

Curso de actualización en **Vías Respiratorias 2021**

MONTELUKAST EN ASMA

 **Everest**[®]
Montelukast

 **LIOMONT**

MONTELUKAST EN ASMA

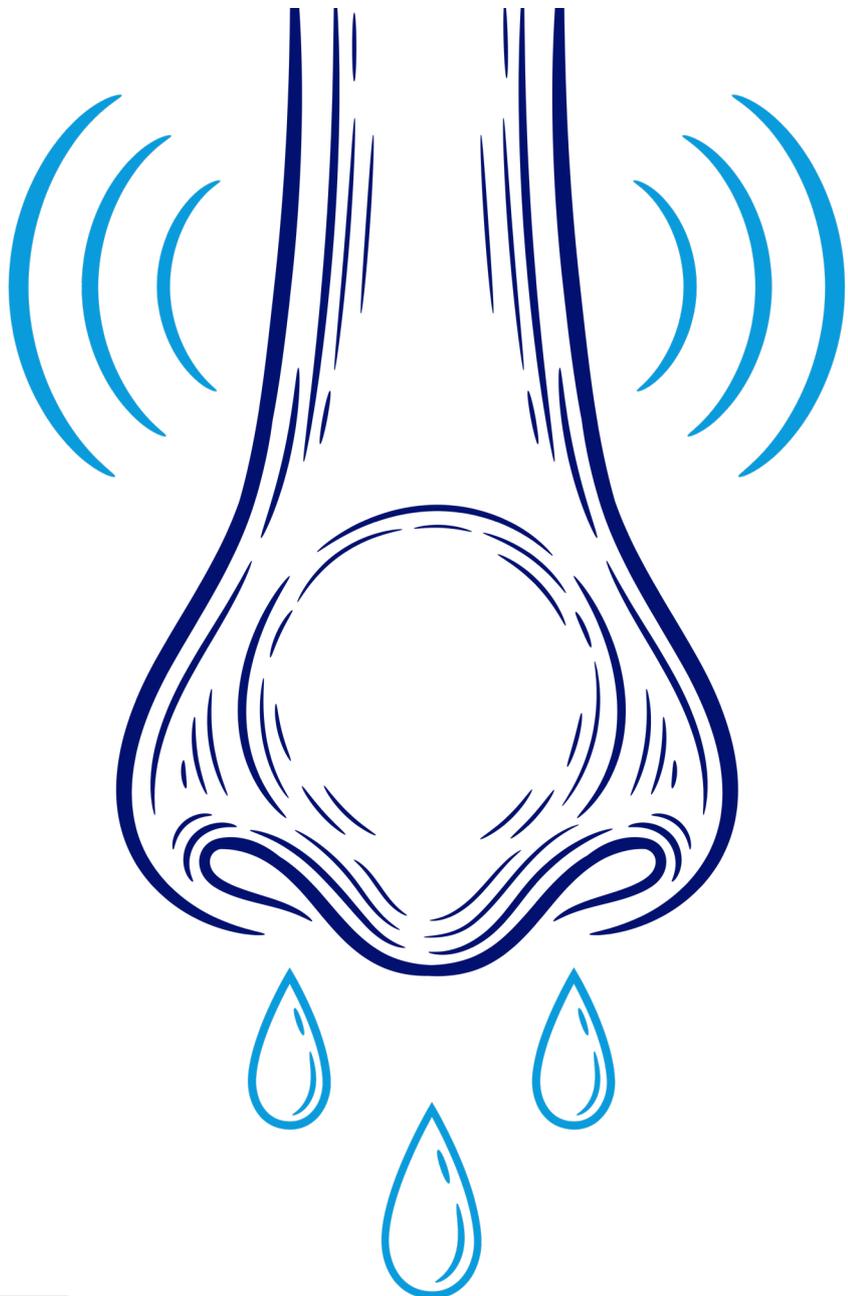
Dra. Rocío E. Badillo Tenorio



INTRODUCCIÓN

Montelukast, antagonista competitivo de receptor de leucotrienos tipo 1 (CysLT₁R), desarrollado en la década de 1980, continúa siendo motivo de estudios para su uso terapéutico en asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y urticaria crónica debido a sus propiedades broncoprotectoras, antiinflamatorias y antialérgicas en diferentes grupos de edades.

Los cisteinil-leucotrienos (CysLT: LTC₄, LTD₄ y LTE₄) son mediadores proinflamatorios, derivados del metabolismo del ácido araquidónico. Su interacción con el receptor 1 de alta afinidad (CysLT R₁) para cisteinil-leucotrienos que se encuentra en la superficie de las células proinflamatorias da origen a efectos proasmáticos como broncoconstricción, secreción de moco y edema en vías respiratorias. Los antileucotrienos (montelukast único comercializado en México) bloquean el enlace de los CysLT con CysLT R y pueden ser usados en el tratamiento de asma, así como en otras patologías asociadas con asma, como rinitis alérgica, asma inducida por el ejercicio, sibilancias exacerbadas por infecciones virales, enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetil salicílico y urticaria crónica espontánea.





Cisteinil-leucotrienos

Los cisteinil-leucotrienos (CysTL) se describieron por primera vez en 1938 como una sustancia de reacción lenta de anafilaxia (SRS-A) por Kellaway y Trethewie, pero fue hasta 40 años más tarde, en 1979, que se descubrió su estructura molecular y la implicación de los leucotrienos en la etiología de las enfermedades respiratorias (fig. 1).

