

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS DEL MONTELUKAST?

Natalia Suárez
Residente Pediatría

Olga Morales
Pediatra neumóloga



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**
1803

ORIGINAL ARTICLE

Adverse drug reactions of montelukast in children and adults

Meindina G. Haarman¹ , Florence van Hunsel² & Tjalling W. de Vries³

¹Department of Pediatric Cardiology, Center for Congenital Heart Diseases, Beatrix Children's Hospital, University Medical Center Groningen, The Netherlands

²Netherlands Pharmacovigilance Center Lareb, Den Bosch, The Netherlands

³Department of Pediatrics, Medical Center Leeuwarden, Leeuwarden, The Netherlands

- 2017
- Pharmacology Research and Perspectives
- No conflictos de interés y no financiado por laboratorios.
- Autores hacen parte del grupo de farmacovigilancia de Países Bajos
- 2 Julio del 2017

CONTEXTO

- Montelukast es un antagonista selectivo del receptor de leucotrienos. Usado en asma y rinitis alérgica.
- Su efectividad es debatida, las guías aun lo recomiendan
- Se han reportado efectos adversos neuropsiquiátricos y de angitis granulomatosa alérgica (síndrome de Churg-Strauss)
- Adultos se han registrado efectos adversos como: infecciones de la vía aérea superior (>10% de los usuarios) fiebre rash náuseas vómito diarrea y aumento de los niveles de las enzimas hepáticas.
- Niños los efectos adversos reportados han sido: cefaleas, dolor abdominal, rash, sed, hiperquinesia, asma y eczema.
- En ambos alteraciones del sueño.

OBJETIVO

- Determinar el perfil de seguridad del montelukast en la practica diaria y detallar los efectos adversos en niños y adultos que guíen la practica del médico.

MÉTODO

- Estudio de tipo retrospectivo, niños de 0-18 años y adultos mas de 19 años que hayan sido reportados en el instituto de farmacovigilancia de Países Bajos y la bases de datos de la OMS (Global ICSR database Vigibase) hasta el 2016.
- Se evaluaron cada uno de los reportes de forma individual para determinar la causalidad por asesores entrenados.
- Cada caso se evaluó el tiempo de uso, el uso de medicamentos concomitantes, edad, sexo
- se clasificaron como serios y no serios según los criterios internacionales
- Efectos adversos reportados al instituto de farmacovigilancia de Países Bajos hasta el 2016.

RESULTADOS

- Reportaron 331 casos, 124 en hombres (37,5%) y 203 (61,3%) en mujeres.
 - 32,3% de los casos entre 0-18 años y 214 casos (64,7%) en mayores de 19 años.
 - 45 serios (13,6%)
 - Dos muertes , una por embolismo pulmonar sin relación con el montelukast y otra con falla renal por una posible asociación con el uso de montelukast. Pero no se puede confirmar que sea debida al uso de montelukast. Solo han sido dos casos.
 - 26 casos requirieron de hospitalización: epilepsia, dolor torácico, insomnio, desorden del movimiento, vasculitis, anestesia, urticaria, sangrado GI, deterioro del estado general, lipodistrofia membranosa, eosinofilia, tos, reacción anafiláctica, 10 se recuperaron por completo. Los otros no reportaron.
- Mundial reportaron 17723 casos de eventos adversos, 6960 casos en hombres (39,3%) y 9732 (54,9% en mujeres. los otros casos el genero fue desconocido
 - 5743 casos 32,4% eran de 0-18 años.
 - 20,7% de los casos no reportaron la edad

Table 3. Most common adverse drug reactions (ADRs) after montelukast reported to the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb and the WHO Global ICSR database VigiBase®.

