

MÓDULO 2

USO DE MONTELUKAST EN RINITIS ALÉRGICA



TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA:

PAPEL DE LOS ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS

Juan Carlos Bustamante-Ogando



RESUMEN

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal desencadenada por reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE ante alérgenos ambientales. Es una enfermedad muy común y afecta entre 10 y 30% de la población tanto pediátrica como de adultos.

Los corticosteroides tópicos nasales y los antihistamínicos se consideran la piedra angular del tratamiento en la RA. Los antileucotrienos como montelukast pueden utilizarse como alternativa o como tratamiento adyuvante en pacientes con ciertas características. El nivel de control y síntomas de la RA deben reevaluarse frecuentemente y su tratamiento debe ajustarse de forma dinámica según el nivel de control en cada evaluación.

Los médicos de primer contacto juegan un papel fundamental para el diagnóstico oportuno y para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con RA, así como para lograr un control adecuado, mejorar la calidad de vida, referir oportunamente al especialista cuando sea necesario y limitar la morbimortalidad de esta enfermedad tan frecuente.

En este artículo se hace una revisión breve sobre los síntomas de la RA, su fisiopatología y las opciones generales de tratamiento disponibles. Además, se menciona el papel terapéutico potencial de los antagonistas de leucotrienos en RA y en pacientes con asma y RA concomitantes.

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) se caracteriza por episodios recurrentes de rinorrea, obstrucción nasal, estornudos que pueden o no acompañarse de prurito ocular, nasal y en el paladar. Otros síntomas comunes son la descarga posterior, cansancio, irritabilidad y cefalea.

La RA es una enfermedad muy común y afecta entre 10 y 30% de la población tanto pediátrica como de adultos. Es una causa frecuente de consulta médica tanto en el primer nivel de atención como para distintos especialistas, y genera importantes costos al sistema de salud tanto por causas directas (uso de medicamentos, consulta, etc.) como indirectas (días de ausencia laboral, ausencias escolares, etc.).

Se han identificado algunos factores de riesgo para presentar RA: historia familiar de atopia, género masculino, uso temprano de antibióticos, tabaquismo pasivo en el primer año de vida, exposición a alérgenos intradomiciliarios como ácaros de polvo, IgE sérica mayor a 100 UI/mL antes de los 6 años, presencia de IgE específicas positivas.

La RA se puede clasificar de acuerdo con la duración e intensidad de síntomas en:

- **Intermitente:** síntomas menos de cuatro veces por semana durante menos de 4 semanas.
- **Persistente:** síntomas más de cuatro veces por semana durante más de 4 semanas.
- **Leve:** cuando no hay afectación a la calidad de vida.
- **Moderada-grave:** si existe presencia de alguno de los siguientes datos clínicos: alteraciones en el sueño, interferencia con el desempeño laboral o escolar, interferencia con actividades cotidianas como ejercicio, síntomas que preocupen al paciente.

También puede clasificarse de acuerdo con la temporalidad de los síntomas en estacional (los síntomas se presentan en ciertas épocas del año) o perenne (los síntomas están presentes a lo largo de todo el año).

Es importante recordar que existen causas no alérgicas de rinitis crónica (vasomotora, hormonal, ocupacional, entre otras), las cuales deberán tomarse en cuenta dentro del diagnóstico diferencial en la evaluación de los pacientes. En muchas ocasiones, será necesario realizar pruebas diagnósticas para diferenciar etiologías, principalmente pruebas de alergia in vivo o in vitro para demostrar la sensibilización a antígenos ambientales.

En la exploración física de pacientes con RA se puede encontrar:

- **Ojeras**
- **Pliegues de Dennie-Morgan**
- **Pliegue nasal transverso**
- **Fascias alérgica**
- **Mucosa nasal pálida con cornetes hipertróficos**
- **Rinorrea**
- **Amígdalas hipertróficas**
- **Presencia de líquido en oído medio**

Siempre se debe buscar comorbilidad dado que el 60% de pacientes con RA tiene conjuntivitis alérgica, 30 a 80% presenta sinusitis alérgica o complicada con infección bacteriana y hasta 40% puede tener asma. Además, hasta 70 a 80% de los pacientes con asma alérgica presenta también RA como comorbilidad. El tratamiento integral de todas las comorbilidades resulta indispensable para lograr un control adecuado de la patología alérgica en el mediano y largo plazo.