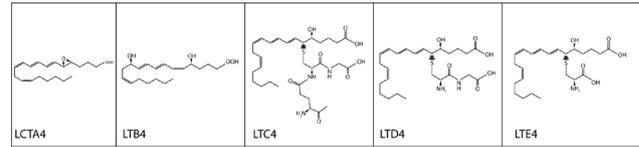


Figura 1. Estructura molecular de cisteinil-leucotrienos.



Vía de los cisteinil-leucotrienos

Los cisteinil-leucotrienos son el resultado de la hidrólisis intracelular de los fosfolípidos de la membrana de las células inflamatorias. Primero, la fosfolipasa citosólica activada cataliza la producción de ácido araquidónico, posteriormente están involucradas dos enzimas principales, la 5-lipoxigenasa (5-LO) y la 15-lipoxigenasa (15-LO) (fig. 2)

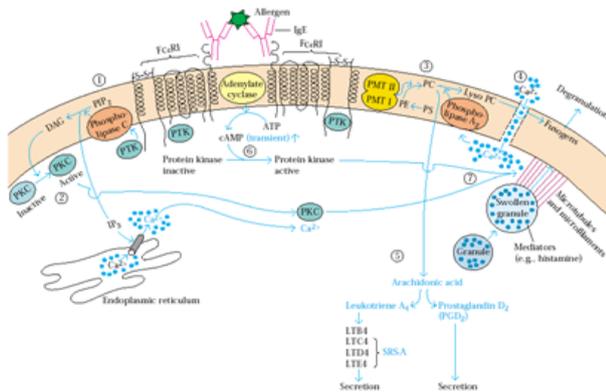


Figura 2. Vía de los cisteinil-leucotrienos. Modificado y adaptado de: Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Global Atlas of Asthma. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013:93.



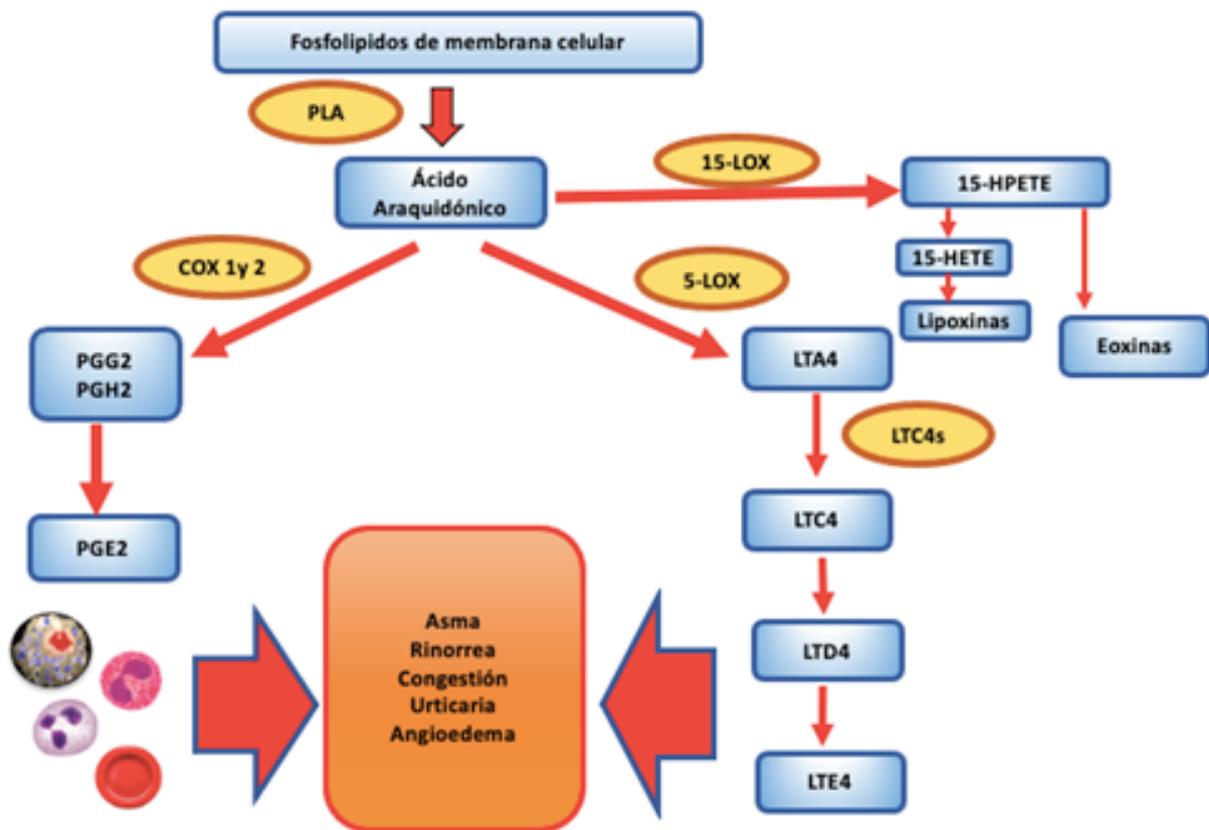


Figura 3. Metabolismo de ácido araquidónico. Modificado y adaptado de Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. *Global Atlas of Asthma. European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, 2013:93

Los CysLT (LTC₄, LTD₄ y LTE₄) ejercen su acción biológica al interactuar con sus receptores, CysLT_{1R} Y CysLT_{2R}. Los receptores CysLT_{1R} se expresan en la superficie de células proinflamatorias (eosinófilos, mastocitos, macrófagos y neutrófilos), así como células epiteliales de mucosa bronquial y células de músculo liso. Estos receptores median acciones proasmáticas como broncoconstricción sostenida, secreción de moco y aumento de la permeabilidad vascular. La afinidad del receptor se muestra en la figura a continuación (fig. 4).

