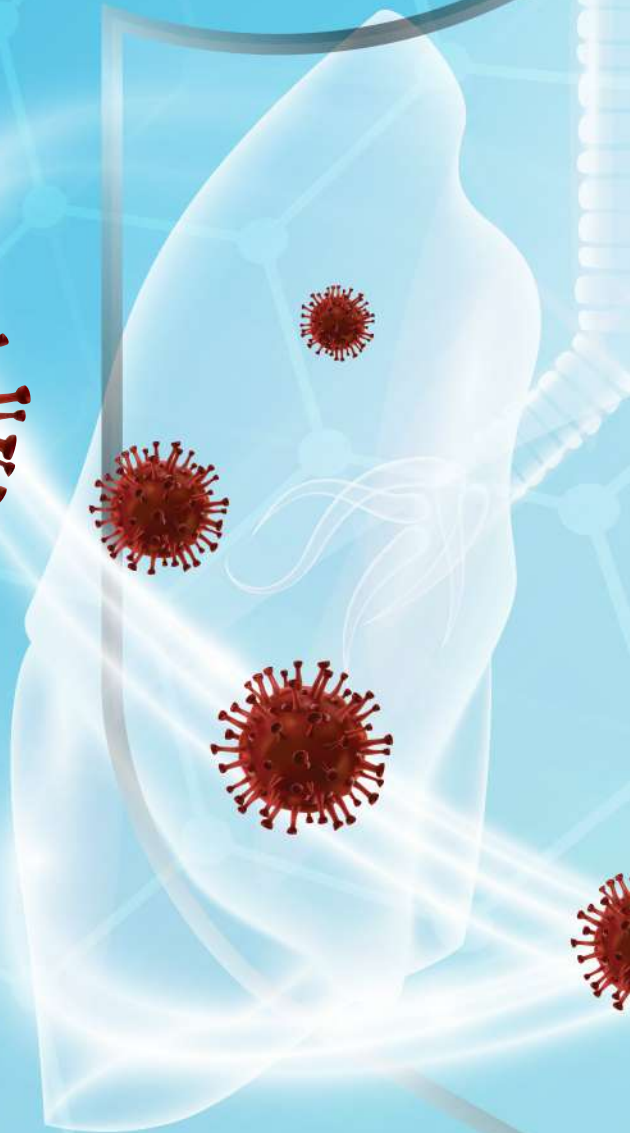
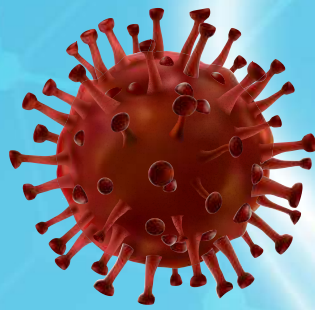


Curso de actualización en **Vías Respiratorias 2021**

USO DE MONTELUKAST

en infección por **SARS-COV-2**

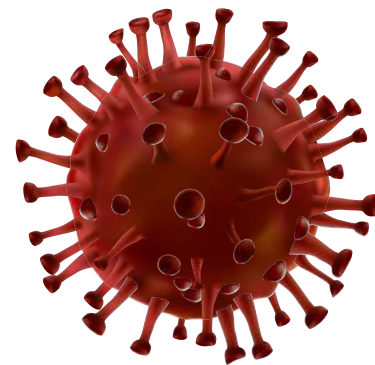


Everest[®]
Montelukast

 **LIOMONT**

USO DE MONTELUKAST

en infección por **SARS-COV-2**



Dr. Raúl Dorbeker Azcona, Pediatra.

