

Efectos adversos neuropsiquiátricos de montelukast

Neuropsychiatric adverse effects of montelukast

Reações psiquiátricas adversas do montelucaste

Federico Garafoni¹, Héctor Telechea², Gustavo Giachetto³

Resumen

En la última década se ha registrado un aumento en la prescripción de antileucotrienos, en particular montelukast. A partir del año 2007 comenzaron los primeros reportes efectos adversos de esfera neuropsiquiátrica en la edad pediátrica. Los efectos reportados incluían trastornos del sueño y del humor hasta una posible asociación con ideación suicida y suicidio consumado. En el presente trabajo se realiza una revisión de la seguridad de montelukast tema con objetivo de establecer o descartar una eventual asociación antes los fenómenos mencionados y la administración de antileucotrienos.

Palabras clave: Montelukast
Antagonistas de leucotrieno
Efectos colaterales y reacciones
adversas relacionados con
medicamentos

Summary

In the last decade there has been an increase in the prescription of antileukotrienes, specifically montelukast. The first pediatric reports discussing adverse neuropsychiatric effects go back to 2007. The reported effects included a range from sleep and mood disorders, to even a possible association with suicidal ideation and consummated suicide. In the

present paper we carry out a review of the safety of using montelukast in order to confirm or rule out an eventual association between such adverse effects and the administration of antileukotrienes.

Key words: Montelukast
Leukotriene antagonists
Drug-related side effects and
adverse reactions

Resumo

Na última década, houve um aumento na prescrição de antileucotrienos, em particular do montelucaste. A partir de 2007, começaram a surgir os primeiros reportes relativos aos efeitos neuropsiquiátricos adversos na idade pediátrica. Os efeitos relatados incluíram desde distúrbios do sono e do humor até uma possível associação com ideação suicida e suicídio consumado. No presente paper realizamos uma revisão da segurança no uso do montelucaste com o objetivo de confirmar ou descartar uma eventual associação entre os seus efeitos adversos e a administração de antileucotrienos.

Palavras chave: Montelukast
Antagonistas de leucotrienos
Efeitos colaterais e reações
adversas relacionados a
medicamentos

1. Ayudante. Depto. Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Prof. Adj. Depto. Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Prof. Dr. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

Depto. Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UDELAR.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Trabajo inédito.

Fecha recibido: 22 de febrero de 2019.

Fecha aprobado: 26 de febrero de 2019.

doi: 10.31134/AP.90.2.7

Introducción

En la última década, se ha observado un aumento en la prescripción y uso de los antagonistas de leucotrienos (ALT) en niños⁽¹⁾. Es probable que esto esté asociado con las guías de manejo clínico actuales que jerarquizan su rol en el tratamiento de niños asmáticos mayores de 5 años que no han logrado buen control con tratamiento con dosis plenas con corticoides inhalatorios (CI). Además, y a pesar de su eficacia dudosa y de no haberse registrado para ello, esta guía propone como alternativa los ALT en menores de 5 años con asma persistente⁽¹⁾.

Se trata de un grupo de fármacos habitualmente bien tolerado; sus principales efectos adversos en adultos y niños son intolerancia gastrointestinal y cefalea⁽²⁾. Sin embargo, en la etapa de vigilancia poscomercialización se han reportado efectos adversos vinculados a la esfera neuropsiquiátrica. Estos últimos han llamado la atención tanto por su frecuencia y gravedad, destacándose una posible asociación con ideación suicida e intentos de autoeliminación (IAE)⁽³⁾.

Esta puesta al día tiene como objetivo analizar la evidencia científica disponible sobre la asociación entre ALT y efectos adversos neuropsiquiátricos, en especial ideación suicida, intento de autoeliminación (IAE) y suicidio consumado.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scielo y Timbó. Se utilizaron las siguientes palabras Mesh: “Montelukast” AND “Adverse effects” AND “physiological effect of drugs”.

No se aplicaron límites relacionados con el año de publicación ni con el diseño metodológico del estudio.

