

## Montelukast oral adicionado a terapia estándar en exacerbaciones moderadas de asma bronquial en niños de 6 a 14 años de edad.

*Montelukast added to standard therapy in moderate exacerbations of asthma in children 6 to 14 years old.*

GARCÍA VINATEA, Jorge Ricardo<sup>1</sup>; ROMERO GOICOCHEA, Cecilia<sup>1</sup>;  
BENITES CASTILLO, Santiago<sup>2</sup>

### RESUMEN

El presente estudio es un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo, realizado en población pediátrica de 6-14 años de edad admitidos en el Servicio de Emergencia Pediátrica del Hospital IV EsSalud Víctor Lazarte Echegaray, con el diagnóstico de exacerbación moderada de asma bronquial, durante el período marzo-agosto 2013. La hipótesis de trabajo fue si la administración de montelukast oral adicionado a la terapia estándar en el tratamiento de exacerbaciones moderadas de asma bronquial es más eficaz que la administración de terapia estándar sola en este grupo de pacientes. Ingresaron al estudio 142 niños, los cuales fueron asignados de manera aleatoria simple a dos grupos de 71 pacientes cada uno. El grupo tratamiento recibió 5 mg de montelukast oral añadido a la terapia estándar del servicio. El grupo placebo recibió una tableta de características físicas idénticas al montelukast de 5mg. Se evaluó al inicio del tratamiento y 4 horas después la puntuación MPIS (Modified Pulmonary Index Score) y el %FEM (porcentaje del flujo espiratorio máximo) en ambos grupos. Los resultados de este estudio demuestran que no existe diferencia estadísticamente significativa en la disminución del MPIS y el incremento del %FEM en ambos grupos de estudio.

**Palabras clave:** Montelukast, Exacerbación asma, asma bronquial.

### ABSTRACT

This study is a double blind placebo controlled clinical trial conducted in pediatric patients 6-14 years of age admitted to the Pediatric Emergency Services Hospital Víctor Lazarte Echegaray EsSalud IV, diagnosed with moderate exacerbation of asthma, during the period March to August 2013. The working hypothesis was whether the administration of oral montelukast added to standard therapy in the treatment of moderate exacerbations of asthma is more effective than the administration of standard therapy alone in this patient group. 142 children entered the study, which were randomly and assigned to two groups of 71 patients each. The treatment group received 5 mg of oral montelukast added to standard therapy service. The placebo group received a tablet of identical physical characteristics to montelukast 5mg. Assessed at baseline and 4 hours after, the MPIS (Modified Pulmonary Index Score) and % PEF (peak expiratory flow rate) in both groups. The results of this study demonstrate that there is no statistically significant difference in the decrease MPIS and increase % PEF in both study groups.

**Key words:** Montelukast, asthma exacerbation, bronchial asthma.

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Trujillo. Escuela de Postgrado. revistaucv-scientia@ucv.edu.pe, cerogo2002@yahoo.es

<sup>2</sup>Universidad César Vallejo. Dirección de Investigación. sbenites@ucv.edu.pe

## INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica de distribución mundial que afecta principalmente a la población infantil<sup>1</sup>. Muchos países alrededor del mundo son afectados por este desorden inflamatorio crónico de las vías aéreas, el cual de no ser controlado, puede limitar de forma severa la calidad de vida y tener ocasionalmente un desenlace fatal.<sup>2,3,4</sup>

El asma aguda representa una de las principales causas de visitas a los servicios de emergencias en niños y adultos<sup>5,6</sup>. Muchos niños con asma tienen una significativa morbilidad relacionada con sus frecuentes exacerbaciones y hospitalizaciones. Estas exacerbaciones se caracterizan por un descenso del flujo aéreo espiratorio el cual puede ser cuantificado y monitorizado por mediciones de la función pulmonar<sup>2</sup>. Los objetivos del tratamiento incluyen la corrección de la hipoxemia, una rápida reversión de la obstrucción del flujo aéreo, y reducir la probabilidad de recurrencias severas.<sup>6</sup>