Subespecialista en Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

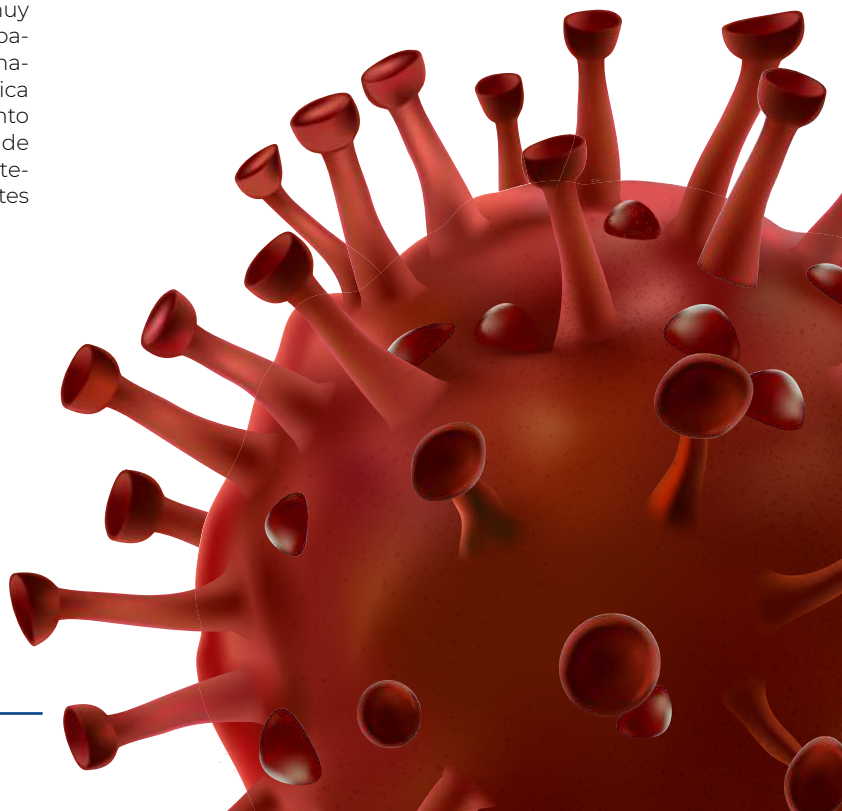
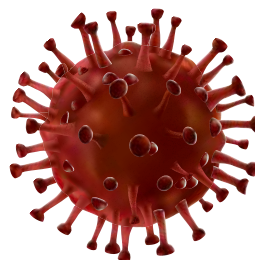
Jefe servicio Inmunoalergias, Hospital Juárez Centro

Agosto 2021



RESUMEN

A finales de 2019, Wuhan China, empezó a haber casos de neumonía sin causa aparente. Fue hasta 1 mes después que se encontró que el SARS-COV2 era el causante de estos casos de neumonía, y se denominó a la enfermedad que este virus causa como COVID-19. En pocos meses, se transformó en pandemia, actualmente hay millones de casos acumulados, y millones de muertos a los largo de todo el mundo. El agente causal es un virus RNA, de la familia de coronavirus, denominado SARS-COV2, el cual entra a nuestras células por medio del receptor ECA2, el cual se encuentra en diversas células del tracto respiratorio. El cuadro clínico, generalmente es caracterizado por tos, rinorrea, cefalea, muy similares a un resfriado común, sin embargo en algunos pacientes puede llegar a desencadenar un proceso inflamatorio sistémico y generalizado, ocasionando falla orgánica múltiple y muerte. Actualmente no existe un tratamiento antiviral específico para este virus, únicamente manejo de soporte. Recientemente se ha propuesto el uso de montelukast como una opción mas al tratamiento de pacientes con infección por SARS-COV2.





INTRODUCCIÓN

A principios diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China, empezó a detectarse casos de neumonía de causa desconocida. Posteriormente, el 27 de diciembre se documentó el primer caso similar en Francia, pero no se encontró asociación con los casos en China, y fue hasta el 30 de diciembre que las autoridades sanitarias de China, en Wuhan, anunciaron como aviso urgente de la presencia de brotes de neumonías de causa no identificada. Un día después, la OMS (Organización Mundial de la Salud), emitió un comunicado reportando 27 personas con neumonía de origen desconocido, 7 de los cuales estaban en estado crítico, y encontrando como foco sanitario el mercado de mariscos de Wuhan. El 1ro de enero de 2020, dicho mercado fue cerrado y sanitizado. El 5 de enero, se descartó como origen viral SARS (Síndrome respiratorio agudo grave, por sus siglas en inglés) y MERS (Síndrome respiratorio de Oriente Medio, por sus siglas en inglés). El 9 de enero, por parte de la OMS, determinó que el agente causal de estos cuadros de neumonía, era un virus de la familia “coronavirus”, y ese día se reportó la primera trágica defunción. Un día después, se obtuvo la secuenciación genética del virus, encontrando que era de la misma familia del SARS, se le denominó SARS-COV-2, y a la enfermedad que este virus causa, se le denominó COVID-19. El 13 de enero, se documentó el 1er caso, fuera de China (Tailandia). El 20 de enero se descubre que la transmisión de este nuevo virus se da humano a humano. El 21 de enero, se empiezan a reportar

