seguridad a largo plazo, aunque tampoco hay que olvidar el síndrome de Church-Strauss, que aparece raramente con los antileucotrienos²⁷.

En niños menores de 5 años, antes de añadir un agonista beta 2 de larga duración a las dosis medias de CI, las guías recomiendan añadir un antileucotrieno.

limitación a la hora de realizar algunas actividades físicas en niños con asma leve a moderada. La broncoconstricción inducida por el ejercicio puede ser solo un síntoma de asma en algunas personas, pero puede provocarse también por una falta total de control de asma.

Tradicionalmente, los antagonistas beta 2 de corta duración se han utilizado en el pretratamiento del asma inducida por el ejercicio. Los de larga duración se prefieren a veces para aumentar la duración de la protección. Los agonistas beta 2 de corta producen una protección de hasta 2 horas mientras que los de larga previenen durante 12 horas¹.

Un estudio reciente²⁸ comparó el tratamiento con salbutamol frente a montelukast añadido al tratamiento habitual en niños con asma leve a moderada. El diseño fue un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego y cruzado. Participaron 17 niños de 7-17 años con asma leve a moderada y se aleatorizaron a recibir 3-7 días de montelukast oral o salbutamol en inhalador MDI, 15 minutos antes de realizar el ejercicio. Los autores encontraron que el pretratamiento con salbutamol MDI fue más eficaz que el pretratamiento con montelukast en la prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio, definido como un descenso $\geq 15\%$ del FEV1 desde el valor basal. Además, en este estudio, ninguno de los niños que recibieron salbutamol experimentaron broncoespasmo comparado con el 55% de los pacientes que recibieron montelukast que tuvieron un descenso mínimo del 15% en el FEV1, después del ejercicio.

La conclusión del estudio es que la administración de agonistas beta 2 de corta duración como el salbutamol es significativamente más eficaz que

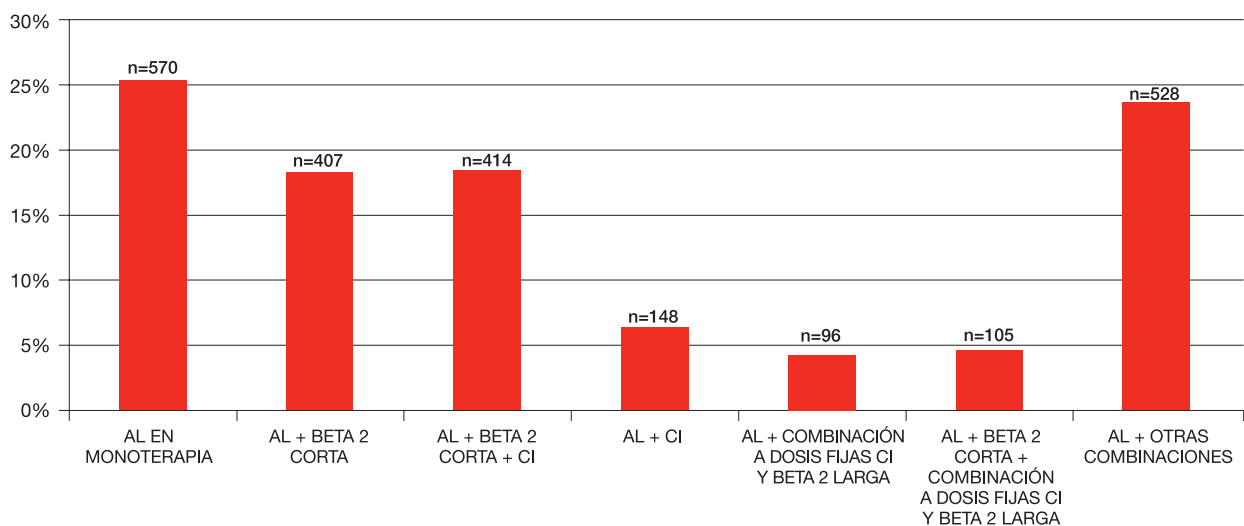
En el gráfico 2 se recogen los pacientes pediátricos tratados con antileucotrienos en Navarra en el año 2008.

Asma inducida por el ejercicio

¿Los antileucotrienos son fármacos de primera elección o resultan ser una alternativa al tratamiento de primera elección en el asma inducida por el ejercicio?