FISIOPATOLOGÍA DE LA RINITIS ALÉRGICA

La fisiopatología de la RA puede explicarse en dos fases: fase de sensibilización y fase efectora. En la fase de sensibilización, el sistema inmunológico de individuos genéticamente predispuestos (atopia) reconoce alérgenos ambientales y monta una respuesta de tipo Th2 que lleva a la producción de IgE específicas contra dichos alérgenos. Ante exposiciones subsecuentes, se presenta la fase efectora en la que el sistema inmunológico de memoria reconoce el antígeno y activa las respuestas tipo Th2, y mediante la unión de IgE a sus receptores específicos en las células cebadas, basófilos y eosinófilos que posteriormente liberan mediadores proinflamatorios en los tejidos, principalmente histamina, prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas y bradicininas. Las citocinas principales en las respuestas de tipo Th2 son la IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.

La fase efectora puede dividirse a su vez en:

- **Respuesta inmediata, que se produce los primeros minutos a horas tras la exposición a antígenos y que está mediada principalmente por la liberación de histamina. Los síntomas predominantes son rinorrea, prurito y estornudos.**
- **Respuesta tardía, que se produce después de varias horas y está mediada principalmente por respuestas celulares y liberación de mediadores sintetizados de novo, como los leucotrienos. El síntoma predominante es la obstrucción nasal.**



TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA

Existen diferentes alternativas de tratamiento para la RA que pueden utilizarse dependiendo de la duración e intensidad de síntomas y de las características particulares de cada paciente. En todos los casos, los objetivos principales en el tratamiento de pacientes con RA son:

- **Disminuir los síntomas agudos.**
- **Lograr un control adecuado de los síntomas a largo plazo que permita mantener las actividades diarias y una buena calidad de vida.**
- **Disminuir la posibilidad de exacerbaciones.**
- **Limitar los efectos secundarios asociados con medicamentos.**

Podemos dividir las intervenciones terapéuticas en:

- **Medidas no farmacológicas e higiene ambiental.**
- **Medidas farmacológicas.**
- **Inmunoterapia específica. Siempre deberá ser indicada, administrada y supervisada por un especialista en Alergología e Inmunología Clínica.**

Medidas no farmacológicas e higiene ambiental

Evitar por completo la exposición a alérgenos ambientales es casi imposible y la reducción de actividades cotidianas no es la solución más deseable ni realista para los pacientes. Sin embargo, existen recomendaciones generales que pueden ayudarnos a disminuir síntomas, prevenir exacerbaciones o limitar la necesidad de medicamentos.

Dentro de la valoración médica integral, siempre deben buscarse e identificarse factores de riesgo para exacerbaciones futuras de la RA:

- **Historia de exacerbaciones previas en el último año.**
- **Problemas socioeconómicos.**
- **Poco apego terapéutico.**
- **Mala técnica en el uso de medicamentos intranasales.**
- **Tabaquismo activo o pasivo.**

Control ambiental

El efecto de las medidas ambientales aisladas tiene efectividad limitada; sin embargo, un control ambiental más estricto dirigido a medidas que prevengan la exposición a múltiples alérgenos y contaminantes puede tener un impacto mayor sobre el control de la RA. En particular, evitar la exposición al humo de tabaco y al mismo tiempo disminuir la cantidad de alérgenos ambientales puede ayudar a este objetivo. En los casos que sea posible, la realización de pruebas de alergia (pruebas cutáneas o medición de IgE específicas en suero) para identificar sensibilizaciones específicas en cada paciente permite establecer estrategias de prevención dirigidas a las sensibilizaciones particulares de cada individuo, y a su vez a evitar restricciones inadecuadas o innecesarias. Limitar las infecciones respiratorias mediante la prevención o mediante el tratamiento oportuno también puede limitar las exacerbaciones de síntomas nasales.

Medidas farmacológicas

Si bien las guías ayudan a tomar decisiones terapéuticas, siempre se deben evaluar en cada paciente los siguientes aspectos al momento de recetar un medicamento:

- **Efectividad**
- **Eficacia**
- **Seguridad**
- **Disponibilidad y costos**
- **Características del paciente**

Podemos clasificar el tratamiento farmacológico en los siguientes grupos principales de medicamentos.

1. Anti-histamínicos (orales y nasales).
2. Descongestionantes (orales y nasales).
3. Corticosteroides (orales y nasales).
4. Cromoglicato de sodio (Cromolyn) nasal.
5. Anticolinérgicos nasales.
6. Antagonistas de los receptores de leucotrienos (orales).

Este artículo no pretende hacer una revisión exhaustiva de las opciones farmacológicas disponibles en el tratamiento de la RA, por lo que se recomienda al lector revisar las diferentes guías de práctica disponibles (ver referencias). Se mencionarán a continuación algunos puntos generales importantes y se abordará en particular el potencial papel de los inhibidores de leucotrienos en el manejo de la RA.