casos en Taiwán y en Estados Unidos de América. 3 días después, empiezan a reportarse casos similares en Europa y en Francia, y ya para el 31 de enero, se reporta el primer caso en España. Tardó prácticamente 1 mes en llegar este nuevo virus a Latinoamérica, reportándose el primer caso en Brasil el 26 de febrero, y 2 días después, se reportó el primer caso en México, y ese mismo día, la OMS declaró que este nuevo virus se consideraba de “Alto Riesgo” para provocar una pandemia. Un día después, se reportó la primera defunción en el continente Americano (Seattle, EEUU). Ya el 11 de marzo, la OMS emite el comunicado que se trataba de una nueva pandemia. En ese mismo día, el 23 de marzo, en México inicia la “Jornada Nacional de Sana Distancia” como medida de mitigación de los contagios. Ya para finales de abril, a nivel mundial, había más de 3 millones de contagiados, y más de 1 millón de pacientes recuperados.¹⁻²

Se fueron presentando, a lo largo de muchos países diversas “olas” de contagio, acompañadas de defunciones, y fue hasta diciembre de 2020 que iniciaron las primeras inmunizaciones para este virus. Actualmente, a nivel mundial ha habido 208,485,060 personas contagiadas, 4,380,559 lamentables defunciones, y afortunadamente 4,747,502,566 dosis de vacunas (cifras al 17 de agosto 2021).³

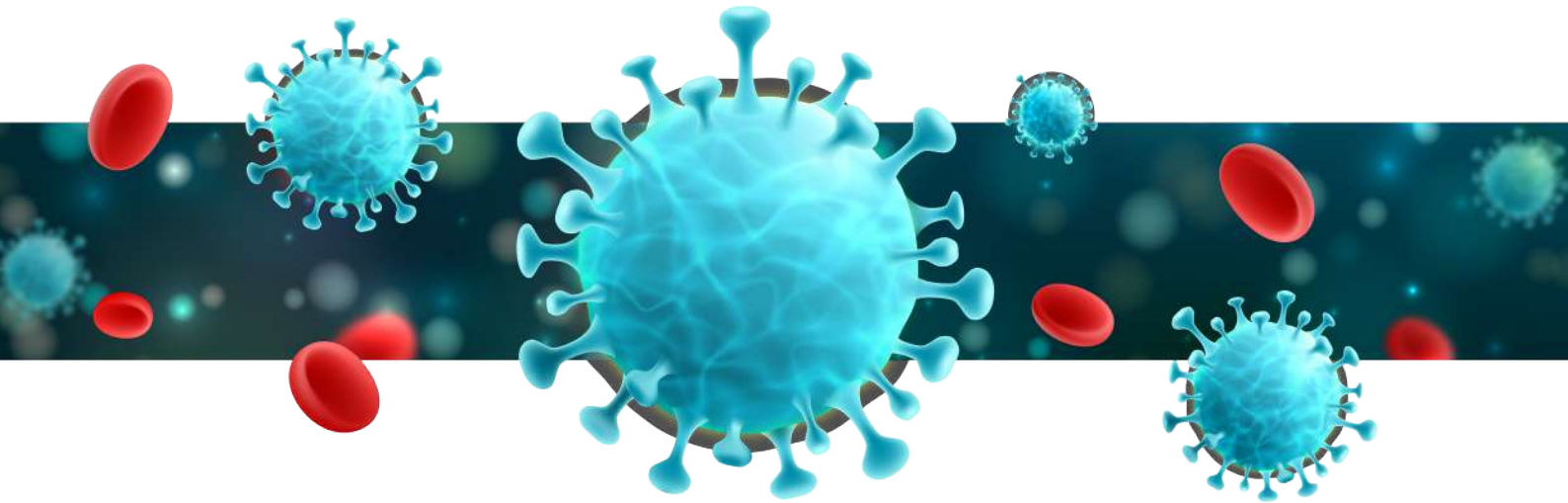
En México, nos encontramos en medio de la tercera ola de contagios, y tenemos en total 3,108,438 de contagios, 248,652 defunciones, y se han aplicado 77.6 millones de dosis de vacunas.³