Las recomendaciones actuales de las guías para el manejo agudo de las exacerbaciones de asma en los departamentos de emergencia incluyen oxígeno suplementario, B2 agonistas de acción corta y, dependiendo de la respuesta al tratamiento o la gravedad del ataque, ipratropio y corticoides sistémicos<sup>2,7,8</sup>. Sin embargo, a pesar de una mejor comprensión de su patogénesis, el tratamiento con drogas del asma aguda ha variado poco en las 2 últimas décadas, de forma que los nuevos fármacos son siempre teóricamente bienvenidos.<sup>9, 10</sup> Muchos pacientes con crisis agudas de asma no responden de forma adecuada a la terapia aceptada actualmente. Aproximadamente 30% de los pacientes que presentan una exacerbación aguda de asma podrían presentar una respuesta fallida a los B-2 agonistas de acción corta y los beneficios de los corticoides sistémicos no son observados hasta 4-6 horas después de su administración.<sup>6,7</sup>

Los leucotrienos (LT) han demostrado un rol importante en la patogénesis del asma agudo y crónico. La excreción urinaria de LTE4 se incrementa durante una exacerbación aguda de asma en niños y adultos. Los niveles de LT urinarios se reducen a medida que la crisis de asma se resuelve en el tiempo.<sup>11</sup> Existen 5 tipos de leucotrienos LTA4, LTB4, LTC4, LTD4, LTE4; estos tres últimos compuestos caracterizados por un residuo de cistina son los denominados cisteinil-leucotrienos.<sup>12, 13,14</sup> ,son potentes constrictores de las células musculares lisas de vías aéreas y vasos sanguíneos, con una actividad 1000 veces superior a la metacolina e histamina; gracias a su mejor estabilidad metabólica el LTE4 se caracteriza por una acción menos potente pero más duradera y debido a que no sufre posteriores procesos de metabolización y es eliminado por el hígado y el riñón, sus niveles urinarios constituyen un índice confiable de liberación global sistémica de los cisteinil-leucotrienos.<sup>12,13,14</sup>

Los antileucotrienos (ALT), son como tal, aquellos productos que tienen como acción bloquear o inhibir la actividad de los LT. Al receptor Cys-LT1 se

une el LTD4, LTC4, LTE4 y en consecuencia los antagonistas de Cys-LT1 (ARLT) bloquean los efectos de LTD4, LTC4 y LTE4, y con ello bloquean los efectos descritos para estos mediadores, en el proceso inflamatorio en el que participen.<sup>14</sup>

Si clasificamos a los ARLT en cuanto a su acción en el tratamiento del asma, deberían incluirse entre los antiinflamatorios. Se ha demostrado que el montelukast reduce tanto los eosinófilos en esputo como los circulantes tanto en adultos<sup>15</sup> como en niños<sup>16, 17</sup>. La concentración de óxido nítrico espirado, que es un marcador de la inflamación de la vía aérea, también disminuyó en niños de 6-15 años tratados con montelukast.<sup>17</sup>

Los ARLT son un híbrido entre una terapia preventiva de la inflamación (antagonistas de la actividad pro - inflamatoria de los LT) y un mejorador de la broncodilatación (antagonista de la bronco - constricción del músculo liso inducida por los LT). El uso de los ARLT no altera la respuesta del músculo liso a los B2-agonistas.<sup>14</sup>

Como ya se ha descrito, los pacientes asmáticos típicamente incrementan la producción de cisteinil-leucotrienos durante las exacerbaciones, y aunque los glucocorticoides son eficaces medicamentos antiinflamatorios, no previenen de forma completa la formación de cisteinil-leucotrienos in vivo.<sup>18</sup>

A través de un mecanismo de acción distinto a los glucocorticoides, los ARLT, tales como montelukast, inhiben la actividad pro - inflamatoria por el bloqueo del efecto de los cisteinil-leucotrienos en las células blanco.<sup>19</sup>

Los ARLT, como montelukast, han demostrado su eficacia en el control crónico del asma, pero su eficacia en el asma aguda todavía resulta desconocida.<sup>6</sup>

Existen estudios, en población pediátrica<sup>7,11,19,20</sup> y adulta<sup>6,10,21,22</sup>, que investigan el uso de montelukast vía oral<sup>10,11,19,20,21,22</sup> o endovenosa<sup>6,7,21</sup>, en el manejo de las exacerbaciones agudas de asma.