Adverse drug reaction	Total number of reports at VigiBase®	ROR ¹ VigiBase® (95% CI)	Number of reports in children <19 year at VigiBase®	ROR ¹ VigiBase® in children <19y (95% CI)	Total number of reports at Lareb	ROR ¹ Lareb (95% CI)	Number of reports in children <19 year at Lareb	ROR ¹ Lareb in children <19 year (95% CI)
Depression	1188	6.93 (6.54–7.36)	493	<u>20.52 (18.65–22.58)</u>	5	1.91 (0.79–4.62)	–	–
Headache	1128	1.85 (1.75–1.97)	371	1.91 (1.72–2.12)	37	<u>2.26 (1.61–3.19)</u>	17	3.18 (2.66–3.70)
Aggression	1101	24.99 (23.49–26.59)	808	<u>29.77 (27.54–32.18)</u>	11	9.27 (5.06–16.99)	7	12.02 (11.24–12.80)
Suicidal ideation	1047	20.43 (19.18–21.76)	495	<u>38.27 (34.68–42.22)</u>	1	–	–	–
Insomnia	1020	5.08 (4.77–5.41)	417	11.15 (10.07–12.35)	15	3.45 (2.05–5.81)	7	4.60 (3.83–5.38)
Anxiety	948	5.11 (4.79–5.46)	468	16.99 (15.41–18.72)	6	2.79 (1.24–6.26)	2	–
Abnormal behavior	892	34.05 (31.79–36.46)	643	17.64 (15.99–19.46)	7	12.02 (5.64–25.61)	7	8.56 (7.79–9.34)
Nightmares	749	<u>22.48 (20.87–24.21)</u>	448	<u>78.04 (69.95–87.07)</u>	25	<u>19.29 (12.75–29.17)</u>	13	56.72 (56.09–57.35)
Dyspnea	649	1.30 (1.20–1.41)	120	1.14 (0.95–1.36)	13	1.47 (0.84–2.56)	–	–
Rash	540	0.65 (0.59–0.71)	161	0.31 (0.26–0.36)	17	1.77 (1.09–2.89)	7	1.28 (0.51–2.05)
Abdominal pain	511	1.81 (1.66–1.98)	222	2.24 (1.95–2.56)	15	<u>2.24 (1.33–3.77)</u>	8	3.67 (2.95–4.40)
Dizziness	541	0.89 (0.82–0.97)	97	0.72 (0.59–0.88)	12	0.94 (0.53–1.68)	–	–
Myalgia	352	1.66 (1.49–1.84)	58	1.57 (1.21–2.03)	12	1.26 (0.71–2.25)	–	–
Muscle spasms	291	2.44 (2.17–2.74)	57	3.98 (3.06–5.17)	10	2.87 (1.53–5.40)	–	–
Nausea	557	0.61 (0.56–0.66)	104	0.56 (0.46–0.68)	10	0.65 (0.35–1.23)	4	1.17 (0.16–2.17)

Disclaimer: This publication contains information obtained from UMC through <https://vigilyze.who-umc.org> (restricted access), accessed at 03-11-2016. The information comes from a variety of sources, and the likelihood that the suspected adverse reaction is drug-related is not the same in all cases, The information shown in this article does not represent the opinion of the World Health Organization. For more information see <http://www.who-umc.org/graphics/25300.pdf>

Table 1. Adverse drug reactions (ADRs) after montelukast reported to the Netherlands Pharmacovigilance Center Lareb and deemed serious, for example, leading to death, hospitalisation, or life threatening condition.

Adverse drug reaction	Comments	Relation with montelukast according to the Naranjo score (Naranjo et al. 1981)
Death	20-year-old woman with pulmonary embolism Woman of unknown age with renal failure.	
Allergic granulomatous angiitis		
Angioedema	4-year-old girl with concomitant use of pulmicort and foradil. Patient was treated with tavergil and prednisone. Montelukast was discontinued. Angioedema disappeared.	Possible
Malaise	45-year-old woman with concomitant use of 8 other medicines. Montelukast was discontinued and she recovered.	Possible
Epilepsy	9-year-old boy with no concomitant use of other medicines. Montelukast was discontinued and he recovered.	Possible
Chest pain	Man of unknown age with concomitant use of seretide. Montelukast was discontinued and he recovered.	Possible
Hallucination	13-year-old boy with no concomitant use of medicines. Montelukast was discontinued and he recovered.	Possible
Myalgia	47-year-old man with concomitant use of 5 other medicines. Montelukast was discontinued and he recovered.	Possible
Eosinophilia	66-year-old woman with concomitant use of seretide. Montelukast was discontinued and she recovered slowly.	Probable
Nightmare/somnambulism	72-year-old woman with concomitant use of 9 other medicines. Montelukast was discontinued and she recovered.	Probable
Chest discomfort	Woman of unknown age with concomitant use of 5 other medicines. Further information unknown Woman of unknown age with concomitant use of 3 other medicines. Further information unknown.	Possible Possible
Anaphylactic reaction	13-year-old boy with concomitant use of 4 other medicines. Montelukast was discontinued and he recovered.	Probable

SÍNDROME DE CHURG-STRAUS

Diagnostic criteria for Churg-Strauss syndrome (American College of Rheumatology)

Asthma

Eosinophilia (> 10%)

Paranasal sinusitis

Pulmonary infiltrate

Biopsy showing vascular eosinophilic infiltrate

Multiple mononeuropathy or polyneuropathy

Three or more criteria: sensitivity of 85% and specificity of 99.7%



Table 2. Characteristics of six patients hospitalised with allergic granulomatous angiitis reported to the Netherlands Pharmacovigilance Center Lareb.