SARS-COV-2

El agente etiológico de la COVID-19 es el SARS-COV-2. Se trata de un virus RNA de la familia de coronavirus. Esta familia tiene la facultad de infectar otros mamíferos y algunas aves, y se caracteriza por desarrollar enfermedades hepáticas, respiratorias, digestivas y neurológicas. Se han descrito 7 tipos de coronavirus, siendo 4 de ellos prevalentes en nuestro medio y generalmente causan cuadros de resfriados comunes en personas inmunocompetentes. Durante 2002 y 2003 hubo un brote de un coronavirus, denominado SARS, el cual causó 8098 casos contagiados, 774 muertes a lo largo de 26 países. También en el 2013, surgió el MERS contagiando a 2494 personas y causando la muerte a 858 pacientes, teniendo una mortalidad de 34%.⁴

El virus SARS-COV2, ha presentado contagios desde diciembre de 2019. Es un beta- coronavirus, caracterizado por una cadena sencilla de RNA, envuelto en una proteína nucleocápside, y además posee unas proteínas denominadas S (Spike o espiga), M (membrana) y E (envoltura). Genéticamente comparte un 79% con el SARS-COV que infecta a murciélagos, de ahí la teoría que “evolució” a una propagación en humanos y se cree que tenga al pangolín como intermediario.⁵



Su vía de transmisión es por vía inhaladora, aunque hay reportes de transmisión fecal-oral. Tiene un periodo de incubación de 2-14 días. La duración de la enfermedad, producida por este virus es de aproximadamente 14 días en casos leves, pero en casos severos puede llegar a ser de 3-6 semanas. Su vía de entrada es el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2), y las células que principalmente infecta son las células pulmonares y del sistema inmunológico, aunque también puede infectar a células cardíacas, renales y en esófago.⁵

Una vez dentro de nuestro organismo, y de la mucosa respiratoria, el virus se acopla, por medio de su proteína S al receptor ECA2 de la célula huésped. Ya realizada esta unión, se interioriza a la célula, se libera el RNA viral, el cual es copiado por el ribosoma celular, para sintetizar una nueva cadena de RNA, la cual poco a poco va codificando los genes para las proteínas N, S, M y E en el retículo endoplásmico y aparato de Golgi. Posteriormente se forman dichas proteínas, para trasladarse por medio de vesículas y estas proteínas (S, E y M) junto con las de la nucleocápside, se van ensamblando hasta formar, dentro de vesículas, el nuevo virión, el cual es liberado mediante lisis celular para continuar infectando células.⁶

Los signos y síntomas más comunes que presenta la infección por SARS-COV-2 son tos, fiebre, y cansancio, dando síntomas similares a un resfriado común.

Con menor frecuencia se puede agregar congestión nasal, secreción nasal, odinofagia, cefalea, diarrea, fatiga y dificultad para respirar. Se han descrito 2 formas de presentación de la enfermedad, una leve, localizada a vías aéreas superiores, y con síntomas de un resfriado común; y otra forma de presentación mas grave, provocando neumonía, y una gran respuesta inflamatoria. Dicha respuesta es mediada en gran parte por elementos de la inmunidad innata (macrófagos, neutrófilos, citocinas, leucotrienos) pero también elementos de la inmunidad adquirida (linfocitos T). Toda esta hiperrespuesta inflamatoria lleva a una “tormenta de citocinas”, daño endotelial, depósitos fibrinoides, activación y agregación plaquetaria, provocando la formación de microtrombos, y daño a órgano blanco (pulmón, corazón, riñón, hígado) y posteriormente, la muerte.⁶

Hasta la fecha, no existe un tratamiento antiviral efectivo. A pesar de que se han estudiado diversos fármacos (azitromicina, ivermectina, hidroxiquina, colchicina) no han demostrado que disminuyan las complicaciones y/o mortalidad. Dada la fisiopatología de la infección por SARS-COV-2 y su respuesta inflamatoria, varios autores han sugerido el uso de montelukast como parte del arsenal para el tratamiento en pacientes con COVID-19.