Los resultados de todos estos estudios son contradictorios, y los estudios en niños de montelukast por vía oral<sup>11,19,20</sup> y endovenosa<sup>7</sup>, todavía resultan escasos.

Al ser administrado como bolo endovenoso, el montelukast causa beneficios significativos (variación del VEF1 basal) durante los primeros 15 minutos, y su efecto es sostenido por lo menos 24 horas<sup>6</sup>. Recientemente, se ha demostrado también que una sola dosis oral de montelukast tiene la capacidad de producir un incremento significativo en el VEF1 en las primeras 3<sup>10</sup> a 6 horas<sup>22</sup> de su administración. Esto nos sugiere, que los ARLT pueden tener un efecto complementario a los corticoides sistémicos en el manejo agudo del asma.<sup>10</sup> Aproximadamente 4 millones de personas en el mundo usan ARLT con pocos efectos secundarios.<sup>14</sup> El montelukast es el único ARLT que posee una satisfactoria y amplia experiencia en la edad pediátrica, es bien tolerado y sin efectos adversos clínicamente significativos.<sup>13</sup>

En general, las tabletas administradas a los niños, generan farmacocinética muy equivalente a la

lograda en los adultos con dosis equivalentes.

La dosis de montelukast para niños de 6 meses a 5 años: 4mg al día en tabletas masticables o gránulos, niños de 6-14 años: 5mg al día en tabletas masticables, adolescentes y adultos: 10 mg al día.<sup>14,23</sup>

El presente trabajo de investigación se justifica por la existencia de escasos estudios con montelukast en el manejo agudo de exacerbaciones de asma bronquial y por los resultados contradictorios que arrojan estos estudios a nivel mundial. Los ARLT como el montelukast, constituyen en la actualidad una alternativa de manejo adicional a la terapia con B2 agonistas y corticosteroides sistémicos.

El perfil de seguridad junto a sus beneficios potenciales como disminución del uso de B2 agonistas de acción corta y corticosteroides sistémicos, mejoría de la función pulmonar (VEF1,

PEF) y disminución de las tasas de hospitalización por asma, los convierten en fármacos de elección para el tratamiento del paciente pediátrico. Por lo antes expuesto y al no existir trabajos similares en nuestro medio se propone la realización del presente trabajo, planteándose el problema: ¿Es eficaz el montelukast oral adicionado a la terapia estándar en el tratamiento de exacerbaciones moderadas de asma bronquial en niños de 6 a 14 años de edad.

Siendo el objetivo, determinar si la administración de montelukast oral adicionado a la terapia estándar es más eficaz que la terapia estándar en el tratamiento de exacerbaciones moderadas de asma bronquial en niños de 6 a 14 años de edad, determinando la reducción del MPIS en el grupo tratado con montelukast oral adicionado a la terapia estándar, entre otros.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo y área de estudio:** El presente estudio es del tipo ensayo clínico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo y se realizó en el Servicio de Emergencia Pediátrica del Hospital IV EsSalud Víctor Lazarte Echeagaray.

**Población de estudio:** Todos los niños de 6 a 14 años de edad que acudieron al Servicio de Emergencia Pediátrica del Hospital IV EsSalud Víctor Lazarte Echeagaray con el diagnóstico de exacerbación moderada de asma bronquial durante el período marzo-agosto 2013, que cumplen con los criterios de inclusión.

### Criterios de inclusión

- Pacientes de 6 a 14 años de edad de edad cumplidos y de ambos sexos con diagnóstico de exacerbación moderada de asma bronquial.
- Historia clínica de por lo menos un año de síntomas recurrentes que incluyen tos, disnea y sibilancias que requieren broncodilatador y/o corticoide.
- Colaboración del paciente con el exámen clínico,

oximetría de pulso y flujometría.