De los estudios hallados en la búsqueda, se incluyeron aquellos que fueron realizados en niños, adolescentes y adultos jóvenes expuestos a montelukast y que comunicaban efectos adversos de la esfera neuropsiquiátrica.

Resultados

A continuación se presentan los principales resultados de los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión en la revisión.

Schumock G y colaboradores analizaron las alertas de la Food and Drug Administration (FDA) sobre suicidios relacionados con medicamentos durante un período de 15 años (1995-2010). Dentro de los grupos de fármacos relacionados se encontraban los antidepresivos, anti-epilépticos y los ALT. Entre estos últimos, montelukast fue el fármaco asociado con todos los reportes relacionados con suicidio⁽⁴⁾. Según los datos de la FDA, en el período 1998-2007 se reportaron 33 eventos relacio-

nados a suicidio, mientras que a partir del año 2008 se reportaron 591⁽⁵⁾.

A partir del año 2007 se comenzó a prestar mayor interés a los reportes de casos en los que pacientes tratados con montelukast presentaban síntomas neuropsiquiátricos tales como depresión, ideas suicidas, temor y alucinaciones⁽⁶⁾.

Wallerstedt y colaboradores evaluaron el riesgo de aparición de efectos psiquiátricos durante el tratamiento con montelukast en menores de 18 años. Para ello utilizaron la base de datos del Uppsala Monitoring Centre (Suecia) y fueron categorizados según los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Se consideraron en el análisis los reportes realizados entre 1998 y 2007. Para establecer la asociación entre los efectos mencionados y el fármaco utilizaron una medición logarítmica de desproporcionalidad, componente de información (CI). Este método otorga una medida de desproporcionalidad entre lo reportado con lo esperado. Cuando su valor es mayor a 0, refleja una desproporcionalidad entre los reportes recibidos frente a los esperados. Cuando es menor a 0, refleja menor cantidad de reportes recibidos que los esperados. Se reportaron 17.945 efectos adversos en niños entre 1998-2007: 103 asociados a montelukast, 44 catalogados como desórdenes psiquiátricos (23 en menores de 3 años). El número de eventos psiquiátricos reportados asociados a montelukast (44) fue superior al esperado (CI: 2,34) siendo esta diferencia estadísticamente significativa⁽⁷⁾ (tabla 1). Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron ansiedad y pesadillas⁽⁷⁾.

En el año 2007, la FDA realizó la primera alerta de seguridad, luego del suicidio de una adolescente de 15 años tras 17 días de tratamiento con montelukast. Si bien este evento aislado no permite asegurar la causalidad, la FDA exigió a los fabricantes de montelukast, zafirlukast y zileuton incluir estos posibles efectos adversos en los registros para la comercialización⁽⁴⁾.

Posteriormente, en 2009, el laboratorio productor realizó una revisión de los ensayos clínicos controlados (ECC) y otros estudios de montelukast con el objetivo de evaluar exclusivamente la seguridad y su posible asociación con suicidio (IAE, ideación suicida y suicidio) en pacientes con asma. En esta revisión, se identificó un caso de ideación suicida en 9.929 expuestos a montelukast. En los ECC con placebo, en 12.218 expuestos a montelukast no se reportaron efectos neuropsiquiátricos. En los ECC con otros fármacos, en 3.953 expuestos a montelukast se detectó un caso de IAE en una mujer de 18 años con antecedentes previos de depresión. A su vez dentro de este mismo estudio, se identificaron tres reportes más pero en mujeres adultas: uno en el grupo montelukast y dos en el grupo control. Las tres presentaron an-