Los corticosteroides tópicos nasales son hoy en día la piedra angular en el tratamiento inicial y de mantenimiento de la RA para lograr un control adecuado de los síntomas. Existen algunas alternativas cuando no están disponibles o no hay un apego terapéutico adecuado del paciente a estos medicamentos.

Antagonistas de receptores de leucotrienos en rinitis alérgica

Los leucotrienos (LT) son mediadores inflamatorios que se derivan de la vía de la lipooxigenasa. Desde la década de 1980 se demostró la capacidad de los leucotrienos C4 y D4 para inducir broncoconstricción y se detectaron cantidades elevadas de estos mediadores en la vía aérea de pacientes con RA y asma. Los LT tienen varios efectos en la vía aérea que participan en la fisiopatología del asma: (1) causan vasodilatación; (2) aumentan la expresión de moléculas de adhesión; (3) favorecen la inflamación eosinofílica; y (4) aumentan la permeabilidad vascular, el edema y la secreción local de moco.

Derivado de esto, los leucotrienos empezaron a estudiarse como un posible blanco terapéutico mediante el bloqueo de sus receptores (antagonistas de receptores de LT) o la inhibición de su síntesis (inhibidores de la 5-lipooxigenasa). Hay varios medicamentos disponibles de este tipo, sin embargo, desde hace años montelukast ha sido el antileucotrieno más utilizado y actualmente es el único aprobado por la FDA para su uso en RA tanto en pediatría a partir de los 6 meses de edad como en adultos y también ha sido aprobado para su uso en asma.

Montelukast es un antagonista selectivo del receptor de cisteinil-leucotrieno 1 (cysLT₁) expresado en macrófagos, células dendríticas, eosinófilos, basófilos, células cebadas y otras células del sistema inmunitario y el epitelio respiratorio. Se ha utilizado en la clínica desde hace más de 20 años y existe evidencia de su utilidad clínica en asma y RA.

Dado que hasta 40% de pacientes con RA también padece asma de forma concomitante, los pacientes con ambas patologías concomitantes podrían ser buenos candidatos para recibir montelukast como tratamiento adyuvante a los corticosteroides nasales e inhalados.



En diferentes estudios, montelukast ha demostrado mayor efectividad en el tratamiento de RA cuando se compara con placebo, aunque en general es menos efectivo que los corticosteroides tópicos nasales. Si bien la efectividad de montelukast es menor a la de los corticosteroides nasales para el control de la RA en distintos ensayos clínicos, algunos estudios de "vida real" sugieren que el apego terapéutico a montelukast puede ser mejor en cierto grupo de pacientes, al ser un medicamento administrado por vía oral, que no requiere entrenamiento especial para su uso adecuado y puede administrarse una sola vez al día.

Las guías japonesas para el tratamiento de la RA consideran a los antagonistas de receptores de leucotrienos como una opción terapéutica en pacientes con RA y predominio de síntomas obstructivos que no han mejorado por completo con corticosteroides intranasales o que prefieren el uso de un medicamento por vía oral y tienen mal apego al uso de medicamentos tópicos nasales. Los antagonistas de receptores de leucotrienos disminuyen la dilatación y permeabilidad vascular en la mucosa nasal, logrando un mejor efecto en el alivio de síntomas obstructivos en comparación con antihistamínicos. Algunos estudios han demostrado supresión del infiltrado eosinofílico y secreción nasal tras al menos 2 semanas de su uso continuo.

En la adaptación mexicana de las guías ARIA publicada en 2014, se sugiere el uso de antileucotrienos orales en adultos y niños con rinitis alérgica estacional y en niños preescolares con rinitis alérgica perenne. En adultos con RA perenne se sugiere no prescribir antileucotrienos como tratamiento inicial. La recomendación de administrar antileucotrienos en adultos y niños con rinitis alérgica estacional y en preescolares con rinitis alérgica perenne asigna un valor relativamente alto a la seguridad y tolerabilidad y un valor relativamente bajo a su limitada eficacia y costo.

Con respecto a la recomendación de no administrar antileucotrienos orales en adultos con rinitis alérgica perenne se asigna un valor relativamente alto a su muy limitada eficacia y alto costo y un valor relativamente bajo al limitado beneficio potencial en algunos pacientes.

En caso de que los pacientes no presenten buena respuesta clínica a los corticosteroides intranasales puede agregarse al tratamiento un antileucotrieno vía oral. En pacientes con RA y asma se recomienda usar corticosteroides inhalados sobre los antileucotrienos orales como medicamento único para controlar el asma. En pacientes con rinitis alérgica y asma que prefieren no administrarse o no pueden recibir corticosteroides inhalados o en niños a cuyos padres no les agrada administrarles corticosteroides inhalados se sugieren los antileucotrienos para el tratamiento del asma y la RA.

