



UNIVERSIDAD DE MURCIA
Departamento de Cirugía, Pediatría,
Obstetricia y Ginecología.
Murcia (España)

EFFECTIVIDAD DE MONTELUKAST
PARA LA PREVENCIÓN DEL BRONCOESPASMO
INDUCIDO POR EJERCICIO EN LA INFANCIA.
DIFERENCIAS ENTRE TOMA DIURNA Y NOCTURNA.

Manuel José Pajarón Fernández
17 de junio de 2008

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Hipótesis

Existen diferencias entre la administración nocturna y diurna de Montelukast para el control del broncoespasmo inducido con ejercicio.

La protección que ejerce es suficiente para controlar el desarrollo de actividad física en el niño independientemente de la hora de la toma.

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

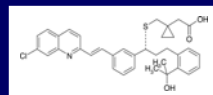
Introducción

El Broncoespasmo inducido por ejercicio se puede definir como la disminución del calibre de la vía aérea de carácter transitorio, y la consecuente limitación del flujo aéreo, que ocurre tras la realización de un ejercicio físico intenso.

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Introducción



MONTELUKAST

- Los antileucotrienos inhiben la broncoconstricción inducida por leucotrienos, alergenos, ejercicio, aire frío y aspirina.

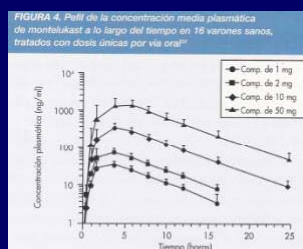
- Montelukast es el más potente, selectivo y cómodo de los fármacos antileucotrienos.

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Introducción

Montelukast presenta un mejor perfil farmacodinámico, vinculado a la actividad diaria del niño, cuando utilizamos este fármaco por la noche, al producirse el pico de máxima concentración tras las 2-4 horas de haberlo ingerido en niños.

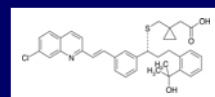


(140) Singulair (montelukast sodium) tablets and chewable tablets. Prescribing information. 2000. Whitehouse Station, NJ 08889, USA. March, 2000. Merck, Inc.

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Introducción



MONTELUKAST

• Absorción de Montelukast

Mujer 2.6 horas
Hombres 3.4 horas
Niños 2.6-4 horas

• Pico máximo en plasma

10 mg en ayunas 3-4 horas
5 mg en ayunas 2.6 horas

• La absorción de Montelukast no se afecta cuando lo damos junto con el desayuno en niños.

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Windows Internet Explorer
<http://content.nejm.org/cgi/content/full/339/3/147>
 Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

FREE NEJM E-TOC HOME | SUBSCRIBE | CURRENT ISSUE | PAST ISSUES | COLLECTIONS | Keyword, citation, or author SEARCH | Advanced Search

Sign In | Get NEJM's E-Mail Table of Contents — Free | Subscribe

ORIGINAL ARTICLE

◀ Previous Volume 339:147-152 July 16, 1998 Number 3 Next ▶

Montelukast, a Leukotriene-Receptor Antagonist, for the Treatment of Mild Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction

Jonathan A. Leff, M.D., William W. Busse, M.D., David Pearlman, M.D., Edwin A. Bronsky, M.D., James Kemp, M.D., Leslie Hendeles, Pharm.D., Robert Dockhorn, M.D., Sudeep Kundu, Ph.D., Ji Zhang, Ph.D., Beth C. Seidenberg, M.D., and Theodore F. Reiss, M.D.

ABSTRACT

Background Patients with mild asthma frequently have only exercise-induced bronchoconstriction, a symptom of inadequate control of asthma. We evaluated the ability of montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, to protect such patients against exercise-induced bronchoconstriction.