LTC₄ y LTD₄ tienen un efecto mil veces mayor que la histamina para generar broncoconstricción y son considerados como moléculas que participan en la reacción tardía o lenta en la fisiopatología de asma; también se han descrito como sustancia de reacción lenta de la anafilaxia.

Los receptores CysLT_{2R} no tienen un papel conocido en la broncoconstricción, pero pueden contribuir al desarrollo de edema. Parecen importantes en la activación de las células endoteliales, no está clara su participación en la patología de asma, si bien se sugiere que también pueden participar en el proceso de remodelación de las vías respiratorias.

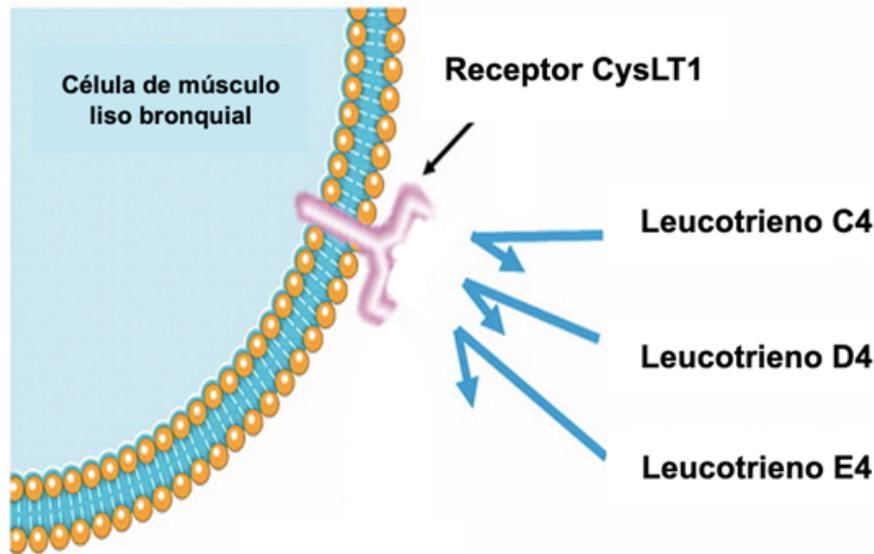
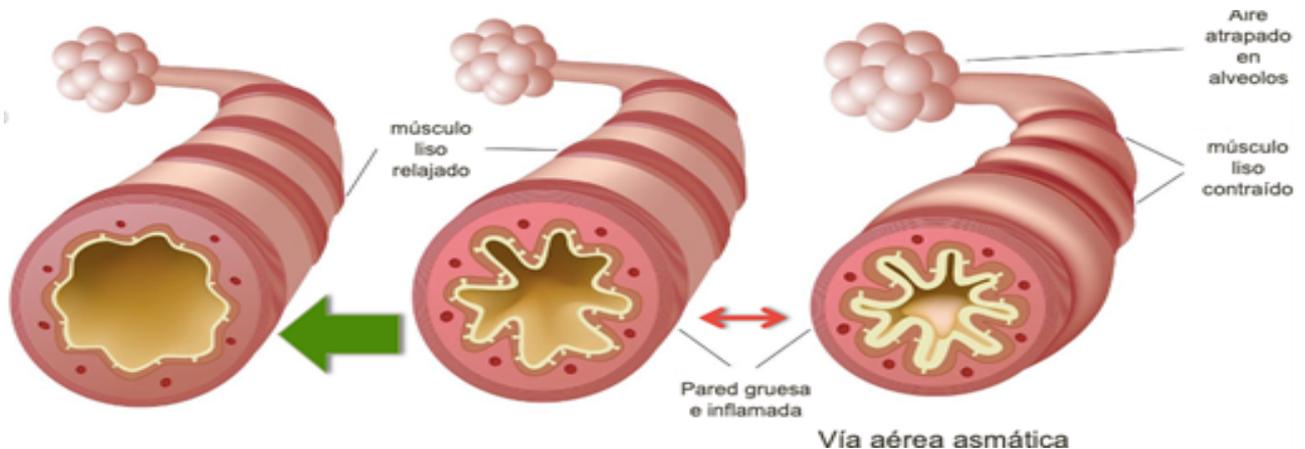


Figura 4. Receptor CysLT1. Modificado y adaptado de: Jessica Silva Barbosa, Filipe A. Almeida Paz & Susana Santos Braga. Montelukast medicines of today and tomorrow: from molecular pharmaceutics to technological formulations, *Drug Delivery*. 2016; 23(9): 3257-3265.