- Consentimiento informado de los padres o tutores. En niños mayores de 7 años se obtuvo el asentimiento del menor.

### Unidad de análisis

Cada uno de los pacientes de 6 a 14 años de edad que acude al Servicio de Emergencia Pediátrica del Hospital IV EsSalud Víctor Lazarte Echeagaray con el diagnóstico de exacerbación moderada de asma bronquial y que cumple con los criterios de inclusión.

**Tamaño muestral:** Según la fórmula empleada se obtuvo 71 pacientes para cada grupo: montelukast y placebo.

### Tipo de muestreo

Los niños que cumplieron los criterios de inclusión se seleccionaron por muestreo aleatorio simple, mediante sorteo empleando para ello una moneda: cara-grupo montelukast y sello-grupo placebo hasta completar 71 pacientes para cada grupo.

### Análisis de las variables

VARIABLES	TIPO SEGÚN DEPENDENCIA	TIPO SEGÚN NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN
Tratamiento con montelukast	Independiente	Cualitativa	Nominal
Modified Pulmonary Index Score	Dependiente	Cuantitativa - discreta	Razón
% Flujo Espiratorio Máximo	Dependiente	Cuantitativa - continua	Razón

### Análisis estadístico

Para analizar la información se construyeron tablas de frecuencia de 1 entrada con valores absolutos. Se calculó el promedio y desviación estándar de las variables MPIS y %FEM en los grupos placebo y control, antes y después de recibir la intervención. Para determinar si el montelukast es más eficaz que el placebo se empleó la prueba de comparación de medias usando la prueba t de student con un

nivel de significancia del 5%. Estos datos fueron codificados en una base de datos del paquete estadístico SPS v19.0 para su posterior procesamiento.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se obtuvo el libre consentimiento informado de los padres (o tutores) de los pacientes y el asentimiento en niños mayores de 7 años. El estudio se realizó tomando en cuenta los

principios de investigación con seres humanos, del Código de Ética del Colegio Médico del Perú, el Reporte Belmont en sus principios básicos de respeto a las personas, beneficencia y justicia, asimismo se respetaran las Normas del CIOMS sobre Investigaciones Biomédicas en Humanos en

sus Pautas 13 y 14 sobre poblaciones vulnerables e investigaciones en niños. El proyecto contó con la aprobación del Departamento de Medicina de la Escuela de Postgrado de la Universidad Nacional de Trujillo y de la Unidad de Capacitación y Docencia de Hospital IV EsSalud Víctor Lazarte Echegaray.

## RESULTADOS

Las características demográficas fueron homogéneas para ambos grupos: el grupo montelukast presentó un 50,7% de pacientes del sexo masculino y 49,3% del sexo femenino (Tabla 1). La puntuación basal del MPIS (Modified Pulmonary Index Score) en el grupo montelukast tuvo una media de 9,82 con una desviación estándar de 0,82; la puntuación final del MPIS tuvo una media de 5,72 con una desviación estándar de 1,35 (Tabla 2). El % FEM (%Flujo Espiratorio Máximo) basal en el grupo montelukast tuvo una media de 67,29% con una desviación estándar de 6,25%; el porcentaje final del FEM tuvo una media de 81,01% con una desviación estándar de 5,38%. El incremento del FEM en este grupo tuvo una media de 13,72% y una desviación estándar de 5,53%. (Tabla 3). La puntuación basal del MPIS (Modified Pulmonary Index Score) en el grupo placebo tuvo una media de 9,99 con una desviación estándar de 0,78; la puntuación final del MPIS tuvo una media de 5,96 con una desviación estándar de 1,29. La reducción del MPIS en este grupo tuvo una media de 4,03 y una desviación estándar de 1,01. (Tabla 4). El porcentaje basal del FEM (Flujo Espiratorio Máximo) en el grupo placebo

tuvo una media de 67,62% con una desviación estándar de 6,38%; el porcentaje final del FEM tuvo una media de 81,58% con una desviación estándar de 4,91%.