Description	Latency	Concomitant medicine use	Action and outcome	Relation with Montelukast
33-year-old woman with a history of asthma	6 months	Doxycycline, prednisone, flixonase	Patient was treated with high dose oral prednisone; not yet recovered at the time of reporting.	Possible
53-year-old man with an unknown history	5 years	Flixonase, seretide	Montelukast has been Withdrawn; patient has not recovered at the time of reporting.	Doubtful
55-year-old woman with a history of asthma	8 months	Cetirizine, seretide, flixonase	Montelukast has been withdrawn; patient recovered after treatment with prednisone.	Possible
75-year-old woman with a history of asthma	7 days	Phenprocoumon, furosemide, digoxine, isosorbide mononitrate, carvedilol, ramipril, omeprazole, tiotropium	Montelukast has been withdrawn; patient was treated with prednisone and is recovering.	Possible
59-year-old woman with a history of asthma, rhinitis, and bronchiectasis	3 months	Mometasone, tiotropium, ciclesonide, beclometasone/formoterol	Montelukast has been withdrawn, and the patient is treated with prednisone. She is recovering.	Probable
75-year-old woman with a history of asthma	Unknown	Phenprocoumon, omeprazole, calcium carbonate, digoxine, furosemide, ramipril, isosorbide mononitrate, beclometasone/formoterol, tiotropium, cardvedilol	Montelukast has been withdrawn; patient recovered.	Possible

Disclaimer: This publication contains information obtained from UMC through <https://vigilyze.who-umc.org> (restricted access), accessed at 03-11-2016. The information derives from a variety of sources, and the likelihood that the suspected adverse reaction is drug-related is not the same in all cases. The information provided in this article does not represent the opinion of the World Health Organization. For more information, see <http://www.who-umc.org/graphics/25300.pdf>

RESULTADOS

- 8 pacientes con angiitis granulomatosa alérgica, pero la relación causal no se ha establecido aun. 563 en la bases de datos de WHO.
- Habla que puede ocurrir en menos de 0,01% de pacientes tratados con montelukast, en ocasiones la asociación se considera dudosa ya que se encontraban recibiendo otros medicamentos haciendo la relación con montelukast dudosa.
- Todos los pacientes solo presentan los síntomas después que se administra el montelukast, pero algunos tenían una disminución de los corticoesteroides de forma concomitante, se ha descrito que en algunos casos los síntomas se han detenido posterior a la suspensión de montelukast. Se requieren de mas estudios para establecer la asociación.

TEORÍAS

- Como un mecanismo probable para el desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos proponen:
 - 1. Aumento de la permeabilidad del sistema nervioso central
 - 2. Inhibición de la producción de neurotransmisores como serotonina y noradrenalina.
 - 3. Niños tengan mas energía por el mejor control de los síntomas de asma o rinitis alérgica y los padres pueden interpretarlo erróneamente como agresividad.
- Pero algunos estudios indican que el cerebro no expresa receptores de leucotrienos.
- Hasta ahora la explicación no se ha encontrado

RELACIÓN

- Otros estudios han demostrado reportes contradictorios en los usuarios de montelukast, en el 2017 la FDA declaró una alerta de los eventos neuropsiquiátricos, pero en el 2015 no se pudo establecer una relación significativa.
- Pero como se puede ver en el estudio los síntomas neuropsiquiátricos fueron frecuentemente reportados en pacientes de WHO y de países bajos sugiriendo una relación fuerte.

CONCLUSIONES

- Síntomas neuropsiquiátricos severos pueden ocurrir después del inicio de montelukast en niños y en adultos, especialmente agresión, depresión y pesadillas rápidamente después del inicio del montelukast.
- Reacciones serias como alergias, dolor torácico o angiitis granulomatosa deben alertar al médico.
- Puede haber un subregistro en estas bases de datos

Limitación del estudio es que la relación de causalidad no es siempre segura.

ANÁLISIS

- Descripción mas detallada de los eventos adversos
 - Que describen como agresividad
 - Que grado de depresión (depresión secundaria a una enfermedad crónica vs el uso de un medicamento?)
 - Que consideran como un comportamiento anormal
 - Momento en que se dan los síntomas y si finalizan con la suspensión del medicamento
- Enfermedades que su etiología es multifactorial: ambientales de crianza por la enfermedad crónica del paciente.
- Usar montelukast en aquellos pacientes que se benefician de su uso, considerando una suspensión oportuna en caso de no requerirlo ya que trae consigo algunas asociaciones con efectos adversos neuropsiquiátricos.
- Relación encontrada es importante preguntarlas en el seguimiento del paciente, idealmente un control de estos síntomas antes del inicio y después de iniciarlo, y si mejora o no con la suspensión.
- No se ha encontrado una causa de porque afecta más a los niños y su etiología.

GRACIAS