Los leucotrienos en la fisiopatogenia del asma

Los leucotrienos son producidos a los pocos minutos después de la exposición a un alérgeno. Son potentes broncoconstrictores y proinflamatorios que ocasionan edema submucoso, proliferación, contracción del músculo liso, incremento en la secreción de glándulas mucosas, proliferación de fibroblastos, infiltración de células inflamatorias en las vías respiratorias (quimiotaxis y activación de leucocitos), así como incremento en la permeabilidad vascular, que conduce a fuga broncovascular (fig. 5). Se ha sugerido que pueden participar en el proceso de remodelación de las vías respiratorias por medio del incremento de proteínas de la matriz como la tenascina y la laminina (mediado por CysLT1R). LTD 4 y LTE 4 aumentan la expresión de tenascina y laminina, componentes importantes de la membrana basal reticuloepitelial. LTD 4 potencia la migración inducida por fibronectina de fibroblastos de pulmón humano y estimula la proliferación de células de músculo liso humano. Además, los CysTL estimulan el movimiento de todos los subgrupos de leucocitos hacia los diferentes tejidos del organismo y la respuesta inflamatoria mediada por células Th2 (fig. 6).

Figura 5. Vía aérea en paciente sano y con asma.



Los asmáticos producen niveles basales más altos de Cys-LT y los niveles de Cys-LT en espu- to se correlacionan con la gravedad del asma en adultos.

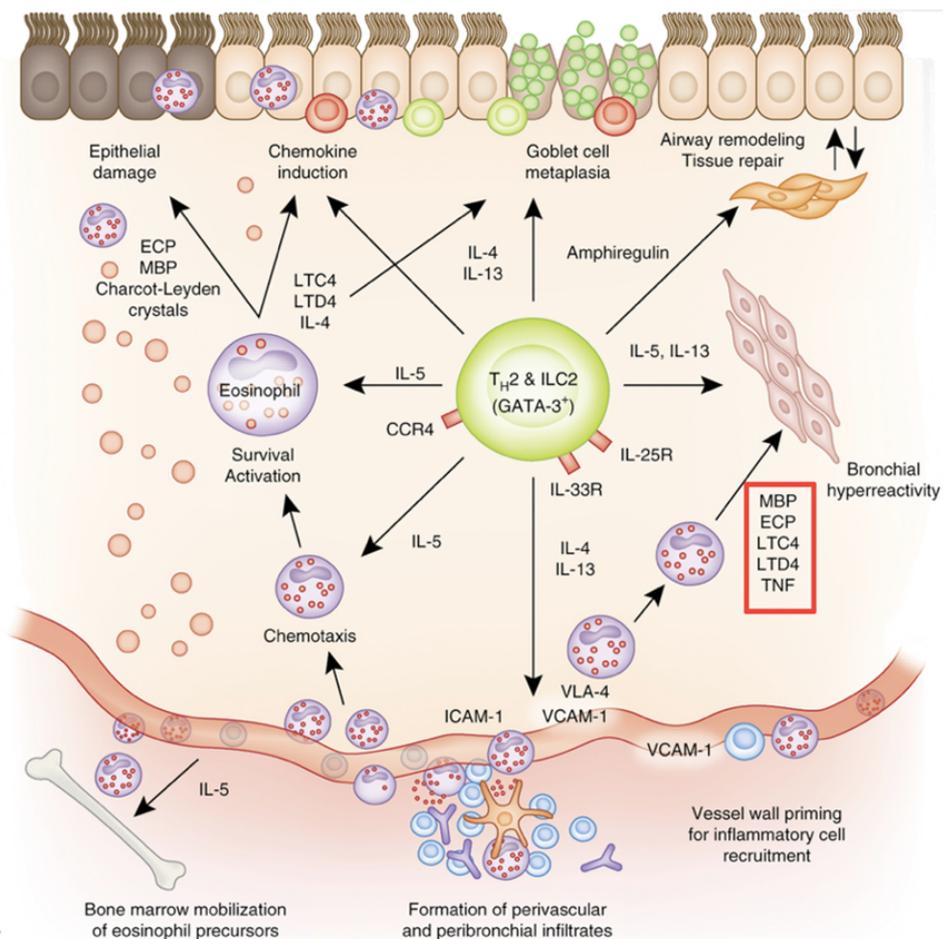


Figura 6. Células, citosinas y sustancias inflamatorias que participan en la fisiopatología del asma. *Nature Immunology* 2015;16: 45–56.3

ANTILEUCOTRIENOS

En 1979, Bengt Samuelsson descubrió que las SRS-A eran en realidad un grupo de metabolitos del ácido araquidónico, los leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄), que se identificaron como mediadores de la inflamación. Este descubrimiento lo hizo acreedor al premio Nobel de Medicina en 1982 (fig. 7). Desde entonces se ha estudiado la implicación de los leucotrienos en la etiología de las enfermedades alérgicas de las vías respiratorias. El esclarecimiento de su estructura molecular impulsó a la industria farmacéutica para el desarrollo de antagonistas de CysLT₁R desde las décadas de 1980 y 1990.



Figura 7. Bengt Samuelsson.

Estos antagonistas de los leucotrienos han estado principalmente dirigidos al tratamiento de la enfermedades alérgicas de las vías respiratorias, en especial asma. Se han desarrollado dos tipos de fármacos moduladores de los leucotrienos con base en su mecanismo de acción (fig. 8).