Methods We randomly assigned 110 patients (age, 15 to 45 years) with mild asthma and a decrease in the forced expiratory volume in one second (FEV₁) of at least 20 percent after exercise on two occasions during a

THIS ARTICLE
 ▶ Abstract
 ▶ PDF
 COMMENTARY
 ▶ Editorial
 By Hansen-Flaschen, J.
 ▶ Letters
 TOOLS & SERVICES

Dr Pajarón
 Junio 2008

www.alergomurcia.com

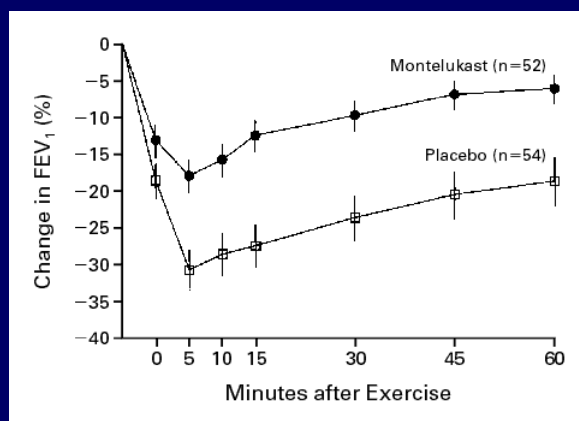


Figure 2. Mean (±SE) Changes in FEV₁ after Exercise Challenge after 12 Weeks of Treatment with Montelukast or Placebo. Treatment with montelukast was associated with a significant (P=0.002) reduction in exercise-induced bronchoconstriction.

Dr Pajarón
 Junio 2008

www.alergomurcia.com

Introducción

Melo,(173) estudia el broncoespasmo inducido por ejercicio en 22 niños de 7 a 16 años, después de tomar una semana placebo o Montelukast a la hora de acostarse, tras un periodo previo de dos semanas sin tomar medicación.

La caída máxima fue un 35% con placebo, y un 17% con Montelukast.

(173) Melo RE, Sole D, Naspitz CK. Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(2):301-7.

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Introducción

Tratamiento según la clasificación de la gravedad del asma

Episódica Ocasional	β_2 a demanda
Episódica Frecuente	β_2 a demanda Glucocorticoide inhalado o Montelukast
Persistente Moderada	β_2 a demanda Combinación inhalada \pm Montelukast
Persistente Grave	β_2 a demanda Combinación inhalada \pm Montelukast o Teofilina o Corticoide oral

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Introducción

Episódica frecuente

- 1.- Glucocorticoide inhalado. (< 200 µg/día) Budesonida, beclometasona, fluticasona (mitad de las dosis de budesonida).
- 2.- Considerar en algunos casos, cambiar por antagonista de los receptores de leucotrienos. Montelukast.

El fármaco de elección es el glucocorticoide inhalado, en dosis inferiores a los 200 µg/día de budesonida o equivalente. Puede considerarse el empleo de antagonistas de los receptores de los leucotrienos en lugar de glucocorticoide inhalado, cuando éstos, por alguna razón, no puedan administrarse (incumplimiento terapéutico, técnica de inhalación defectuosa, efectos secundarios en la vía aérea superior) o en enfermos con marcado componente de asma al ejercicio. Se empleará un β_2 agonista de acción rápida inhalado administrado a demanda, como medicación de rescate.

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Objetivos (I)

Estudiar si existen diferencias en la efectividad de Montelukast, administrado en dosis por la mañana o la noche, para el control del broncoespasmo inducido con ejercicio en niños asmáticos de 6 a 14 años, cuando se estudia mediante la prueba de provocación con ejercicio en tapiz rodante y ambiente controlado.

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Objetivos (II)

Estudiar la efectividad del uso de montelukast, para la prevención del broncoespasmo inducido con ejercicio en niños de 6 a 14 años, a las dos y cuatro semanas de administrar tratamiento, independientemente de la hora de la toma.