Tabla 1. Resumen de los estudios analizados en la revisión

	Tipo de estudio	Objetivo	Variable	n	Resultados
Wallerstedt et al	Reporte de casos	Riesgo de aparición de efectos psiquiátricos durante el tratamiento con montelukast en < de 18 años	Componente de información	17.945 efectos adversos 103 asociados a montelukast	Nº de eventos psiquiátricos reportados por montelukast (44) mayor al esperado. CI: 2,34 (p<0,05)
Philip.G et al	Revisión narrativa 4 ECA	Evaluar la seguridad y posible asociación con suicidio (IAE, ideación suicida y suicidio) en pacientes con asma tratados con montelukast		9.929	1 caso
	122.218			0 casos	
	3.953			1 caso	
	3.077 expuestos a montelukast y 1.464 no expuestos			1 caso no se puede establecer un nivel de asociación	
Schumock et al	Caso control anidado	Determinar la asociación entre el uso de ALT e IAE	IAE	344 casos (IAE) 3.438 controles	5,52% IAE vs 6,52% controles (OR 0,8 IC95%0,49-1,31)
Benard.B et al	Cohorte retrospectivo		Determinar la incidencia de efectos adversos neuropsiquiátricos	106	17 reacciones adversas. 16 por montelukast
Perona et al.	retrospectivo	Establecer frecuencia de eventos neuropsiquiátricos	Componente de información	3.855 reportes	CI >0, para todas las categorías de eventos, con significación estadística

tecedentes de patología psiquiátrica previa. En la revisión de estudios abiertos, en un total de 3.077 expuestos a montelukast y 1.464 no expuestos, se documentó ideación suicida en un adolescente de 12 años con antecedentes de déficit atencional y depresión. A partir de estos datos se concluye que, no se puede establecer un nivel de asociación⁽⁸⁾ (tabla 1).

El fabricante de zafirlukast reportó la ausencia de casos de ideación y/o suicidio en un total de 7.540 expuestos al tratamiento con montelukast⁽³⁾. A pesar de estos estudios, la FDA mantuvo la advertencia para pacientes y prescriptores sobre el riesgo de efectos neuropsiquiátricos.

En 2009 la FDA comunicó nuevamente reportes de eventos neuropsiquiátricos poscomercialización de los ALT y solicitó a los laboratorios que manufacturan estos fármacos el cambio de etiquetado de los mismos⁽⁴⁾.

Luego de este cambio de etiquetado se realizó un estudio observacional en Estados Unidos de América, cuyo objetivo fue valorar el impacto de esta medida sobre el uso de los ALT. Para ello se identificaron pacientes asmáticos a partir de una base de datos de cinco planes de salud en el período 2005-2010 de diferente rango etario (ni-

ños-adolescentes, n=30.000). En estos se determinó el porcentaje mensual de pacientes que fueron dispensados con ALT y antiasmáticos (no antiLT). También se determinó el porcentaje de asmáticos que requirió consulta con salud mental y el porcentaje que presentó IAE. Previo al cambio de etiquetado, el 2,79% utilizaban ALT y el 5,77% otros fármacos controladores del asma. Luego del cambio del etiquetado, la dispensación de ALT en niños y adolescentes disminuyó 0,23% (Reducción relativa 8,3%). A su vez la dispensación de no ALT aumentó 0,54%. Las consultas a los servicios de salud mental aumentaron 0,25% luego del cambio en el etiquetado y los IAE no presentaron cambios significativos en niños y adolescentes^(9,10). Este último hallazgo coincide con los resultados obtenidos por Schumock y colaboradores, que condujeron a un estudio caso control anidado, intentando determinar la asociación entre el uso de ALT e IAE mediante un análisis de regresión logística. En el estudio se obtuvieron 344 casos (IAE) y 3.438 controles. El 5,52% de los casos utilizaba ALT al momento del IAE vs 6,52% de los controles (OR 0,8; IC95% 0,49-1,31), sin poder demostrar ni descartar una asociación entre montelukast y riesgo de IAE⁽¹¹⁾(tabla 1).

Se cuenta con una revisión sistemática en la que se presentan resultados tanto positivos como negativos para la asociación del uso de montelukast con la tendencia suicida. Los autores concluyen que los informes de seguridad sugieren asociación, mientras que los estudios ecológicos, de cohortes y caso-control arrojan dudas al respecto. Esto se debería en parte a que los primeros presentan sesgo de información, por ser reportes individuales que no controlan las variables de confusión. Los estudios ecológicos no han detectado asociación positiva entre montelukast e IAE a nivel poblacional, lo cual no se podría generalizar a casos individuales⁽¹²⁾.