En una revisión sistemática reciente sobre el uso de montelukast en el tratamiento de la RA como una alternativa o como adyuvante al uso de antihistamínicos orales y esteroides intranasales, se incluyeron 15 estudios con 10,387 participantes. Montelukast demostró ser más efectivo que placebo para disminuir síntomas nasales diurnos y nocturnos y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los antihistamínicos fueron más efectivos en disminuir síntomas diurnos de RA en

comparación con montelukast; sin embargo, este último tuvo un mayor efecto sobre la disminución de síntomas nocturnos. La combinación de antihistamínico y montelukast fue superior que los antihistamínicos solos para disminuir los síntomas en general. Los corticosteroides nasales demostraron superioridad al compararlos tanto con antihistamínicos como con antileucotrienos.

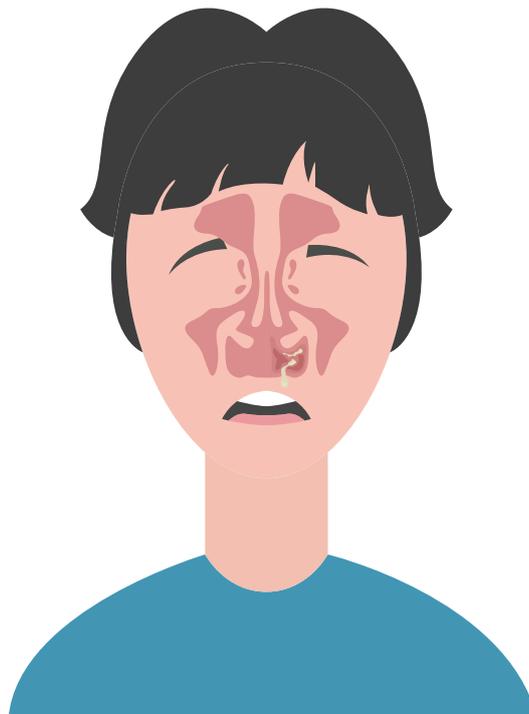


CONCLUSIONES

La RA es la enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea superior más común. Es una enfermedad crónica que requiere de un diagnóstico y tratamiento adecuados para cada paciente, y que puede tener importantes implicaciones para la calidad de vida en quienes la padecen y generar alta carga asistencial y económica a los sistemas de salud. Hoy en día, la RA debe considerarse como una enfermedad controlable en la mayoría de las personas que la padecen y se cuenta con un extenso arsenal terapéutico. El manejo del paciente alérgico, tanto niños como adultos, debe ser integral e incluir no solo el uso de medicamentos, sino el establecimiento de medidas no farmacológicas, la evaluación de las características particulares de cada paciente y su entorno, el establecimiento de una buena relación médico-paciente y el diseño de un plan de acción en el corto, mediano y largo plazo.

Los corticosteroides tópicos nasales y los antihistamínicos se consideran la piedra angular del tratamiento en la RA. Los antileucotrienos como montelukast pueden utilizarse como alternativa o como tratamiento adyuvante en pacientes con ciertas características. El nivel de control y síntomas de la RA debe reevaluarse frecuentemente y su tratamiento debe ajustarse de forma dinámica según el nivel de control en cada evaluación.

Los médicos de primer contacto juegan un papel fundamental para el diagnóstico oportuno y para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con RA, así como para lograr un control adecuado, mejorar la calidad de vida, referir oportunamente al especialista cuando sea necesario y limitar la morbilidad de esta enfermedad tan frecuente.



BIBLIOGRAFÍA

1. Bernstein DI, Schwartz G, Bernstein JA. Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2016;36(2):261-78.
2. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) guidelines— 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(4):950-958.
3. Dykewicz MS, Wallace DV, Barrody F, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;1-23.
4. Kakli HA, Riley TD. Allergic Rhinitis. *Primary Care* 2016;43(3):465-75.
5. Krishnamoorthy M, Noor NM, Lazim NM, Abdullah B. Efficacy of Montelukast in allergy rhinitis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Drugs* 2020; <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01406-9>.
6. Larenas-Linnemann D, Mayorga-Butrón JL, Sánchez-González A, et al. ARIA México 2014: Adaptación de la guía de práctica clínica ARIA 2010 para México, metodología ADAPTE. *Revista Alergia México* 2014;61(1):S3-S116.
7. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergology International* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.04.001>.
8. Schuler CF, Montejo JM. Allergic rhinitis in children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America* 2019;66(5):981-993.
9. Wheatley LM, Togias A. Clinical Practice: Allergic Rhinitis. *New England Journal of Medicine* 2015;372(5):456-63.