El broncoespasmo inducido por el ejercicio es habitual en los niños asmáticos lo que da lugar a una

Gráfico 2. Pacientes pediátricos tratados con antileucotrienos.



el montelukast como pretratamiento para prevenir el broncoespasmo inducido por el ejercicio. La imposibilidad del montelukast para proteger a cerca del 50% de los niños con broncoespasmo aumenta las dudas sobre su utilidad.

El pretratamiento más adecuado del asma inducida por el ejercicio son los agonistas beta 2 de corta. Los antileucotrienos pueden representar una alternativa en niños pequeños que tengan dificultad para utilizar los inhaladores y en aquellas personas en las que un beta 2 de corta duración da lugar a una protección incompleta^{1,6}.

¿Hay algún subgrupo de niños que respondan mejor a los tratamientos para el asma?

No todos los tratamientos del asma resultan eficaces en todos los pacientes y aparecen respuestas heterogéneas a los distintos tratamientos, sean agonistas beta 2, CI o los antileucotrienos.

Un estudio²⁹ publicado en 2003, evaluó si ciertas características del paciente lo hacen susceptible a tener una mejor respuesta al tratamiento con montelukast.

Se incluyeron los pacientes que habían tomado parte en dos ensayos aleatorizados de montelukast: niños de 2 a 5 años (n=689) y de 6 a 14 años (n=336). Los niños se aleatorizaron a montelukast o placebo y se siguieron durante 12 semanas (niños de 2 a 5 años) o durante 8 semanas (niños de 6 a 14 años). En ambos grupos se recogieron datos de la edad, raza, sexo, peso y altura, información sobre la historia familiar del asma, historia personal de alérgenos, frecuencia de los síntomas de asma, eosinofilia y el uso concomitante de CI. Se examinó el efecto del montelukast en los días sin asma, el cambio en el FEV1, el número de ataques de asma y una variedad de síntomas secundarios.

El resultado del estudio fue que entre los niños de 2 a 5 años no se encontraron evidencias de que el tratamiento con montelukast se modifique por la presencia de alguna de las variables incluidas en el estudio. Lo mismo ocurrió en los niños de 6 a 14 años, en los que el efecto de montelukast no produjo cambios significativos en la FEV1 según las características basales.

Otro estudio evaluó³⁰ la respuesta a la fluticasona frente a placebo en 305 niños de 12 a 47 meses con asma. Las variables de estudio fueron los días

as sin síntomas y las reagudizaciones según varias características como edad, frecuencia de síntomas, historia familiar de asma, historia personal de rinitis o eccema e historia anterior de reagudizaciones. Los autores concluyeron que los niños con síntomas frecuentes, una historia familiar de asma o ambas características muestran una respuesta a la fluticasona mayor.

Diversos estudios han mostrado que algunos indicadores clínicos pueden predecir una respuesta clínica mejor a los CI comparados con los antileucotrienos. Los análisis intraindividuales revelan que ciertas características basales, como niveles de función pulmonar bajos, uso mayor de broncodilatadores y niveles mayores de óxido nítrico exhalado, se relacionan con una respuesta diferencialmente mejor a los CI comparados con montelukast³¹.

Un estudio³² realizado en 144 niños de 6 a 17 años evaluó la respuesta a montelukast o a fluticasona según ciertas características basales del paciente y si los pacientes asmáticos que no responden a una de las medicaciones responden a otra. Se incluyeron niños con asma persistente leve a moderada y se aleatorizaron a una de las 2 secuencias cruzadas, incluyendo 8 semanas de tratamiento con fluticasona 100 mcg dos veces al día y 8 semanas de con montelukast 5-10 mg dependiendo de la edad. El estudio era multicéntrico, doble ciego con un seguimiento de 18 semanas. La respuesta se midió por la mejora del FEV1 y su relación con las características basales del paciente.

El resultado fue que el 17% de los pacientes respondieron a ambos fármacos, 23% respondieron a fluticasona sola, 5% respondieron a montelukast solo y 55% no respondieron a ninguna medicación.

La respuesta favorable a la fluticasona sola se asoció con niveles mayores de óxido nítrico exhalado, de eosinófilos, de Ig E y con niveles bajos de función pulmonar. La respuesta al montelukast solo se asoció con los niños más pequeños y con los que tenían una duración de la enfermedad menor.