En abril de 2017, se comunicaron los resultados de un estudio de cohorte retrospectivo (2011-2016) realizado en Canadá, que incluyó pacientes de 1 a 17 años con diagnóstico de asma que iniciaban tratamiento con montelukast en monoterapia o combinada con corticoides inhalados (CI) o CI en monoterapia o combinados con agonistas β_2 adrenérgicos. La variable primaria consistió en determinar la incidencia de efectos adversos neuropsiquiátricos reportados mediante un cuestionario a los padres. Se comunicaron 17 reacciones adversas, 16 correspondieron a montelukast. La incidencia de efectos adversos que originaron el cese del uso de montelukast fue 16%. El cese del tratamiento debido a efectos adversos en monoterapia de los CI vs montelukast fue 1% vs 12%. Los efectos adversos informados fueron catalogados como muy leves a leves. La mayoría ocurrieron en los primeros 14 días de tratamiento y desaparecieron dentro de los 3,5 días posteriores al cese. Los más frecuentes fueron trastornos del sueño, irritabilidad y agresividad⁽¹³⁾.

Perona y colaboradores realizaron una revisión de la seguridad del montelukast, a partir de la base de datos (VigiBase) del Centro de Farmacovigilancia de Uppsala. VigiBase es la base de datos de la Organización Mundial de la Salud, donde reportan todos los países miembros. Se identificaron todos los reportes de eventos asociados a montelukast en menores de 18 años en dicha base de datos hasta el 1 de enero de 2015. Se calculó el componente de información para detectar desproporcionalidad entre el número de reportes esperado frente al recibido. En la base de datos se detectaron un total de 14.670 reportes relacionados con montelukast. Se identificaron 2.630 reportes catalogados como desórdenes psiquiátricos, y 1.225 como desórdenes del sistema nervioso en menores de 18 años. Fueron significativamente más frecuentes en niños que en niñas (63% vs 37%). Los mismos fueron más frecuentes en niños entre 2 y 11 años y en mayores de 11. En menores de 2 años se reportaron 163 eventos del total. Los eventos más frecuentemente reportados fueron: desórdenes de personalidad y conducta (36%) y desórdenes del sueño (36%). Los valores

del CI fueron mayores a 0 para todas las categorías de eventos adversos considerados (suicidio-auto-injuria// psicosis-desórdenes psicóticos// depresión-ansiedad// desórdenes del sueño)⁽¹⁴⁾.

En la tabla 1 se presentan los principales resultados de los estudios analizados.

Discusión

La presente revisión presenta limitaciones inherentes al tipo de estudios incluidos. La mayoría correspondieron a diseños retrospectivos y se basan en reportes espontáneos de los profesionales de salud. Esto determina que pueda existir un subreporte de eventos relacionados al suicidio. A su vez que se reporte no permite asegurar la relación de causalidad entre el evento reportado y la exposición al montelukast.

Para poder establecer una relación de causalidad se debe seguir un algoritmo. Uno de los más frecuentemente utilizado es del Karch y Lasagna. Los ítems incluidos en el mismo son: secuencia temporal, plausibilidad biológica, efecto de retirada y re-exposición al fármaco. En función de estos criterios se cataloga la reacción adversa en definitivo, probable, posible o no relacionado⁽¹⁵⁾.

Existe plausibilidad biológica para los efectos neuropsiquiátricos con la administración de montelukast. Es posible que alguno de los efectos neuropsiquiátricos estén asociados con la presencia de citoquinas e IL a nivel cerebral. Su síntesis podría disminuir en pacientes bajo tratamiento combinado con montelukast y CI, pero no cuando se emplea montelukast en monoterapia, ya que éste únicamente antagoniza la vía inflamatoria dependiente del receptor cysteinil LT 1^(6,16). Otros autores atribuyen estos efectos a la generación de óxido nítrico a nivel cerebral como consecuencia de la interacción de montelukast con su receptor⁽⁴⁾.