1. Antagonistas del receptor LTD4: montelukast, zafirlukast, pranlukast.
2. Inhibidores de la 5-lipooxigenasa: zileuton.

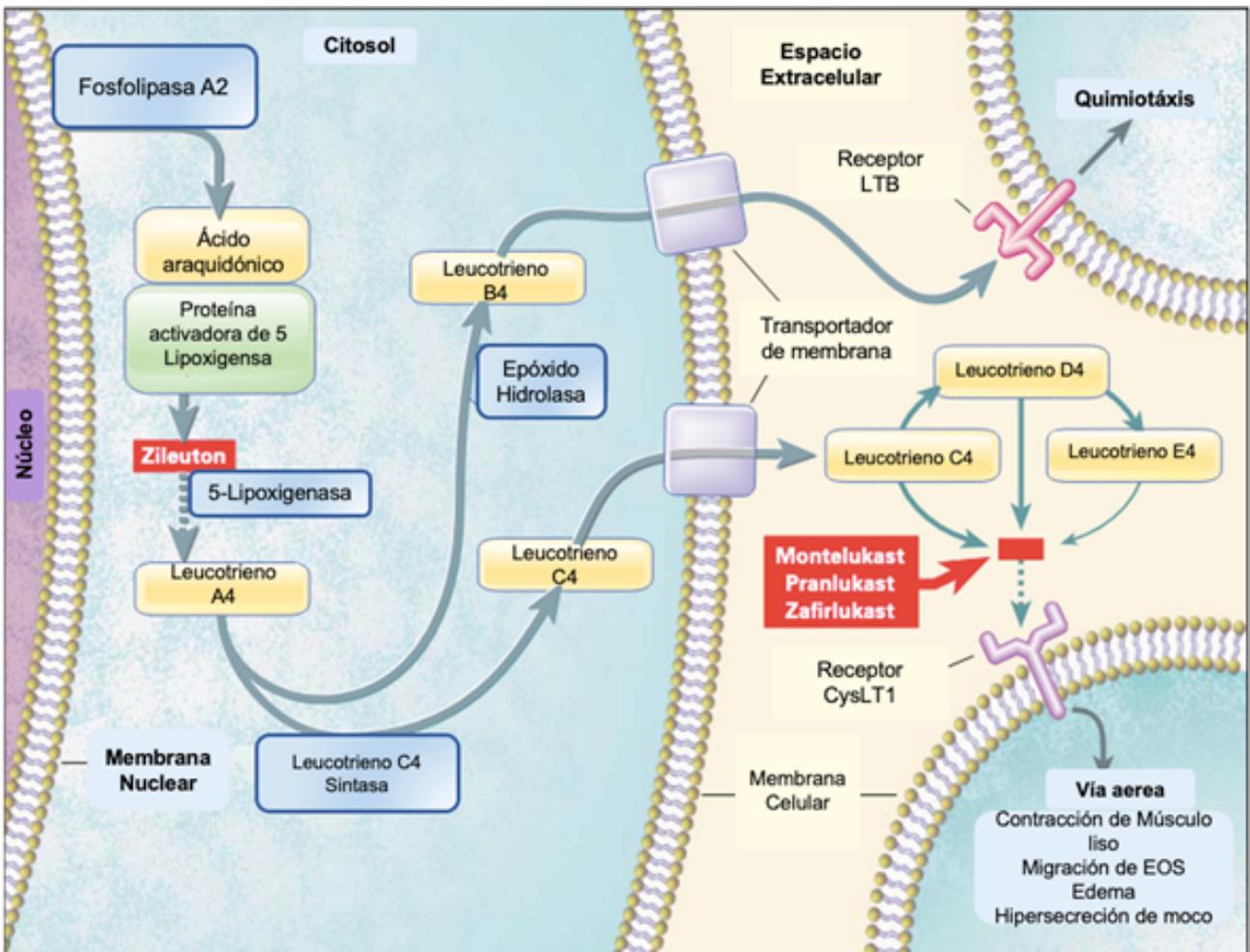
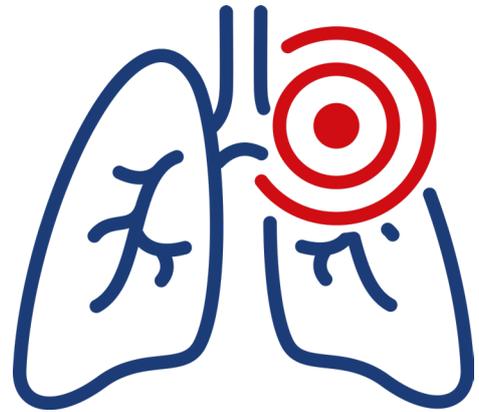


Figura 8. Antileucotrienos. Modificado y Adaptado de Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of Asthma with Drugs Modifying the Leukotriene Pathway. *N Engl J Med* 1999;340:198.

Los antileucotrienos son fármacos de fácil administración (oral) y con un buen perfil de seguridad, eficacia y calidad. Zafirlukast, montelukast, pranlukast y zileuton están actualmente disponibles y han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del asma bronquial. En México sólo está disponible montelukast.