El incremento del FEM en este grupo tuvo una media de 13,96% y una desviación estándar de 5,44%. (Tabla 5). Al realizar la comparación de la reducción del MPIS en el grupo montelukast: media 4,10 y una desviación estándar de 1,14, con la reducción del MPIS en el grupo placebo: media 4,03 y una desviación estándar de 1,01 no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (prueba estadística  $t = 0,3929$  y una significancia  $p = 0,6950$ ). (Tabla 6).

La comparación del incremento del %FEM entre ambos grupos presentó resultados similares.

El grupo montelukast presentó una media del incremento del %FEM de 13,72% y una desviación estándar de 5,53% y el grupo placebo una media del incremento del %FEM de 13,96% y una desviación estándar de 5,44%, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa ( prueba estadística  $t = 0,2608$  y una significancia  $p = 0,7946$ ).

**Tabla 1. Características demográficas de grupos de estudio. Servicio de emergencia pediátrica Hospital IV EsSalud Víctor Lazarte Echegaray Trujillo. Marzo-agosto 2013.**

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	GRUPO MONTELUKAST		GRUPO CONTROL		
	n( $\bar{x}$ )	%(S)	n( $\bar{x}$ )	%(S)	
SEXO	MASCULINO	36	50,7	33	46,5
	FEMENINO	35	49,3	38	53,5
EDAD		9,27	2,68	9,54	2,65
PESO		35,78	14,14	37,85	15,94
TALLA		135,17	15,97	137,61	16,80

**Tabla 2. Reducción del MPIS en el Grupo Montelukast. Servicio de Emergencia pediátrica Hospital Hospital IV EsSALUD Víctor Lazarte Echegaray Trujillo. Marzo - Agosto 2013.**

PARÁMETROS	BASAL	FINAL	DIFERENCIA
MUESTRA	71	71	
MEDIA	9,82	5,72	4,1
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0,82	1,35	1,14

**Tabla 3. Incremento del % FEM en el Grupo Montelukast. Servicio de Emergencia Pediátrica Hospital IV EsSALUD Víctor Lazarte Echegaray Trujillo. Marzo - Agosto 2013.**

PARÁMETROS	BASAL	FINAL	DIFERENCIA
MUESTRA	71	71	
MEDIA	67,29	81,01	13,72
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	6,25	5,38	5,53

**Tabla 4. Reducción del MPIS en el Grupo Placebo. Servicio de Emergencia Pediátrica Hospital IV EsSALUD Víctor Lazarte Echegaray Trujillo. Marzo - Agosto 2013.**

PARÁMETROS	BASAL	FINAL	DIFERENCIA
MUESTRA	71	71	
MEDIA	9,99	5,96	4,03
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0,78	1,29	1,01

**Tabla 5. Incremento del % FEM en el Grupo Placebo. Servicio de Emergencia Pediátrica Hospital IV EsSALUD Víctor Lazarte Echegaray Trujillo. Marzo - Agosto 2013.**

PARÁMETROS	BASAL	FINAL	DIFERENCIA
MUESTRA	71	71	
MEDIA	67,62	81,58	13,96
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	6,38	4,91	5,44

**Tabla 6. Comparación de la reducción del MPIS entre los grupos Montelukast y Placebo. Servicio de Emergencia Pediátrica Hospital IV EsSALUD Víctor Lazarte Echegaray Trujillo. Marzo - Agosto 2013.**

PARÁMETROS	GRUPO MONTELUKAST	GRUPO CONTROL
MUESTRA	71	71
MEDIA	4,10	4,03
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	1,14	1,01
PRUEBA ESTADÍSTICA "t"		0,3929
SIGNIFICANCIA "p"		0,6950

**Tabla 7. Comparación del incremento del % FEM entre los Grupos Montelukast y Placebo. Servicio de Emergencia Pediátrica Hospital IV EsSALUD Víctor Lazarte Echegaray Trujillo. Marzo - Agosto 2013.**

PARÁMETROS	GRUPO MONTELUKAST	GRUPO CONTROL
MUESTRA	71	71
MEDIA	13,72	13,96
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	5,53	5,44
PRUEBA ESTADÍSTICA "t"		0,2608
SIGNIFICANCIA "p"		0,7946

## DISCUSIÓN

Existen estudios, en población pediátrica<sup>7,11,19,20</sup> y adulta<sup>6,10,21,22</sup>, que investigan el uso de montelukast vía oral<sup>10,11,19,20,21,22</sup> o endovenosa<sup>6,7,21</sup>, en el manejo de las exacerbaciones agudas de asma.