La conclusión de los autores fue que la respuesta al montelukast y a la fluticasona varía considerablemente. Los niños con una función pulmonar baja o con altos niveles de marcadores asociados con inflamación alérgica deberían recibir CI. En el resto de niños se podría utilizar cualquiera de los dos tratamientos, CI o antileucotrienos.

El estudio de Zeiger anteriormente citado¹⁶ confirma estos resultados con otras medidas de control de asma, como días con asma controlada, valores

en los cuestionarios de control de asma, uso de salbutamol, óxido nítrico exhalado y valor del PEF por la mañana. Los autores concluyen que el nivel de óxido nítrico exhalado puede ser un predictor de una respuesta clínica y pulmonar más favorable a la terapia con CI comparado con los antileucotrienos. No obstante, la medición del óxido nítrico exhalado no está aceptado por todos los autores como indicador de control de asma.

Los esfuerzos para determinar indicadores clínicos de respuesta a los antileucotrienos no han tenido mucho éxito. Los resultados de ensayos en niños de 2-14 años indicaron que no hay diferencias en la respuesta al montelukast según edad, sexo o raza. Otras características predictivas del asma (como historia familiar de asma, eosinofilia y la historia personal de alérgenos) tampoco fueron, en general, predictivas de la respuesta. Algún ensayo ha mostrado que los niños más pequeños y los que tenían una duración de la enfermedad menor, respondían al montelukast.

La respuesta a los CI se asoció con niños con síntomas frecuentes, niveles bajos de función pulmonar o historia familiar de asma.

Otro tema a tener en cuenta es la seguridad del montelukast. En general, en los ensayos clínicos el montelukast resultó seguro y bien tolerado. En el año 2007, el laboratorio fabricante actualizó la información del montelukast incluyendo las reacciones adversas postcomercialización, que incluían temor, depresión, pensamientos suicidas, ansiedad y suicidio. La FDA está evaluando también la seguridad de otros antileucotrienos comercializados. Por ello, desde marzo de 2008, la FDA está realizando un estudio sobre la seguridad del montelukast, sobre su asociación con cambios en el comportamiento y pensamiento y comportamiento suicida.

En enero de 2009, la FDA ha publicado un informe preliminar sobre el tema. Señala que a la vista de la evidencia actual, no puede dar una recomendación definitiva, en relación a los efectos adversos del montelukast sobre el humor y el comportamiento. Por ello, seguirán analizando los datos y comenta que les llevará varios meses llegar a una conclusión.

Por el momento, la FDA insta a los profesionales sanitarios y a los pacientes que utilicen cualquier antileucotrieno declaren los efectos adversos.

Conclusiones

Los ensayos clínicos en población pediátrica son, en general, escasos.

En el caso de los antileucotrienos, los ensayos realizados en niños son muy limitados, con un número pequeño de participantes y en general de baja calidad, como lo señalan varias revisiones Cochrane^{33,34}. Las conclusiones sobre su uso en niños muchas veces son extrapolación de los datos de adultos.

Los ensayos clínicos han mostrado que la eficacia de los antileucotrienos es moderada.

Las evidencias actuales indican que los antileucotrienos no son de primera elección en el tratamiento del asma en monoterapia. Su eficacia en el asma persistente leve es inferior a los CI. Resultan ser una alternativa pobre a la utilización de dosis bajas de CI.

En terapia combinada con CI, la evidencia disponible en niños no permite dar

recomendaciones sólidas, ya que los datos resultan contradictorios. En general, se recomienda administrar dosis moderadas de CI (400 mcg/día de budesonida o equivalente) antes de comenzar la terapia combinada. Según las guías británica (2008) y americana (2007) para el manejo del asma, la primera opción de tratamiento combinado con el CI va a depender de la edad del niño: si es mayor de 5 años, recomiendan añadir un beta 2 agonista de larga duración, mientras que si es menor de 5 años, la británica recomienda añadir un antileucotrieno mientras que la americana pone al mismo nivel el agonista beta 2 de larga duración y el antileucotrieno.

Debido a su administración oral, algunos autores consideran que los antileucotrienos pueden ser adecuados en aquellos pacientes asmáticos que tienen dificultad en el uso de medicamentos inhalados o pacientes que no pueden utilizar los corticoides inhalados.

