



27 y 28 de Agosto 2009 Córdoba Antileucotrienos

Montelukast es un antagonista del receptor de cisteil-leucotrienos: (Cys LT); éstos son LTC₄, LTD₄ y LTE₄; se encuentran en el músculo liso bronquial, en el epitelio y endotelio de la mucosa de la vía aérea; son liberados por los mastocitos y eosinófilos.

Mecanismo de acción: potente acción antiinflamatoria.

- 1- Acción Broncodilatadora aditiva a los Beta adrenérgicos
- 2- Protege la broncoconstricción de la fase temprana y tardía del asma mediada por antígenos
- 3- Reduce la inflamación eosinofílica (reducen el número de Eo en esputo y sangre periférica)
- 4- Reduce la permeabilidad vascular y el edema de la mucosa
- 5- Reduce la hipersecreción mucosa
- 6- Mejora la motilidad y el transporte mucociliar

Biodisponibilidad:

- Vida media: 2 – 5 hs
- Concentración plasmática pico: 3-4 hs post ingesta
- Metabolismo hepático. Excreción casi completa por materia fecal

Indicaciones o beneficios del su uso de Montelukast

A- Asma bronquial

- 1- Asociado al tratamiento convencional
- 2- Broncoespasmos inducido por ejercicio en paciente asmáticos (BIE)
- 3- En niños menores de 12 años

B- Rinitis Alérgica estacional o perenne

- 1- Asociado al tratamiento convencional
- 2- Rinitis Alérgica y Asma concomitante. Guías NAEPP 2007 en niños
- 3- Rol de los antihistamínicos

A- Montelukast en Asma Bronquial

1) Asociado al tratamiento convencional

- a- En asma persistente controlado tiene un efecto marginal
- b- Protege de la broncoconstricción inducida por alérgenos (fase temprana y tardía mediada por antígenos)

La respuesta alérgica tardía, después de una provocación alérgica bronquial es inhibida por:

- una simple dosis de Montelukast inmediatamente después de la respuesta alérgica precoz
- una simple dosis de Montelukast más loratadina, 2 hs. previas a la inhalación del alérgeno

- c- En Asma persistente, moderado o severo, no controlado con tratamiento convencional: Montelukast es una droga, complementaria o adicional
 - En asma persistente, tratado con ICS como monoterapia: el tratamiento de 2º línea es LABA antes que Montelukast.
 - Agregar Montelukast como tercera droga controladora sino se logra el control con LABA + ICS (Guías GINA .Etapa 4)

- Montelukast reduce los efectos adversos de los ICS, cuando se requieren mayores dosis de éstos para lograr el control
- d- En Asma leve, Montelukast es fácil y cómodo de administrar (1 sola dosis oral diaria), cuando la técnica del uso de los inhaladores es inadecuada y/o el paciente los rechaza, por falta de adherencia a inhaladores. No hay bibliografía

2) *Broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE)*

- 7 al 20% de la población general
- 80% de los pacientes con asma no controlado
- relación directa entre BIE y el grado de hiperreactividad bronquial.

Patogénesis: cambio en la osmolaridad de la vía aérea por grandes volúmenes de aire inspirado frío y seco

Etapas del BIE:

- 1) Broncodilatación en los 6- 8 minutos iniciales
- 2) Broncoconstricción:

- comienza a los 3 minutos post ejercicio
- tiene un pico a los 10-15 minutos
- se resuelve a los 60 minutos
- hay un período refractario que dura 4 horas
significa que se produce una menor broncoconstricción con la repetición del ejercicio)

Diagnóstico: el Test de Ejercicio es el más específico; no lo es el Test de provocación con Metacolina ni la hiperventilación con aire frío.

Estrategias de manejo del BIE:

- 1) La prioridad es el control completo del Asma : el BIE es más frecuente en Asma no controlado
- 2) Prevención del BIE:
 - 2 disparos de SABA o Formoterol en los 10 minutos antes del ejercicio. Todos los pacientes con BIE, deben tener SABA siempre disponible.
 - 1 comprimido de Montelukast: la protección ya existe a las 12 horas de una única dosis y por su larga vida media permite una prevención del BIE hasta de 12 hs posterior a la ingesta.
 - Los antileucotrienos son superiores al Salmeterol en BIE en asmáticos, porque con el Salmeterol se desarrolla tolerancia a las 8 semanas, y el efecto broncoprotector del Montelukast es significativamente superior.

Rol Principal de Montelukast en BIE:

El mayor desafío terapéutico es en niños!!!

- Se sugiere el uso REGULAR de Montelukast en pacientes que requieren tratamiento diario para BIE, especialmente en niños por las características de su actividad física.
- Se ejercitan intensamente, impredeciblemente, repetitivamente e intermitentemente a lo largo del día.
- Rechazan el pretratamiento con SABA o LABA, antes de cada ejercicio
- Si el uso de Montelukast es regular , NO se debe tomar una dosis adicional para prevenir el BIE

Montelukast en Rinitis Alérgica estacional o perenne

La mayoría de las veces, la Rinitis Alérgica no puede ser curada; el tratamiento intenta reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Objetivos del tratamiento:

- a- controlar la inflamación y el edema de la mucosa
- b- mantener la ventilación y el drenaje adecuado de los senos paranasales
- c- reducir el número de exacerbaciones agudas

Montelukast (antileucotrienos) en Rinitis Alérgica:

1- Adyuvante o complementario al tratamiento convencional:

- Los glucocorticoides inhalados intranasales son la base del tratamiento de mantenimiento que se inicia con el uso de spray nasal, son más eficaces que el Montelukast como monoterapia.
- Los antileucotrienos: como terapia complementaria o adyuvante a los glucocorticoides tópicos, especialmente si hay congestión nasal refractaria y goteo nasal posterior.
- Los antileucotrienos no benefician a todos los pacientes con poliposis nasal, sí son útiles en aquellos que tienen concomitantemente rinitis, asma y alergia a la aspirina.