Los resultados de todos estos estudios son contradictorios, y los estudios en niños de montelukast por vía oral<sup>11, 19,20</sup> y endovenosa<sup>7</sup>, todavía resultan escasos.

En nuestro estudio, la adición de montelukast oral 5mg a la terapia estándar de manejo de las exacerbaciones moderadas de asma bronquial no mostró ser más eficaz que la terapia estándar sola, pues no existieron diferencias estadísticamente significativas en la reducción del MPIS y el incremento del %FEM.

Planificamos este estudio basado en el reporte teórico del beneficio de montelukast oral particularmente en parámetros clínicos como el MPIS en niños con exacerbaciones de asma bronquial.<sup>11</sup>

El estudio de Harmanci et al<sup>11</sup>, realizado en Turquía, es un ensayo clínico doble ciego en el cual la adición de 4mg de montelukast vía oral a la terapia estándar, mejora el MPIS en niños de 2 a 5

años con exacerbaciones leves y moderadas de asma bronquial. Nuestro estudio difiere del estudio de Harmanci et al<sup>11</sup> en la población que incluimos: 6 a 14 años y exacerbaciones de asma bronquial sólo de severidad moderada. Además en el estudio de Harmanci et al<sup>11</sup> los pacientes sólo recibieron como terapia estándar salbutamol inhalado, mientras que nuestro estudio empleó fenoterol nebulizado y prednisona vía oral al inicio del ensayo. Nosotros medimos al final del estudio la disminución del MPIS y el incremento del %FEM.

Otros estudios<sup>19,20</sup> empleando también montelukast oral encuentran resultados diferentes a nuestro estudio.

Nelson et al<sup>19</sup>, realizan en EEUU, un ensayo clínico doble ciego, cuyos resultados sugieren que en niños de 6 a 14 años de edad con exacerbaciones moderadas de asma bronquial, la adición de 5mg de montelukast oral a la terapia estándar no mostró un incremento significativo del VEF1 (volumen espiratorio forzado del segundo 1) a las 3 horas de su administración comparado con el grupo placebo. En este estudio al igual que el nuestro los pacientes recibieron corticoides sistémicos: prednisona o

prednisolona oral, sin embargo fueron nebulizados con una combinación de albuterol y bromuro de ipratropio.

De igual forma, el ensayo clínico doble ciego desarrollado por Todi<sup>20</sup> et al en la India, el cual incluyó niños de 5 a 15 años con exacerbaciones moderadas y severas de asma bronquial, no demostró una mejoría significativa a las 4 horas del MPIS y el VEF1 comparado con el placebo. Igual que en nuestro estudio los pacientes fueron nebulizados con salbutamol y recibieron prednisona vía oral, pero este estudio utilizó dosis diversas de montelukast según grupos etáreos: 5 a 12 años recibieron 5 mg y mayores de 12 años 10 mg. Otra diferencia es la inclusión de pacientes con exacerbaciones severas de asma bronquial.

Al realizar la revisión bibliográfica sólo encontramos un estudio<sup>7</sup> en población pediátrica que evaluó el uso de montelukast vía endovenosa.

El estudio realizado por Morris et al<sup>7</sup> constituye un estudio doble ciego multicéntrico desarrollado en Estados Unidos, América del Sur, India, México y Europa. En este estudio se incluyeron niños entre 6 a 14 años de edad con un VEF1 menor o igual al 75% de su valor teórico a pesar de haber recibido 120 minutos de terapia estándar: oxígeno, albuterol, anticolinérgicos inhalados y corticoides orales. Ellos fueron randomizados a un grupo placebo y un grupo tratamiento el cual recibió 5,25 mg de montelukast endovenoso. No se encontraron diferencias significativas a los 60 minutos de su administración tanto en incremento del VEF1, disminución del MPIS y tasas de hospitalizaciones.