MONTELUKAST

El montelukast es un antagonista del receptor de cisteinil-leucotrieno, el cual es utilizado desde 1998 para tratar enfermedades alérgicas, principalmente en rinitis alérgica y asma. En pacientes alérgicos, se ha demostrado que el montelukast disminuye la respuesta pulmonar a antígenos, disminuye eosinofilia tisular así como la expresión IL-5 y también, disminuye los niveles de IL-1b e IL-8 con infecciones virales del tracto respiratorio superior.⁷



MONTELUKAST Y COVID

Dadas las características farmacológicas del montelukast, su respuesta en la inflamación y el la participación de los leucotrienos en la infección por SARS-COV-2, se empezó a proponer como una posible arma para tratar esta infección, y los estudios no tardaron en salir.

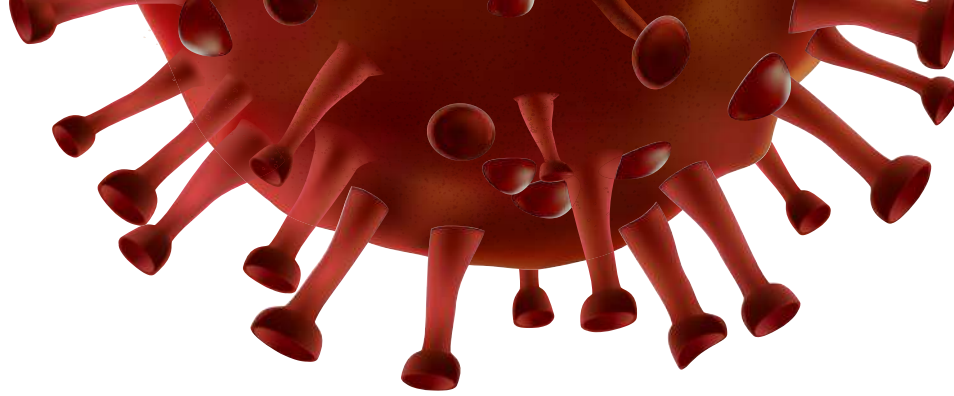
En setiembre de 2020, Bozek, descubre que la mortalidad es menor en aquellos pacientes asmáticos con COVID-19, que eran tratados con montelukast, versus aquellos que no, así mismo observó también que los pacientes que eran tratados con montelukast, para el control de su asma, eran menores que los que no recibían dicho fármaco, y a manera de hipótesis, sugiere que el uso de montelukast puede reducir el riesgo de infección por SARS-COV-2.⁸

En una revisión de la evidencia, Barré y colaboradores, concluyen que el uso de montelukast puede brindar posibilidades sinérgicas y potenciadas a terapias ya establecida, también, sugieren que esos beneficios, pueden ser más efectivos en pacientes con comorbilidades (edad avanzada, diabetes, obesidad). Sin embargo, un uso masivo del montelukast, sin evidencia adecuada, puede privar a pacientes asmáticos de su tratamiento de control.⁹

En septiembre del mismo año, Almerie, también sugiere cierta utilidad de montelukast en el tratamiento de COVID-19, esto basándose tanto en la hiperinflamación que ocurre en pacientes con SARS-COV, como en las propiedades inmunomoduladoras de montelukast. También se menciona el hallazgo de un efecto de montelukast sobre la principal enzima proteasa del SARS-CoV-2. Dicho hallazgo fue revelado en un estudio de simulación por computadora y se sugirió, en esa misma simulación, que el montelukast puede llegar a disminuir la replicación viral.¹⁰

A su vez, Aigner y colaboradores, sugieren que el montelukast puede ser un potencial fármaco para tratar COVID-19. Esto lo sugieren debido a la participación importante de leucotrienos en enfermedades inflamatorias pulmonares, como el asma y en algunas enfermedades virales. Además sugieren una probable disminución en la replicación viral, esto basado en una simulación por computadora, previamente ya mencionada. Estos mismos autores, refieren una menor inflamación en el curso de enfermedades infecciosas pulmonares, sobre todo de tipo virales y en algunos estudios animales en los cuales se disminuye agregación planetaria con el uso de montelukast, disminuyendo los eventos de microtrombosis. Estos autores concluyen que el montelukast puede ser considerado como parte del tratamiento de COVID-19, no como una cura como tal, si no mas bien encaminado a aliviar la patología inflamatoria que produce la infección de SARS-COV2, y además que el montelukast promueve una recuperación estructural y funcional.¹¹





