



Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Reacciones neuropsiquiátricas asociadas al uso de montelukast

Q.F. Paulina Encina
Dra. Arelyz Rodríguez

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, la evidencia disponible indica que el asma es una de las enfermedades pediátricas más importantes en términos de prevalencia, morbilidad y consumo de recursos¹; esto ha motivado el uso y desarrollo de nuevos fármacos en contra de esta patología. Los cisteinil-leucotrienos juegan un importante papel en los mecanismos de inflamación y remodelación de la vía aérea en pacientes asmáticos; por lo que el empleo de fármacos que inhiban esta vía se ha vuelto una herramienta importante en este tipo de enfermedades².

Los antileucotrienos son fármacos destinados a bloquear la síntesis o actividad de los cisteinil-leucotrienos. Según su mecanismo de acción se clasifican en dos grupos: inhibidores de la síntesis de leucotrienos (zileutón), no autorizado en Chile hasta la fecha, o antagonistas de los receptores cisteinil-leucotrienos (zafirlukast y montelukast)³. A diferencia de las terapias que convencionalmente se utilizan para el tratamiento del asma, los antileucotrienos se administran por vía oral, con todas las ventajas que ello conlleva, lo que hace que su uso en pacientes pediátricos se vuelva especialmente atractivo. Los antileucotrienos constituyen una familia de fármacos que han demostrado su eficacia en el asma y, en menor medida, en la rinitis alérgica. Su utilidad en otras enfermedades alérgicas no está bien establecida⁴

MONTELUKAST

Montelukast es un antagonista de leucotrienos, aprobado en Chile para el tratamiento y profilaxis del asma bronquial crónica en pacientes adultos y pediátricos desde los 12 meses de edad, el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional en adultos y pacientes pediátricos desde los 2 años de edad, y la rinitis alérgica perenne en adultos y pacientes pediátricos desde los 6 meses de edad⁵. Montelukast ha mostrado su eficacia en el asma en niños de todas las edades, independientemente de su relación con virus o con alérgenos, así como en el asma desencadenada por ejercicio⁷. En general los antileucotrienos han mostrado ser más eficaces que placebo, seguros y bien tolerados⁸. El fármaco antiasmático montelukast (Singulair®) fue el tercer medicamento de marca comercial más prescrito en EE UU, con 28 millones de recetas en el año 2011⁹. A pesar de su popularidad, eficacia demostrada y buen perfil de seguridad, informes posteriores a la comercialización han relacionado al fármaco con la aparición reacciones neuropsiquiátricas, particularmente comunes en niños¹⁰.

REACCIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS

La Agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos (FDA), el año 2009, concluyó la revisión del perfil de seguridad de montelukast, zafirlukast y zileutón, motivado por el reporte de eventos adversos

neuropsiquiátricos asociados a estos medicamentos; los casos reportados incluían agitación, agresividad, ansiedad, alteraciones del sueño, alucinaciones, depresión, insomnio, irritabilidad, inquietud y pensamientos y conductas suicidas. Como parte de su revisión, la FDA examinó los informes posteriores a la comercialización y también pidió a los fabricantes someter todos los datos de los ensayos clínicos disponibles para estos productos. A raíz de esta evaluación la FDA solicitó, a los fabricantes de estos fármacos, incluir una advertencia en el prospecto, acerca de la posibilidad de presentar eventos neuropsiquiátricos asociados a su administración¹⁰.

La Agencia reguladora de medicamentos de uso humano de Australia (TGA), publicó un recordatorio sobre la posibilidad de aparición de eventos adversos neuropsiquiátricos en niños, adolescentes y adultos tratados con montelukast, basándose en el reporte, entre los años 2000 al 2013, de 58 casos de eventos adversos neuropsiquiátricos asociados al uso de este medicamento¹¹.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el año 2011, como consecuencia de la notificación de casos de reacciones psiquiátricas, hizo una revisión de los datos disponibles y concluyó que la información de este tipo de reacciones estaba adecuadamente descrita en las fichas técnicas (prospecto) de los medicamentos que contienen montelukast¹².

En diciembre de 2012, la European Respiratory Journal publicó los resultados de un estudio que compiló casos clínicos de pesadillas en niños y adultos tratados con montelukast. Estos casos clínicos fueron recogidos por el Sistema Español de Farmacovigilancia en diciembre de 2011. De los 24 pacientes con pesadillas, 17 fueron niños menores de ocho años. Además de las pesadillas, se hallaron otros eventos adversos psiquiátricos, incluyendo insomnio, alucinaciones, nerviosismo, irritabilidad, agresividad y ansiedad, en 12 de los 17 niños. En 18 pacientes, las pesadillas aparecieron en el primer día de exposición a montelukast o durante la primera semana de trata-

miento con el fármaco. En 21 de los 24 pacientes las pesadillas finalizaron rápidamente tras la retirada del fármaco. Tras la resolución de las pesadillas, tres pacientes fueron re-expuestos al fármaco, y en los tres casos las pesadillas reaparecieron¹³.