Montelukast

Montelukast es un antagonista competitivo del CysLTR1 de alta afinidad, receptor localizado en músculo liso, leucocitos, linfocitos T, eosinófilos y monocitos de las vías respiratorias (fig. 9). Está indicado en la profilaxis y el tratamiento crónico del asma como fármaco adyuvante, ya que los corticosteroides inhalados siguen siendo el tratamiento de primera línea, además de que montelukast no es eficaz en episodios agudos de broncoconstricción, es decir, en crisis aguda de asma.

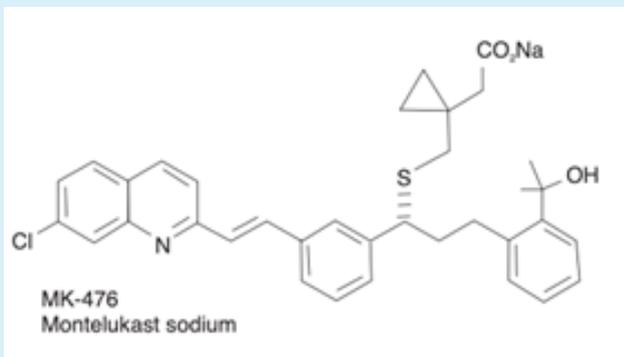


Figura 9. Estructura molecular de montelukast

Su dosificación es la siguiente:

En adultos y adolescentes: 10 mg al día.

Dosis en niños de 6 a 14 años: 5 mg vía oral al día.

Lactantes de 6 meses hasta los 5 años de edad: 4 mg vía oral al día.

Se puede administrar en la mañana o en la noche y no se afecta su biodisponibilidad por la ingesta de alimentos. Se excreta junto con sus metabolitos por la bilis.

Los estudios de unión cinética han demostrado el siguiente orden de potencia de unión a CysLTR1 para LTRA: montelukast es igual a zafirlukast y ambos son más potentes que pranlukast.

Hay que considerar dos efectos importantes de montelukast: (1) actúa sobre células de músculo liso de vías respiratoria y (2) los procesos inflamatorios. A diferencia de los fármacos que actúan directamente como broncodilatadores, la evidencia en estudios en animales muestra que montelukast es un bloqueador muy potente de la broncoconstricción mediada por LTD₄.

Sus propiedades antiinflamatorias incluyen reducción en el número de eosinófilos circulantes y en esputo, de la hiperreactividad bronquial y del óxido nítrico exhalado. Se ha observado que en asmáticos no controlados con esteroides inhalados, la adición de montelukast conduce a una reducción significativa en la sangre periférica y en esputo de eosinófilos, lo que sugiere que la inflamación provocada por leucotrienos no es suprimida por completo con el tratamiento con corticosteroides inhalados. En niños con asma, se ha demostrado que montelukast reduce los niveles de óxido nítrico exhalado (eNO), marcador de inflamación de las vías respiratorias, tanto como monoterapia como asociado con corticosteroides inhalados.

Sus efectos adversos incluyen anafilaxia, angioedema, discinesia, dispepsia, elevación de transaminasas y alteraciones neuropsiquiátricas (ansiedad, alucinaciones, brotes psicóticos a veces con ideaciones homicidas y suicidas en adolescentes y adultos; y en niños, terrores nocturnos, entre otros), por lo que hay que comentarlo con los pacientes ante su prescripción.



Recomendaciones para el tratamiento del asma con montelukast

Hay que recordar que el tratamiento del asma se debe ajustar de forma continua, con el fin de que el paciente esté siempre controlado. Esto implica que el control del asma debe evaluarse de forma objetiva y que se trate al paciente de forma individualizada y con revisión periódica para alcanzar el control óptimo. Montelukast forma parte del grupo de medicamentos de control o mantenimiento del asma junto con los glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos, los agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), tiotropio y los anticuerpos monoclonales.

En las guías de referencia como GINA 2021, GEMA 2020 y MIA 2021 (figs. 10 a 12) se indica el uso de antileucotrienos (en México solo está disponible montelukast) para el manejo alternativo antiinflamatorio como monoterapia en el paso 2 o para el manejo adicional a los GCI en los pasos más avanzados del asma. En términos generales, para los pacientes que no responden adecuadamente a los GCI, las guías actuales recomiendan la terapia complementaria con LABA o LTRA. Y en pasos más avanzados (asma severa), se recomienda consultar al especialista para manejo de terapias con biológicos: mepolizumab y reslizumab, anticuerpos monoclonales anti-IL-5; benralizumab, dirigido frente a la cadena α del receptor de la IL-5 (IL-5Ra); dupilumab, anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la cadena α del receptor de la IL-4 y que bloquea los efectos de la IL-4 e IL-13; y omalizumab, anticuerpo monoclonal anti-IgE.

La guía GEMA 2020 sugiere que en preescolares con asma o episodios de sibilancias desencadenados por virus, los antileucotrienos reducen de forma modesta los síntomas y la necesidad de glucocorticoides orales, comparados con placebo. Aunque no está claro un efecto benéfico evidente.

En el caso del asma inducida por alérgenos, se atenúan las respuestas broncoconstrictoras de fase temprana y tardía. El tratamiento con antileucotrienos conduce a:

1. Mejoría en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1).
2. Menor necesidad de terapia de rescate con β_2 agonistas.
3. Disminución de las exacerbaciones del asma.