2- Rinitis Alérgica y Asma concomitante :

En pacientes con Rinitis alérgica (estacional o perenne) y Asma, el manejo médico de la rinitis puede mejorar el control del Asma. Montelukast es beneficioso para ambas patologías.

Las **Guías NAEP (National Asthma Education and Prevention Program) 2007** en niños, avalan las siguientes recomendaciones:

- En general, se usa medicación controladora en niños a partir de los 6 años; y dependiendo de la severidad de los síntomas, entre los 0 y 4 años.
- **Asma persistente:** el tratamiento de 1era línea son los ICS (Budesonide inhalada)

Uso de Montelukast:

- a- Asociar Montelukast a ICS si no hay control del Asma; antes de aumentar ICS, en mayores de 1 a (Rp/adyuvante)
- b- Montelukast en niños sin adherencia al uso de inhaladores.
- Montelukast aprobado por la FDA para control del Asma en mayores de 12 meses y para tratamiento de la rinitis en mayores de 6 meses.

3- Rol de los Antihistamínicos:

- a- Montelukast como monoterapia tiene una eficacia similar a la loratadina, pero menor que el corticoide tópico intranasal.
- b- El uso crónico de descongestivos de 2da generación no sedantes, debe evitarse como tratamiento de mantenimiento.
- c- Montelukast asociado a loratadina o cetirizina, tienen un efecto similar al del corticoide tópico nasal.

1. Effects of Montelukast and Salmeterol on Physical Performance and Exercise Economy in Adult Asthmatics With Exercise-Induced Bronchoconstriction^{*} *Chest* 2004; 126:1154-1160;
2. Fluticasone Propionate Nasal Spray Is Superior to Montelukast for Allergic Rhinitis While Neither Affects Overall Asthma Control^{*} *Chest* 2005; 128:1910-1920
3. Marginal Utility of Montelukast for Persistent Asthma^{*}
4. *Chest* 2002; 121:334-337
5. The Effect of Montelukast on Exhaled Nitric Oxide and Lung Function in Asthmatic Children 2 to 5 Years Old^{*} *Chest* 2005; 127:509-514
6. Salmeterol Powder Provides Significantly Better Benefit Than Montelukast in Asthmatic Patients Receiving Concomitant Inhaled Corticosteroid Therapy^{*} *Chest* 2001; 120:423-430;
7. Evaluation of Salmeterol or Montelukast as Second-Line Therapy for Asthma Not Controlled With Inhaled Corticosteroids^{*} *Chest* 2001; 119:1021-1026
8. Churg-Strauss Syndrome in Patients Receiving Montelukast as Treatment for Asthma^{*} *Chest* 2000; 117:708-713;
9. **Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary**
E. D. Bateman¹, S. S. Hurd², P. J. Barnes³, J. Bousquet⁴, J. M. Drazen⁵, M. FitzGerald⁶, P. Gibson⁷, K. Ohta⁸, P. O'Byrne⁹, S. E. B. E. Davis, C. Illamperuma, G. M. Gauvreau, R. M. Watson, P. M. O'Byrne, F. Deschesnes, L. P. Boulet, and D. W. Cockcroft
Eur Respir J 2008; 31:143-178
10. **Single-dose desloratadine and montelukast and allergen-induced late airway responses** *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1302-1308.
11. F. Kannies, K. Richter, S. Janicki, M.B. Schleiss, R.A. Jörres, and H. Magnussen
Dose reduction of inhaled corticosteroids under concomitant medication with montelukast in patients with asthma
Eur. Respir. J. 2002; 1080-1087.
12. V Villena, R Hidalgo, MT Sotelo, and P Martin-Escribano
Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Eur. Respir. J.* 15: 626.
13. M. R. Zeidler, E. C. Kleerup, J. G. Goldin, H. J. Kim, D. A. Truong, M. D. Simmons, J. W. Sayre, W. Liu, R. Elashoff, and D. P. Tashkin
Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma
Eur. Respir. J. 2006; 27: 307-315.
14. M. Rosewich, M. A. Rose, O. Eickmeier, M. Travaci, R. Kitz, and S. Zielen
Montelukast as add-on therapy to β -agonists and late airway response
Eur. Respir. J. 2007; 30: 56-61.
15. F. Kannies, K. Richter, S. Böhme, R.A. Jörres, and H. Magnussen
Montelukast versus fluticasone: effects on lung function, airway responsiveness and inflammation in moderate asthma
Eur. Respir. J. 2002; 20: 853-858.
16. D.K.C. Lee, K. Haggart, F.M. Robb, and B.J. Lipworth
Montelukast protects against nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma
Eur. Respir. J. 2004; 24: 226-230.
17. D.G. Peroni, G.L. Piacentini, A. Pietrobelli, A. Loiacono, W. De Gasperi, A. Sabbion, R. Micciolo, and A.L. Boner
The combination of single-dose montelukast and loratadine on exercise-induced bronchospasm in children
Eur. Respir. J. 2002; 20: 104-107.