

## MONTELUKAST EN RINITIS

**Pérez Rodríguez I. Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Guadalajara**

*Montelukast (MK) fue el primer antagonista selectivo sobre los receptores de leucotrienos que se comercializó en España. En ese momento, sus indicaciones aprobadas eran dos. Hoy su actualidad terapéutica reside en una nueva indicación clínica para la dosis de 10 mg: pacientes asmáticos no controlados y que tienen rinitis alérgica estacional concomitante. El tratamiento de elección en rinitis alérgica estacional moderada-severa continúan siendo los corticoides nasales, mientras que en la leve son útiles los antihistamínicos orales.*

### INDICACIONES (1)

MK en la dosis de 10 mg está indicado como terapia adicional en pacientes con asma persistente leve a moderado no controlados adecuadamente con corticoesteroides inhalados y en quienes los agonistas  $\beta_2$  de acción corta "a demanda" proporcionan un control clínico insuficiente del asma. En estos pacientes, MK también puede proporcionar alivio sintomático de la rinitis alérgica estacional.

Además, MK está indicado en la profilaxis del asma cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

### POSOLOGÍA (1)

La dosis para adultos a partir de 15 años con asma, o con asma y rinitis alérgica estacional concomitante, es de un comprimido de 10 mg al día que se tomará por la noche.

No son necesarios ajustes de dosis en personas de edad avanzada, ni en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve o moderada.

### MECANISMO DE ACCIÓN (1)

MK se une con gran afinidad y selectividad a los receptores de los leucotrienos presentes en las vías respiratorias y en células proinflamatorias. Los leucotrienos son mediadores proinflamatorios con efecto inductor de broncoespasmo y edema. El tratamiento con MK inhibe la broncoconstricción inducida por estos mediadores.

### FARMACOCINÉTICA (1)

Se absorbe de forma rápida tras su administración oral con una biodisponibilidad media del 64%, que no se ve afectada por la ingesta de alimentos. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 3 horas. Se une en más de un 99% a proteínas plasmáticas y se metaboliza ampliamente a nivel hepático. Tanto MK como sus metabolitos se excretan casi exclusivamente por vía biliar.

### EFICACIA CLÍNICA (2-5)

La eficacia de MK en la indicación de rinitis alérgica se ha estudiado en diversos ensayos clínicos comparativos con placebo y con corticoesteroides.

### Frente a placebo (2)

Se trata de un ensayo clínico (EC) multicéntrico, doble ciego, de 2 semanas de duración que incluye a 831 pacientes que, tras un período de lavado de 3-5 días, fueron aleatorizados a recibir MK 10 mg o placebo. Ambos grupos consiguieron una reducción en los síntomas diarios de rinitis, superior con el MK. Esta reducción estadísticamente significativa (diferencia: -0,12; IC 95%  $p < 0,001$ ) puede no ser clínicamente significativa. Además, un 59% de los pacientes no tomaba corticoides inhalados, por lo que no cumplen con la indicación aprobada para el MK.

### Frente a budesonida (3)

EC aleatorizado, cruzado, controlado con placebo. Se compara MK con budesonida inhalada y nasal, durante un período de 2 semanas en 12 pacientes con asma y rinitis alérgica. Sólo 6 de esos pacientes recibían corticoides inhalados y por tanto cumplían con la indicación. Se valoraba el alivio en la inflamación de vías aéreas bajas (a través del test de adenosina monofosfato) y, como variable secundaria, el óxido nítrico exhalado y nasal como marcador de eficacia en vías respiratorias altas. Ambos fármacos fueron mejores que placebo en la variable principal, mientras que sólo budesonida mejoró el marcador con el que se valoraba la eficacia sobre vías altas.

### Frente a fluticasona (4)

EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de 4 semanas de duración. El objetivo era evaluar cómo influye el tratamiento de la rinitis sobre el control del asma. Se aleatorizaron 863 pacientes que recibieron fluticasona nasal 200 mcg/día, MK 10 mg/día o placebo, además de fluticasona/salmeterol inhalado para controlar su asma. Como variable principal del estudio, respecto al control del asma, se consideró el cambio en el flujo espiratorio máximo. En los tres grupos mejoró significativamente sobre el nivel basal, y estas mejoras fueron comparables entre todos ellos. Para valorar la mejoría en la rinitis alérgica se consideró el cambio sobre el nivel basal de síntomas nasales diurnos totales a lo largo de 2

semanas. En los tres grupos de tratamiento se produjo una mejoría con respecto al nivel basal, estadísticamente mayor para la fluticasona nasal (-99,1 ± 5,8) que para el MK (-73,3 ± 6,0) y para el grupo de placebo (-60,7 ± 5,8).