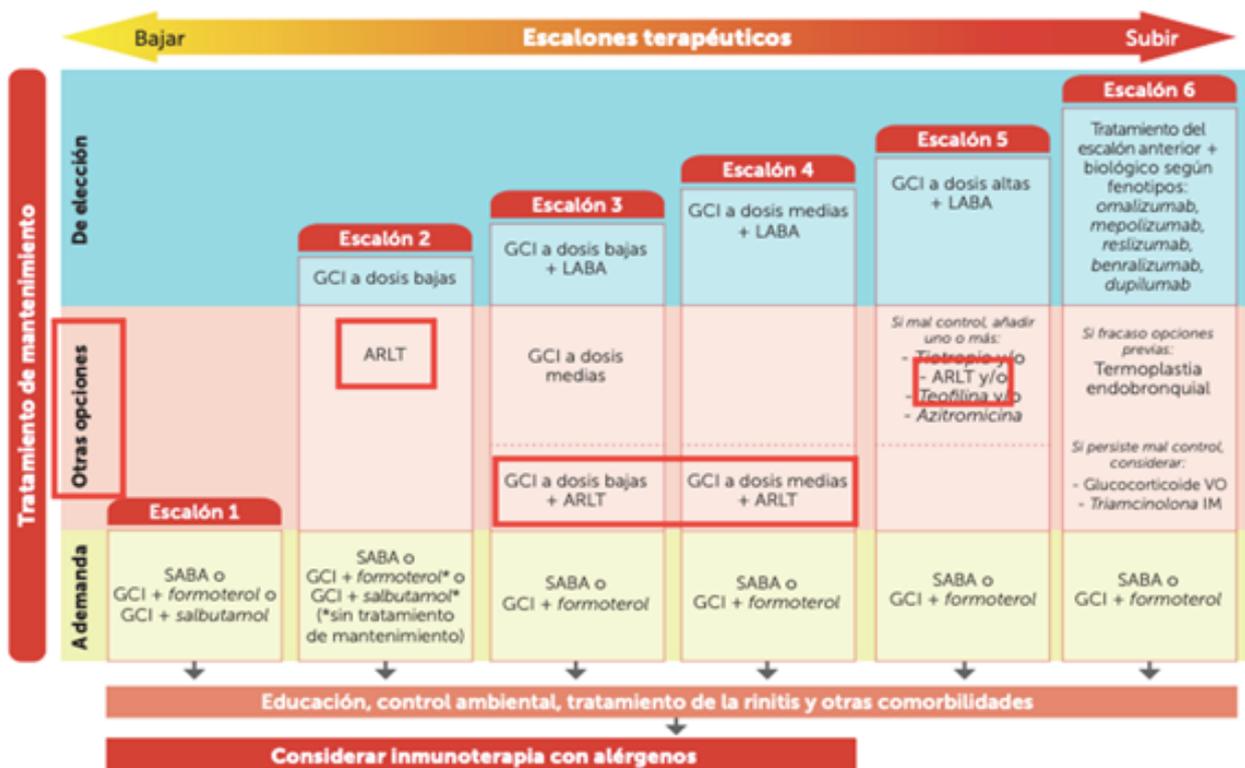


Figura 10. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto. ARLT, antagonista de los receptores de leucotrienos; GCI, glucocorticoide inhalado; LABA, agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada; SABA, agonista β_2 adrenérgico de acción corta. Imagen tomada y modificada de GEMA 5.0 Guía Española para el Manejo del Asma. España; Luzán 5; 2020. Disponible en: https://www.sem.es/images/documentos/GEMA_5.0.pdf