Las posibles razones para la ausencia de mejoría significativa con la adición de 5mg de montelukast oral a la terapia estándar podrían ser: (1) la administración de corticoides orales a todos los pacientes al inicio del estudio (2) el uso de parámetros flujométricos: %FEM y el desconocimiento del FEM óptimo de cada paciente (3) sólo incluimos exacerbaciones moderadas de asma bronquial (4) evaluación a las 4 horas de iniciado el estudio (5) el uso de antileucotrienos sólo resulte beneficioso como terapia preventiva del asma bronquial.

El uso de corticoides orales en todos los pacientes pudo enmascarar el beneficio del montelukast añadido a los beta-2 agonistas inhalados.

Este beneficio es demostrado por estudios que así mismo incluyeron sólo exacerbaciones leves de asma bronquial.<sup>11</sup> Es conocido que el efecto de los corticoides sistémicos se observan a las 4 a 6 horas de su administración<sup>6, 7</sup> y que una sola dosis de montelukast oral tiene la capacidad de incrementar el VEF1 en las primeras 3<sup>10</sup> a 6<sup>22</sup> horas de su ingesta. La población incluida en nuestro estudio fue mayor a 6 años, pues a esta edad existe colaboración del paciente para el uso de la flujometría, a pesar que la mayoría de estudios<sup>7,19,20</sup> revisados emplearon la espirometría para la medición del VEF1.

Para la medición de la flujometría se utilizó un Mini Wright Peak Flow Meter, aparato muy exacto, liviano y de fácil utilización<sup>30,31</sup> que mide objetivamente la función de las vías aéreas principales y tiene una alta reproducibilidad del flujo espiratorio pico (FEP) como recomienda la American Thoracic Society (ATS)<sup>32</sup>. Aunque en niños asmáticos, entre 5 y 16 años, los valores de la flujometría diarios se reportan que no son confiables<sup>28</sup>, varios consensos recomiendan que la flujometría puede utilizarse para evaluar la obstrucción de las vías aéreas en lugar de la espirometría<sup>27,29</sup> en niños al igual que en los adultos.

Otra desventaja en nuestro estudio fue el desconocimiento de los pacientes y sus padres de los valores óptimos de su FEM, razón por la cual tuvimos que calcular su FEM teórico a través de fórmulas que reproducen de manera aproximada este valor flujométrico basándonos en el sexo y la talla del paciente.<sup>26</sup>

Así mismo nuestro estudio sólo incluyó exacerbaciones moderadas de asma bronquial, debido a que las exacerbaciones severas muchas veces cursan con intolerancia de la vía oral, esfuerzo respiratorio pobre, cianosis, alteraciones del sensorio, lo cual dificulta la administración de tabletas masticables de montelukast y hace necesario el uso de oxígeno suplementario y otros medicamentos de rescate como corticoides, aminofilina o sulfato de magnesio endovenosos.

## CONCLUSIÓN

El montelukast oral adicionado a la terapia estándar no es más eficaz que la terapia estándar en el tratamiento de exacerbaciones moderadas de asma bronquial en niños de 6 a 14 años de edad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sienra-Monge JJJ, Río-Navarro BE, Baeza-Bacab M. Asma. Salud Pública Mex. 1999; 41(1):64-70.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2011. <http://www.ginasthma.com>.
3. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet. 2006; 368(9537): 733-43.
4. Vega-Briceño L. Prevalencia de asma infantil en el distrito de Surco-Lima. [Tesis de Bachiller] Lima: Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1996.
5. Penny ME, Murad S, Madrid SS, Herrera TS, Pineiro A, Caceres DE, et al. Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. Thorax. 2001; 56(8): 607-12.
6. Camargo CA Jr, Smithline HA, Malice MP, Green SA, Reiss TF. A randomized controlled trial of intravenous