Bibliografía

1. Scow DT, Luttermoser GK and Dickerson KS. Leucotriene inhibitors in the treatment of allergy and asthma. *Am Fam Physician* 2007;75:65-70.
2. Update of Safety Review. Follow-up to the March 27, 2008, Communication about the Ongoing Safety Review of Montelukast (Singulair). Disponible en http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/montelukast_200901.htm.
3. Jat GC et al. Treatment with 400mcg of inhaled budesonide vs 200 mcg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:397-401.
4. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/singulair/singulair_bi_es.pdf.
5. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/singulair/singulair_annexl_III_es.pdf.
6. Harmanci K. Montelukast: its role in the treatment of childhood asthma. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3(5):885-92.
7. Hakim F, Vizlozni D, Adler A, et al. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity en preschool children. *Chest* 2007;131:180-6.
8. Bisgaard H, Loland L, Anhoj J. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(4):1227-31.
9. Prieto L. Determinación de las concentraciones de óxido nítrico exhalado en el asma. Aspectos técnicos y utilidad clínica. *Alergol Inmunol Clin* 2002; 17: 72-87.
10. Knorr B et al. Montelukast, leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108(3):
11. Peters-Golden M. Agents affecting the 5-lipoxygenase pathway in the treatment of asthma. Up to Date 10 junio 2008. www.uptodate.com.
12. Szeffler AJ et al. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1043-50.
13. Ostrom NK, Decontis BA, Lincourt WR et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *J Pediatr* 2005;147:213-20.
14. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A Tozzi CA, and Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6-to 14 year-old patients with mild asthma: the MOSAIC Study. *Pediatrics* 2005;116(2):360-9.
15. Sorkness. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: The pediatric asthma controller trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:64-72.
16. Zeiger RS, Szeffler SJ, Phillips BR, Schatz M, Martinez F, Chinchilli VM, et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:45-52.
17. Stempel DA, Kruzikas DT, and Manjunath R. Comparative efficacy and cost of asthma care in children with asthma treated with fluticasone propionate and montelukast. *J Pediatr* 2007;150:162-7.
18. Kemp JP; Dockhorn RJ; Shapiro GG; Nguyen HH; et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998;133(3):424-8.
19. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007. Web site: <http://www.nhlbi.nih.gov>.
20. Becker et al. Pharmacotherapy: First-line maintenance therapy. *CMAJ* 2005;173(6):S28-32.
21. British Guideline on the Management of Asthma. May 2008. Web site: <http://www.sign.ac.uk>.
22. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Agonistas beta2 de acción prolongada versus antileucotrienos como tratamiento adicional a los corticosteroides inhalados para el asma crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
23. Buchvald F, Bisgaard H. Comparisons of the complementary effect on exhaled nitric oxide of salmeterol vs montelukast in asthmatic children taking regular inhaled budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 91(3):309-13.
24. Ilowite J; Webb R; Friedman B; Kerwin E; et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(6):641-8.
25. Bjermer L; Bisgaard H; Bousquet J; Fabbri LM; et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327(7420):891-5.
26. Miraglia del Giudice M, Piacentini GL, Capasso M, Capristo C, Maiello N, Boner AL, Capristo AF. Formoterol, montelukast, and budesonide in asthmatic children: effect on lung function and exhaled nitric oxide. *Respir Med*. 2007;101(8):1809-13.
27. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, and Schneider A. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax* 2007;63:453-62.
28. Ficha técnica Singulair®. Laboratorio MSD.

29. Raissy HH, Harkins M, Kelly F, Kelly HW. Pretreatment with albuterol versus montelukast for exercise-induced bronchospasm in children. *Pharmacotherapy* 2008;28(3):287-94.

30. Meyer KA et al. Response to montelukast among subgroups of children aged 2 to 14 years with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:757-62.

31. Roorda et al. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:540-6.

32. Szeffler SJ. Facing the challenges of childhood asthma: what changes are necessary? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(4):685-8.

33. Szeffler SJ et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:233-42.

34. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as a single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *Systematic. BMJ* 2003;326:621-3.

35. Ng D, Di Salvio F, Hicks G. Agentes antileucotriénicos comparados con corticoides inhalados para el tratamiento del asma recurrente y/o crónica en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea



ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

Presidenta

Cristina Ibarrola Guillén

Vocales

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Jesús Berjón Reyero

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

Maite Hermoso de Mendoza

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorriño Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

Coordinador

Juan Erviti López

WEB

<http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/sumario.htm>