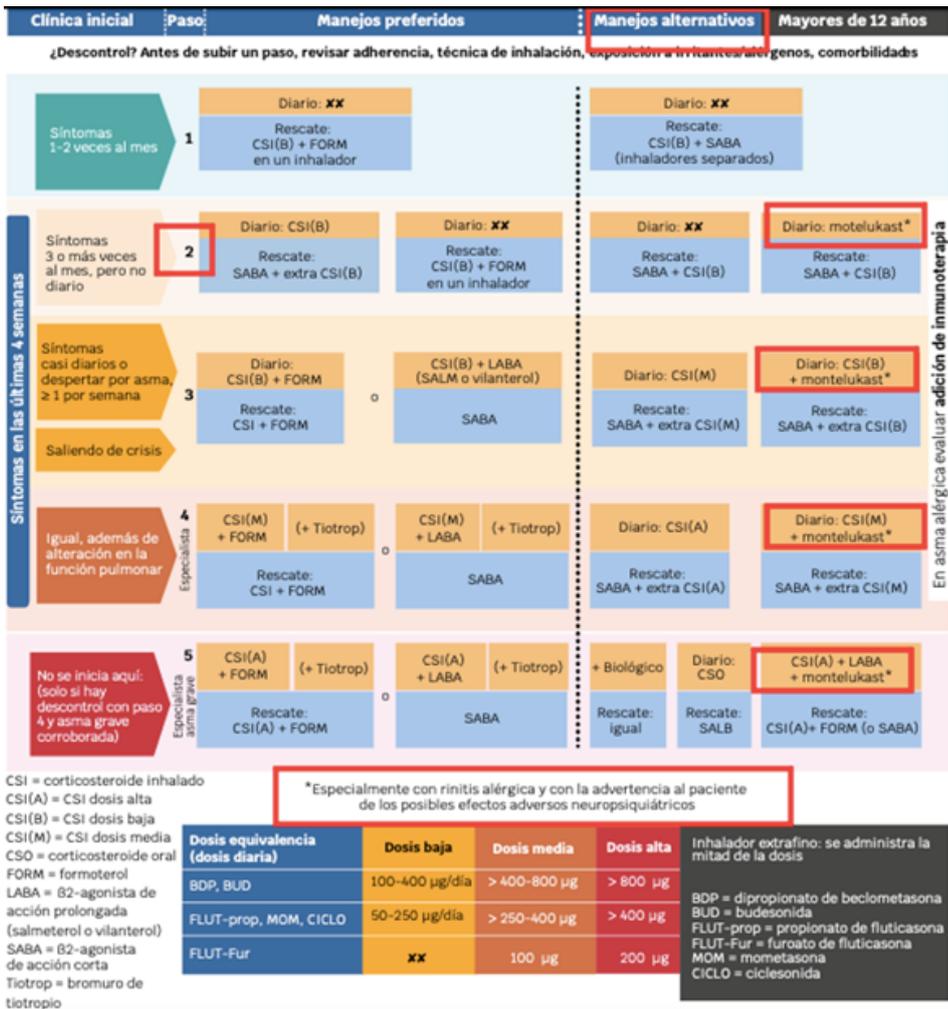
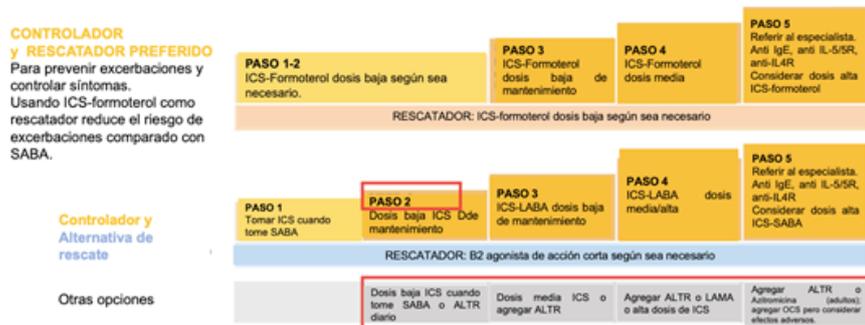


Figura 11. Escalones terapéuticos de asma en niños mayores 12 años. Imagen tomada y modificada de: Larenas-Linnemann D et al. MIA 2021. Manejo integral del asma. Rev Alerg Mex 2021;68 Supl 1:s1-s122.

Adultos y adolescentes +12 años
Manejo personalizado de asma



Figura 12. Escalones terapéuticos de asma en adultos y niños mayores 12 años. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA 2021). Disponible en: www.ginasthma.org..



GINA 2021. Box 3-5A

© Global Initiative for Asthma. www.ginasthma.org



Otras indicaciones de montelukast

Pacientes con asma y rinitis alérgica (asma rinitis). Hoy en día sabemos que los CysLT desempeñan también un papel importante en la fisiopatología de la rinitis alérgica. Montelukast ha demostrado eficacia en la RA, preferiblemente cuando se combina con un antihistamínico.

Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico. Su fisiopatología no es tan clara; está relacionada con inhibición de COX-1, con privación de prostaglandina E2, desencadenando activación de mastocitos, eosinófilos y plaquetas con la liberación de sustancias inflamatorias (cisteinil-leucotrienos). En el tratamiento se recomienda uso de corticoides inhalados y antileucotrienos. Por otro lado se puede realizar proceso de desensibilización a AINE y ciertas terapias biológicas.

Asma inducida por ejercicio. El tratamiento recomendado por las guías (minutos antes de iniciar con el ejercicio) es con inhaladores beta agonistas de acción rápida para prevenir la broncoconstricción, si bien la limitante es la duración del efecto protector (2 a 3 horas), o bien beta agonistas de acción prolongada, con eficacia igual a los anteriores y un efecto más prolongado de 8 a 12 horas. La limitación de ambos fármacos es la inducción de taquifilaxia y no son tan efectivos para atletas de alto rendimiento. Así que una alternativa son los antileucotrienos, como monoterapia o asociados con GCI, apoyado en algunos estudios por la detección de niveles elevados de leucotrienos en orina en estos pacientes.

Urticaria crónica espontánea. Se recomienda el uso de antileucotrienos asociado con antihistamínicos.



CONCLUSIÓN

Los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT) están aprobados en las pautas de tratamiento del asma y se prescriben ampliamente en la práctica real. Su mecanismo de acción está dirigido a toda la mucosa respiratoria. Sin embargo, la complejidad y heterogeneidad de la fisiopatología del asma nos lleva a la búsqueda del desarrollo de fármacos dirigidos a los fenotipos de asma, así como la respuesta individual de los pacientes. La monoterapia no cubre todos los aspectos de la inflamación en la fisiopatología del asma y un número importante de pacientes ameritará combinaciones de medicamentos que abarquen los procesos fisiopatológicos de los distintos fenotipos.

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.

BIBLIOGRAFÍA

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.