- montelukast in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:528-533.
7. Morris CR, Becker AB, Pinheiro A, Massaad R, Green SA, Smugar SS, Gurner DM. A randomized, placebo-controlled study of intravenous montelukast in children with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104:161-71.
  8. British Guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003;58(Suppl 1):11-94. Revised 2008 and 2009.
  9. García-Marcos L, González E. Los antileucotrienos en el tratamiento del asma. *An Pediatr Contin* 2003; 1 (2):90-3.
  10. Cylly A, Kara A, Ozdemir T, Ogus C, Gulkesen K H. Effects of oral montelukast on airway function in acute asthma. *Respir Med* 2003; 97 (5):533-536.
  11. Harmanci K, Bakirtas A, Turktas I, et al. Oral montelukast treatment of preschool-aged children with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 731-735.
  12. García-Marcos L, González E. Los antileucotrienos en el tratamiento del asma. *An Pediatr Contin* 2003; 1 (2):90-3.
  13. Mendoza A, Gorena S. Antileucotrienos y asma. *Rev Soc Bol Ped* 2007; 46 (2): 113-7.
  14. Dueñas E, Leal F. Antileucotrienos y enfermedad respiratoria. En: Reyes, Aristizábal, Leal. *Neumología Pediátrica: Infección, Alergia y Enfermedad Respiratoria del Niño*. 5ª edición, Bogotá: Editorial Médica Panamericana, 2006. p.665-671.
  15. Cylly A, Kara A, Ozdemir T, Ogus C, Gulkesen K H. Effects of oral montelukast on airway function in acute asthma. *Respir Med* 2003; 97 (5):533-536.
  16. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108: E48.
  17. Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1227-31.
  18. Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. *Pediatrics*. 2001;107(2):381-390.
  19. Nelson KA, Smith SR, Trinkaus K, Jaffe DM. Pilot study of oral montelukast added to standard therapy for acute asthma exacerbations in children aged 6 to 14 years. *Pediatr Emerg Care*. 2008 Jan;24(1):21-7.
  20. Todi VK, Lodha R, Kabra SK. Effect of addition of single dose of oral montelukast to standard treatment in acute moderate to severe asthma in children between 5 and 15 years of age: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Arch Dis Child* 2010; 95: 540-544.
  21. Dockhorn RJ, Baumgartner RA, Leff JA, et al. Comparison of the effects of intravenous and oral montelukast on airway function: a double blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients. *Thorax* 2000;55:260-265
  22. Ramsay CF, Pearson D, Mildenhall S, Wilson AM. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* 2011; 66:7-11.
  23. Karam J, Rosales R. *Nuevas Guías en el Manejo del Paciente Asmático*. En: Karam J. *Neumología Pediátrica*. 4ª edición, México: Editorial Mc Graw Hill, 2008. p. 273-282.
  24. Camacho-Sandoval, J. 2008. Tamaño de muestra en estudios clínicos. *Acta Médica Costarricense*. Vol. 50(1):20-21.
  25. Carroll CL, Sekaran AK, Lerer TJ, Schramm CM. A modified pulmonary index score with predictive value for pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Mar; 94(3):355-9.
  26. Fuentes J, Chiarella P: Curva normal de pico espiratorio forzado en niños de Lima, Perú. *Rev Med Hered* 1995; 6(1): 33-37.
  27. British Thoracic Society / Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003 ; 58 (Suppl I) : i1-95.
  28. Kamps A, Roorda R, Brand P. Peak flow diaries in childhood asthma are unreliable. *Thorax* 2001;56:180-182.
  29. Global Initiative for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report, US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, Bethesda, 1995; Pub #95-3659.
  30. Wright B. A miniature wright peak flow meter. *Br Med J* 1978; 2: 1627-1628.
  31. Perks W, Tams I, Thompson D, Prowse K. An evaluation of the Mini Wright peak flow meter. *Thorax* 1979; 34: 79-81.
  32. Kennedy D, Chang Z, Small R. Selection of peak flow meters in ambulatory asthma patients: a Review of the literature. *Chest* 1998; 114: 587-592.

Recibido: 23 julio 2014 | Aceptado: 05 setiembre 2014