Finalmente durante el 2021, empezó a haber ensayos clínicos con uso de montelukast en pacientes con SARS-COV2. En un estudio publicado en marzo, Kahn y colaboradores, encontraron que en pacientes hospitalizados por COVID-19, que fueron tratados con montelukast, presentaron menos eventos de deterioro clínico en comparación a los que no fueron tratados con montelukast, sin embargo, las limitaciones de este estudio es que se trató de un estudio retrospectivo, y dejando la opción para futuras investigaciones, para tener mejores conclusiones acerca del uso de montelukast en pacientes con COVID-19.¹²

Finalmente, un grupo de médicos brasileños, liderados por Tavares, proponen un protocolo de un ensayo ensayo aleatorizado, controlado, paralelo y abierto, con el uso de montelukast y placebo, para generar evidencia científica en la utilidad o no del montelukast.¹³ A la fecha, es el único protocolo y/o ensayo publicado en Pubmed, y sus resultados nos orientarían de manera importante a usar el montelukast en pacientes con COVID-19 y darán pie a mas estudios relacionados.



CONCLUSIONES

Nos encontramos a 1 año 8 meses desde los primeros casos de infección por SARS-COV2, actualmente en nuestro país nos encontramos en medio de la tercera ola de contagios. A pesar de los esfuerzos de las farmacéuticas, de los investigadores, tanto a nivel mundial como nacional, aun no se cuenta con un tratamiento antiviral altamente efectivo que mitigue la infección por SARS-COV2, ya que muchos otros fármacos han sido usados sin el éxito que se esperaba. El montelukast, que se usa desde 1998 para tratar enfermedades alérgicas (rinitis y asma) ha dado evidencia que puede ser usado dentro del arsenal farmacológico para el manejo de pacientes con COVID-19, si bien, no hay mucha evidencia científica que lo sustente, pero dadas sus características antiinflamatorias, antivirales y moduladoras, puede ser útil, para tratar una patología que por el momento, no se cuenta con un tratamiento específico.

BIBLIOGRAFÍA

1. https://covidreference.com/timeline_es
2. <https://www.eleconomista.com.mx/politica/Cronologia-de-la-pandemia-en-Mexico-20210301-0045.html>
3. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Buscado el 17 agosto 2021
4. Lu X, Xiang Y, Du H, Wing/Kin Wong G. SARS CoV-2 infection in children – Understanding the immune responses and controlling the pandemic. *Pediatrs Allergy Immunol.* 2020 Apr 24
5. Zou H, Fang Y, Xu T, Shen AZ, Meng XM. Potential Therapeutic Targets and Promising Drugs for Combating SARS-CoV-2 *Br J Pharmacol* 2020 May 5
6. Ezpeleta D, García AD. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Ediciones SEN 2020. Cap 2.
7. Almerie MQ, Kerrigan DD. The association between obesity and poor outcome after COVID-19 indicates a potential therapeutic role for montelukast. *Med Hypotheses.* 2020 Oct;143:109883.
8. Bozek A, Winterstein J. Montelukast's ability to fight COVID-19 infection. *J Asthma.* 2020 Sep 17:1-2.
9. Barré J, Sabatier JM, Annweiler C. Montelukast Drug May Improve COVID-19 Prognosis: A Review of Evidence. *Front Pharmacol.* 2020 Sep 4;11:1344.
10. Almerie MQ, Kerrigan DD. The association between obesity and poor outcome after COVID-19 indicates a potential therapeutic role for montelukast. *Med Hypotheses.* 2020 Oct;143:109883.
11. Aigner L, Pietrantonio F, Bessa de Sousa DM, Michael J, Schuster D, Reitsamer HA, Zerbe H, Studnicka M. The Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast as a Potential COVID-19 Therapeutic. *Front Mol Biosci.* 2020 Dec 17;7:610132.
12. Khan AR, Misdary C, Yegya-Raman N, Kim S, Narayanan N, Siddiqui S, Salgame P, Radbel J, Groote F, Michel C, Mehnert J, Hernandez C, Braciale T, Malhotra J, Gentile MA, Jabbour SK. Montelukast in hospitalized patients diagnosed with COVID-19. *J Asthma.* 2021 Mar 4:1-7.