Conclusión

La calidad de la evidencia científica es insuficiente para extraer conclusiones definitivas para poder establecer relación entre motelukast y suicidio. Sin embargo para otros eventos neuropsiquiátricos es más probable la relación.

La Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología y el Colegio de Asma, Alergia e Inmunología consideran que la evidencia propuesta es insuficiente ya que la misma no fue conducida apropiadamente para poder determinar asociación entre los efectos adversos neuropsiquiátricos y el uso de montelukast. A pesar de ello existen datos empíricos a favor de la asociación^(7,11,13).

Al momento actual se puede afirmar que existe un campo de incertidumbre. En este escenario resulta im-

precindible ser cautelosos en la prescripción de este fármaco, indicarlo en aquellas situaciones previstas en su ficha técnica, minimizar el uso *off label*, respetar la dosificación y duración recomendados y monitorizar su eficacia y seguridad. Resulta fundamental notificar la aparición de cualquier evento adverso vinculado con su utilización. La farmacovigilancia es imprescindible para determinar el lugar de los ALT en la terapéutica.

Referencias bibliográficas

1. **Global Initiative for Asthma.** Global strategy for asthma management and prevention: updated 2018. Fontana, WI: GINA, 2018.
2. **Storms W, Michele T, Knorr B, Noonan G, Shapiro G, Zhang J, et al.** Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged > or = 6 years. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(1):77-87.
3. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Centro de Información Online de Medicamentos. Ficha técnica de Montelukast. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html>. [Consulta: julio 2018].
4. **Schumock G, Lee T, Joo M, Valuck R, Stayner L, Gibbons R.** Association between leukotriene-modifying agents and suicide: what is the evidence? *Drug Saf* 2011; 34(7): 533-44.
5. **Food and Drug Administration.** Leukotriene inhibitors: Montelukast (marketed as Singulair), Zafirlukast (marketed as Accolate), and Zileuton (marketed as Zyflo and Zyflo CR). Updated 8/28/2009. Disponible en: https://wayback.archive-it.org/7993/20170111080414/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatient-sandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165489.htm#end_of_text. [Consulta: 11 abril 2017].
6. **Kocyyigit A, Gulcan B, Yazar F, Uzun F, Igde M, Islek I.** Hallucination development with montelukast in a child with asthma: case presentation. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2013; 12(4):397-9.
7. **Wallerstedt S, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson A.** Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(9):858-64.
8. **Philip G, Hustad C, Noonan G, Malice M, Ezekowitz A, Reiss T, et al.** Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(4):691-6.e6.
9. **Philip G, Hustad C, Malice M, Noonan G, Ezekowitz A, Reiss T, et al.** Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(4):699-706.e8.
10. **Lu C, Zhang F, Lakoma M, Butler M, Fung V, Larkin E, et al.** Asthma treatments and mental health visits after a food and drug administration label change for leukotriene inhibitors. *Clin Ther* 2015; 37(6):1280-91.
11. **Schumock G, Stayner L, Valuck R, Joo M, Gibbons R, Lee T.** Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(2):368-75.
12. **Khalid F, Aftab A, Khatri S.** The association between leukotriene-modifying agents and suicidality: a review of literature. *Psychosomatics* 2018; 59(1):19-27.
13. **Benard B, Bastien V, Vinet B, Yang R, Krajcinovic M, Ducharme F.** Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J* 2017; 50(2). pii: 1700148.doi: 10.1183/13993003.00148-2017.
14. **Aldea A, García M, Sanz E.** Psychiatric disorders and montelukast in children: a disproportionality analysis of the Vigibase(®). *Drug Saf* 2016; 39(1):69-78.
15. **Uppsala Monitoring Centre.** Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Uppsala: UMC, 2001. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/iet-si/pdfs/informacion_tecnica/OMS_guia_farmacovigilancia.pdf. [Consulta: julio 2018].
16. **Postolache T, Komarow H, Tonelli L.** Allergy: a risk factor for suicide? *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10(5):363-76.

Correspondencia: Dr. Hector Telechea.
Correo electrónico: hmteleo@gmail.com