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Método



Secuencia de pruebas	0 días	14 días	28 días
Prueba de esfuerzo inicial para diagnóstico de broncoespasmo inducido con el ejercicio		Prueba de esfuerzo tras catorce días de tratamiento con Montelukast	Prueba de esfuerzo tras veintiocho días de tratamiento con Montelukast
Grupo A	12 niños de forma aleatoria inician tratamiento con Montelukast por la mañana	Los 12 niños cambian tratamiento con Montelukast a por la noche	Fin del estudio
Grupo B	12 niños de forma aleatoria inician tratamiento con Montelukast por la noche	Los 12 niños cambian tratamiento con Montelukast a por la mañana	Fin del estudio

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Población estudiada

Requisitos de inclusión

Niños de 6 a 14 años, de ambos sexos, diagnosticados de asma bronquial episódica frecuente con síntomas al realizar ejercicio físico, con $FEV_1 \geq 80\%$ de los valores de referencia. (Zapletal)

Niños y padres fueron informados y dieron el consentimiento para realizar la prueba.

Pacientes de la sección de Neumología Infantil del HUVA.

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Población estudiada

48 niños con sospecha de BIE que reciben broncodilatadores a demanda.

Prueba de ejercicio. Caída del $FEV_1 \geq 15\%$.

22 niños con prueba negativa, 2 niños no cumplen el protocolo, 24 finalizan todas las pruebas.

Edad media 9.04 ± 2.3 años.

Rango entre 6 y 14 años.

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Método

Si el niño tomaba medicación se eliminó siguiendo los tiempos establecidos internacionalmente para cada fármaco.

Todas las pruebas se realizan en tapiz rodante entre las 10 am y las 13 pm de los meses de octubre a mayo.

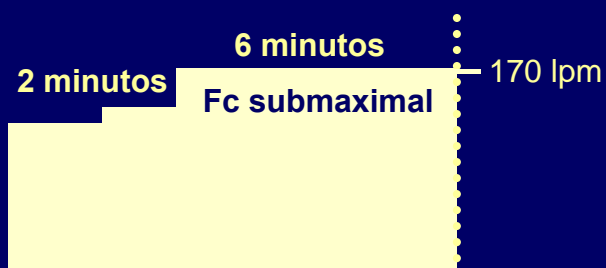
Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Método

Prueba para provocación del broncoespasmo mediante el ejercicio físico

Protocolo de nivel simple con ajuste individual.



Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Exercise-induced asthma in children: a comparative study of free and treadmill running

Servando García de la Rubia,^a Manuel J Pajaron-Fernandez,^b Manuel Sanchez-Solis,^c Ignacio Martinez-Gonzalez Moro,^d Domingo Perez-Flores,^e and Manuel Pajaron-Ahumada^f

Background: Exercise is one of the most common precipitating factors of acute asthmatic crises in childhood. Although it has been described as more frequent among children, this is probably due to their more abundant physical activity. Nevertheless, it also occurs at other ages.

Objective: The aim of this study is to assess possible differences in postexercise spirometry after treadmill and free running provocation tests.

Methods: We compared the results obtained in a treadmill test performed by 30 asthmatic children and 30 healthy children with the results obtained with these same children in a free running test, keeping similar environmental conditions (temperature and humidity), exercise intensity (assessed by heart rate), and airway status at the time of the test.

Results: Seventy-three percent of the patients had positive treadmill tests and 63.3% had positive free running tests. For the spirometric parameters studied, there were no significant differences in the percent decrease in postexercise performance after either of the provocation tests. For FEV₁, which is the most sensitive diagnostic parameter, the sensitivity was 53.3% in treadmill running and 56.7% in free running, with a specificity of 100% in both tests.

Conclusions: If environmental conditions, exercise intensity, and airway status are controlled at the time of the test, treadmill and free running can be used indistinctly as asthma-inducing exercises.

Ann Allergy Asthma Immunol 1998;80:232-6.

INTRODUCTION

The close relation between exercise and asthma has always been known. This relation is now used as a diagnostic tool such as in cases when the diagnosis of asthma is uncertain,^{1,2} the assessment of the long-term effects of asthma,^{3,4} and the study of

new drugs and their protective effect in exercise-induced asthma.^{5,6} It has also been used in epidemiologic studies of bronchial hyperactivity in schooling children and their families.^{6,7}

Free running is considered the most asthma-inducing exercise. Nevertheless, treadmill running is considered to be more useful in determining bronchial response to exercise, since the intensity and the environmental conditions in which it is performed can be more thoughtfully controlled.^{8,9} