

Reacciones adversas a montelukast: de la teoría a la práctica. Serie de casos

Adverse drug reactions of montelukast: from theory to practice. Case report

Lic. Pilar Caudevilla Lafuente^a, Dr. Juan P. García Íñiguez^b y Dr. Carlos Martín de Vicente^c

RESUMEN

El montelukast se utiliza ampliamente en el tratamiento de sibilancias recurrentes y/o asma. Están descritas numerosas reacciones adversas medicamentosas (RAM) en niños relacionadas con montelukast; se destacan las neuropsiquiátricas.

Realizamos un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, sobre RAM relacionadas con montelukast.

Entre enero de 2012 y diciembre de 2017, en la Unidad de Neumonología Pediátrica se trataron con Montelukast 348 pacientes; de ellos, 20 presentaron RAM. Los síntomas más frecuentes fueron insomnio (n = 7), hiperactividad (n = 4), pesadillas (n = 3), dolor abdominal (n = 2) y parestesias en extremidades (n = 2). Se presentaron desde días hasta meses tras iniciar el tratamiento, y desaparecieron tras su suspensión. Se destacan dos pacientes con parestesias en extremidades, síntoma no descrito antes en niños.

El 5,7 % de los pacientes tratados con montelukast presentaron RAM que requirieron suspender el tratamiento. Los trastornos del sueño fueron los más frecuentes.

Palabras clave: Montelukast, antagonistas de leucotrieno, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, niño, trastornos del inicio y del mantenimiento del sueño.

ABSTRACT

Montelukast is widely used in recurrent wheezing and/or asthma treatment. Several adverse drug reactions (ADRs) have been described in children related to montelukast. Neuropsychiatric reactions are one of the most important.

We designed an observational, retrospective, descriptive study on ADRs related to montelukast in the Pediatric Pulmonology Unit, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain. Between January 2012 and December 2017, in the Pediatric Pulmonology Unit, 348 patients were treated with Montelukast; of them, 20 presented RAM. The main symptoms described

were insomnia (n = 7), hyperactivity (n = 4), nightmares (n = 3), abdominal pain (n = 2) and paraesthesia in extremities (n = 2). They appeared from the first days to months after the start of treatment and disappeared after stopping it. Two patients presented limb paresthesia, not described previously in children. The 5.7 % of our patients treated with montelukast had ADRs that required treatment discontinuation. Sleep disorders were the most frequent.

Key words: Montelukast, leukotriene antagonists, drug-related side effects and adverse reactions, child, sleep initiation and maintenance disorders.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e357>

Cómo citar: Caudevilla Lafuente P, García Íñiguez JP, Martín de Vicente C. Reacciones adversas a montelukast: de la teoría a la práctica. Serie de casos. Arch Argent Pediatr 2021;119(4):e357-e359.

INTRODUCCIÓN

El montelukast es un antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos (ARLT) que se utiliza en el tratamiento de sibilancias recurrentes y/o asma, entre otras patologías.

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) más frecuentemente relacionadas con su uso en adultos han sido infecciones de vías respiratorias superiores, fiebre, erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarrea y elevación de enzimas hepáticas. Sin embargo, estas RAM difieren en niños, en quienes las más comunes son cefalea, dolor abdominal, exantema, sed, hipercinesia, asma y eccema.¹ Estudios más recientes realizados tras la comercialización del fármaco han descrito el desarrollo de trastornos psiquiátricos y del sueño.²

El objetivo de este estudio fue evaluar las RAM asociadas con el tratamiento con montelukast en la práctica clínica habitual en la Unidad de Neumonología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España), así como las características y evolución de estos pacientes.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, sobre las RAM relacionadas con montelukast en pacientes controlados en la

a. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

b. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

c. Unidad de Neumonología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Correspondencia:

Dr. Carlos Martín de Vicente: clmartin@salud.aragon.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-10-2020

Aceptado: 12-1-2021

Unidad de Neumonología Pediátrica de nuestro centro con edades comprendidas entre los 0 meses y los 15 años por sibilancias recurrentes y/o asma desde enero de 2012 hasta diciembre de 2017, con seguimiento hasta diciembre de 2018. El estudio obtuvo la aprobación del Comité de ética institucional. Las RAM se detectaron durante el seguimiento habitual en consulta o referidas por las familias en la primera valoración en caso de haber aparecido antes; se dejó constancia de estas en la documentación de cada paciente.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2017, se han derivado a nuestra Unidad 454 pacientes por sibilancias recurrentes y/o asma. El 76,6 % (n = 348) había recibido tratamiento con montelukast previamente o durante el seguimiento en Neumonología Pediátrica, 20 de los cuales presentaron RAM que requirieron la suspensión del tratamiento (5,7 % de los pacientes tratados con el fármaco).

De los 20 pacientes que sufrieron RAM, 12 eran varones, 17 blanco europeos y tenían una edad media de $3,89 \pm 2,26$ años (0,94-11,6 años).

Los síntomas que presentaron fueron insomnio (n = 7), hiperactividad (n = 4), pesadillas (n = 3), dolor abdominal (n = 2), parestesias en extremidades (n = 2), incremento de la tos (n = 1), alucinaciones (n = 1), exantema (n = 1), vómitos (n = 1) e irritabilidad nocturna (n = 1). Cuatro de ellos presentaron más de un síntoma de manera simultánea.

En nuestra serie, las RAM más frecuentes fueron las relacionadas con trastornos del sueño (n = 10), de los cuales el más común fue el insomnio (n = 7). Teniendo en cuenta la edad, las RAM fueron más frecuentes en menores de 3 años, presentes en 11 niños.

El período de latencia desde el inicio de tratamiento hasta la aparición de las RAM es muy amplio, desde 3-4 días hasta 18 meses, con una mediana de tratamiento hasta la aparición de los síntomas de 5 semanas (mínimo 2-3 días, máximo 18 meses). En la mayoría de los casos, los síntomas aparecieron entre las 4 y 12 semanas. En el caso que presentó síntomas de mayor gravedad (alucinaciones) aparecieron a los pocos días de tratamiento.

La posología fue correcta en todos los pacientes, excepto en uno de ellos, a quien se le administró una dosis superior a la correspondiente para su edad y presentó parestesias.

De los 20 pacientes que presentaron RAM, 12 recibieron tratamiento concomitante con otros fármacos para el control del asma. Todos los pacientes suspendieron el tratamiento con montelukast para la desaparición de los síntomas. Nuestros pacientes presentaron recuperación completa a los pocos días y tolerancia al resto de tratamientos, excepto dos casos. Uno de ellos refirió sensación de mareo tras la administración de glucocorticoide inhalado. Las pesadillas, que fueron relacionadas con el montelukast, remitieron tras suspender este fármaco. Otro niño refirió, además de síntomas relacionados con la toma de montelukast (dolor abdominal), incremento de la tos tras la administración de tratamiento combinado de glucocorticoide inhalado y broncodilatador de acción prolongada; tras la mejoría inicial del dolor abdominal, este paciente ha presentado episodios recurrentes de dolor abdominal pese a la suspensión del tratamiento con ARLT. Ambos pacientes han sido valorados posteriormente por episodios de ansiedad y/o nerviosismo, sin recibir, en ese momento tratamiento de base de asma.

En dos pacientes se retomó el tratamiento, con reaparición de los mismos síntomas en la primera administración del fármaco, por lo que se la consideró una RAM definida. En otro paciente no se objetivó mejora tras finalizar el tratamiento, por lo que en este caso la causalidad no está relacionada con el tratamiento. El resto de los pacientes mejoraron tras suspender el tratamiento, que no se reinició, por lo que, en estos casos, la RAM se clasificaría como probable. Respecto a la intensidad de las RAM que presentaron nuestros pacientes, todas aparecieron en los casos leves y desaparecieron al suspender el montelukast, sin precisar ningún tratamiento farmacológico.

En uno de los pacientes en los que la RAM fue definida (con un período de latencia de 3-4 semanas), se han administrado tandas cortas de 7 días de montelukast en contexto de bronquitis aguda, con mejora clínica respiratoria y sin presentar RAM tras la reintroducción del fármaco en estos períodos.

DISCUSIÓN

El montelukast es un fármaco muy utilizado en pediatría para el tratamiento de episodios recurrentes de sibilancias y asma. Se trata de un fármaco seguro; sin embargo, se han descrito RAM en su uso en la práctica clínica habitual que no habían sido descritas antes.

En varios estudios publicados, las RAM más frecuentes en la población pediátrica han sido los trastornos del sueño relacionados con la fase REM, como las pesadillas.^{3,4} Sin embargo, en nuestros pacientes predomina el insomnio, síntoma que en otras series de casos es más frecuente en adultos. Algunas series muestran una incidencia de alteraciones neuropsiquiátricas del 62,4 % en sus pacientes, con impacto de en la calidad de vida.⁵ La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA; por su sigla en inglés) ha registrado desde enero de 2018 a mayo de 2019 dos casos de trastorno neuropsiquiátrico relacionados con abstinencia en pacientes de 10 y 17 años.⁶

La cefalea ha sido descrita como una de las RAM más frecuentes en pediatría, como en la serie de Callero-Viera et al.⁷ Sin embargo, en nuestra muestra ningún paciente la ha presentado. También se ha descrito en población pediátrica la ideación suicida,⁵ que tampoco ha sido objetivada en ninguno de nuestros pacientes.

Cabe destacar que dos de nuestros pacientes, de 7 y 11 años, presentaron parestesias y sensación de hormigueo de extremidades, síntoma descrito en adultos⁸ y nunca antes en niños.

Existen diversas hipótesis relacionadas con el aumento de RAM tras la comercialización del montelukast, como pueden ser un perfil diferente de los pacientes en población real, una mayor atención de las familias en la observación de estas RAM o un efecto sinérgico con otros fármacos utilizados en el tratamiento de base del asma.⁹ En nuestra serie, el 55 % de los pacientes estaban tomando también otros medicamentos para el control del asma.

Respecto al período de latencia desde el inicio del tratamiento hasta el desarrollo de los síntomas, creemos que es posible que en algunos pacientes se haya retrasado la asociación del tratamiento con los síntomas (especialmente en trastornos del sueño como pesadillas, que son episodios de relativa frecuencia en población pediátrica sana).

La mejora de la sintomatología tras la suspensión del tratamiento sugiere una clara relación causal entre el tratamiento con

montelukast y los síntomas de los pacientes, excepto en uno de los casos, que ha presentado posteriormente episodios recurrentes de dolor abdominal, sin poder afirmar que este síntoma fuese debido al tratamiento con montelukast.

En nuestra experiencia, el tratamiento con montelukast es bien tolerado en niños. Sin embargo, se debe tener en cuenta que puede provocar RAM, presentes en el 5,7 % de los pacientes estudiados que recibieron este tratamiento, especialmente relacionadas con hiperactividad y trastornos del sueño. La evolución de nuestros pacientes fue satisfactoria tras suspender el tratamiento. Creemos importante tener en cuenta esta posibilidad e informar a los familiares o cuidadores para evitar la prolongación del tratamiento en caso de mala tolerancia y ofrecer una alternativa terapéutica. ■

REFERENCIAS

1. Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect.* 2017; 5(5):e00341.
2. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18:858-64.
3. Reacciones Adversas a medicamentos. *Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.* 2007;14(1)abril. [Acceso: 13 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/bram/bol_ram_2007_abril.pdf
4. Cereza G, García Doladé N, Laporte JR. Nightmares induced by montelukast in children and adults. *Eur Respir J.* 2012; 40(6):1574-5.
5. Yilmaz Bayer O, Turktas I, Ertoy Karagol HI, Soysal S, Yapar D. Neuropsychiatric adverse drug reactions induced by montelukast in children with asthma impair their quality of life. *J Asthma.* 2020:1-14 [En prensa].
6. Biehl A. Neuropsychiatric Events Associated with Montelukast: Postmarketing Experience. September 27, 2019. Center for Drug Evaluation and Research. [Acceso: 13 de enero de 2020]. Disponible en: www.fda.gov/media/131184/download
7. Callero-Viera A, Infante S, Fuentes-Aparicio V, Zapatero L, Alonso-Lebrero E. Neuropsychiatric reactions to Montelukast. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012; 22(6):452-3.
8. Calapai G, Casciaro M, Miroddi M, Calapai F, et al. Montelukast-Induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology.* 2014; 94(1-2):60-70.
9. Benard B, Bastien V, Vinet B, Yang R, et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J.* 2017; 50(2):1700148.