### Metaanálisis (5)

En el año 2003 se publicó un metaanálisis con el fin de comparar la eficacia clínica de los antagonistas de los receptores de leucotrienos frente a antihistamínicos y corticoides nasales en el tratamiento de la rinitis alérgica. Aunque no se trata de la indicación para la que está aprobado el uso de MK, de esta revisión se puede concluir que los corticoides nasales son más efectivos en el tratamiento de los síntomas nasales y en mejorar la rinoconjuntivitis que la terapia combinada de un antihistamínico con un antagonista de receptor de leucotrieno.

### EFECTOS ADVERSOS (1, 2, 4, 6, 7)

En general, MK es bien tolerado. En los estudios clínicos realizados aparecieron dolor abdominal y cefaleas, con mayor incidencia en pacientes asmáticos tratados con MK que en los tratados con placebo. Otros efectos adversos frecuentes fueron dolor de garganta y rash.

Tras su comercialización se han comunicado casos de fatiga, mareos, artralgiyas y dispepsia. El centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid ha recibido notificaciones de reacciones adversas psiquiátricas, 94% de ellas en niños entre 2 y 14 años (paroniria, alucinaciones, nerviosismo y un caso de crisis maniaca que precisó ingreso).

### CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES (1)

MK, así como el resto de los antagonistas de los receptores de leucotrienos, puede asociarse a la aparición de la enfermedad de Churg-Strauss. Se debe estar alerta ante la aparición de eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatía.

Debe indicarse a los pacientes que no utilicen nunca MK oral para tratar las crisis agudas de asma. No deben sustituirse los corticoesteroides inhalados u orales por MK.

### INTERACCIONES (1)

Puesto que MK se metaboliza por el citocromo CYP3A4, debe tenerse cuidado, sobre todo en niños, cuando se administre conjuntamente con inductores de CYP3A4, como fenitoína, fenobarbital y rifampicina.

### CONCLUSIONES

1. MK no está indicado en la rinitis alérgica estacional sin asma.
2. En realidad, la nueva indicación sólo afecta a pacientes que ya podrían estar en tratamiento con MK.
3. MK tiene un coste por DDD superior al resto de medicamentos utilizados en rinitis alérgica.
4. Los corticoides nasales deben mantenerse como terapia de primera línea para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional.

Principio activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste tratamiento/día
Montelukast	10 mg 28 comp.	42,98	10 mg/24h	1,54
Beclometasona nasal	50 mcg/puls. 200 dosis	3,14	100 mcg en cada fosa/12h	0,13
Budesonida nasal	100 mcg/puls. 200 aplicaciones	10,42 (PVP referencia)	100 mcg en cada fosa/24h	0,10
Fluticasona nasal	50 mcg/aplic. 120 aplicaciones	11,22	100 mcg en cada fosa/24h	0,37
Loratadina	10 mg 20 comp.	3,5 - 4,15 (PVP referencia)	10 mg/24h	0,17-0,21
Cetirizina	10 mg 20 comp.	3,95 - 5,02 (PVP referencia)	10 mg/24h	0,2-0,25

Fuente: Nomenclator Digitalis. Marzo 2007.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica Singulair 10 mg [en línea]. 2007. <http://sinaem4.agedmed.es> [Fecha de consulta: 10 de mayo de 2007].
2. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, Reiss TF. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20(10): 1549-58.
3. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31 (4): 616-624.
4. Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, Prillaman BA, Stauffer JL, Philpot E, Dorinsky PM, Nelson HS. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest.* 2005; 128: 1910-1920.
5. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonist for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2004; 116: 338-344.
6. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2006. Disponible en: <http://www.ginasthma.org> [Fecha de consulta: 8 de mayo de 2007].
7. RAM. Reacciones adversas a medicamentos. Boletín informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. 2007; 14(1).

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Atalagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-142-2000

NIPO: 352-00-029-6