En Chile desde 1995 (año en el que comienza a realizarse la vigilancia de medicamentos a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia) hasta el año 2015, el Instituto de Salud Pública (ISP) ha recibido 8 notificaciones de reacciones adversas neuropsiquiátricas tras el uso de montelukast, todas en pacientes entre 2 y 9 años de edad¹⁴, aunque es necesario considerar que la cantidad de notificaciones asociadas a un medicamento, no es necesariamente reflejo del número de reacciones adversas que puede presentar una población, ya que el método del reporte espontáneo suele ir asociado a subnotificación. Además, es necesario tener presente que la cantidad de notificaciones que se recibe de un medicamento dependerá, entre otros factores, de la frecuencia con la que se utilice en la población. Actualmente, el ISP tiene 32 registros vigentes de productos farmacéuticos que contienen montelukast; en la mayoría de ellos, los efectos adversos de tipo neuropsiquiátrico se encuentran descritos en su folleto de información¹⁵.

En resumen, es importante tener en cuenta la posibilidad de aparición de reacciones adversas neuropsiquiátricas cuando se prescribe montelukast, pues la no identificación del fármaco como una posible causa puede dar lugar a la realización de pruebas diagnósticas y tratamientos innecesarios o reexposición tras reacciones adversas que pueden ser graves.

A nivel internacional las principales agencias reguladoras de medicamentos recomiendan al respecto lo siguiente^{10,11,12}:

- Tanto los médicos como los pacientes deben estar alerta a la aparición de este tipo de reacciones adversas cuando se utilice montelukast.
- Los pacientes deben ser instruidos para informar a sus médicos si presentan reacciones de éste tipo.

- Los médicos deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con montelukast si los pacientes desarrollan síntomas neuropsiquiátricos.

Pese a que la mayoría de las reacciones adversas neuropsiquiátricas asociadas a montelukast se encuentran descritas en su ficha técnica, la escasa información de las mismas en la literatura es motivo suficiente para incentivar a los profesionales de la salud a que continúen notificando éstas y cualquier otra sospecha de RAM de las que tomen conocimiento, con el fin de contribuir al uso seguro de los medicamentos en la población.

REFERENCIAS:

1. García-Marcos L, & González E. Los antileucotrienos en el tratamiento del asma. *An Pediatr Contin.* 2003; 1(2): 90-93.
2. García R. E. V, López J. H, & Meléndez Á. P. Antileucotrienos, revisión de la literatura. *Alergia e Inmunol. Pediatr.* 2005; 14(2): 56-59.
3. Garde J M, et al. Mesas redondas-3. Mesa redonda: actualización en alergia pediátrica (ii). nuevas perspectivas terapéuticas- antileucotrienos. su uso en pediatría. *Allergología et Immunopathología.* 2000; 28(3): 136-142.
4. Moral-Gil L, Toral Pérez T. Farmacoterapia de las enfermedades alérgicas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2013; 1:107-19.
5. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: F-21688/15 (Consultada 27/07/2016).
6. Mendoza A. y Col. Síntesis y metabolismo de los leucotrienos. *Rev Soc Bol Ped.* 2007. 46(2): 113-7.
7. Montuschi P, Peters-Golden MLP. Leukotriene modifiers for asthma treatment. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40:1732-41.
8. Boletín de información farmacoterapéutica de navarra. Lugar de los antileucotrienos en la terapéutica infantil. Volumen 17, nº 1 enero-febrero 2009. [Disponible en : <http://temas.sld.cu/medicamentosterapeutica/files/2014/09/antileucotrienos.pdf>].
9. Top-selling drugs (by units sold) of 2011. (Nota: Singulair es el tercer fármaco de marca comercial más vendido, el sexto en total). Drugs.com. [Disponible en: www.drugs.com/stats/top100/2011/units].
10. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Information for Healthcare Professionals Updated Information on Leukotriene Inhibitors: Montelukast (marketed as Singulair), Zafirlukast (marketed as Accolate), and Zileuton (marketed as Zyflo and Zyflo CR), 28 de Agosto de 2009. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165489.htm> [Consultado 31/03/2016].
11. Australian Government Department of Health and Ageing. Montelukast – neuropsychiatric risks. *Medicines Safety Update.* 2013; 4 (2): 58.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamento de uso humano y productos sanitarios. Información sobre seguridad. Montelukast: notificación de casos de reacciones psiquiátricas. 2011. [Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2011/febrero/informe-medicamentos.htm>]
13. Cereza G, Garcia-Dolade N, Laporte J-R. Nightmares induced by montelukast in children and adults. *Eur Resp Jnl.* 2012; 40 (6):1574-75.
14. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia. (Consultada: 31/03/2016).
15. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA (Consultada 27/07/2016).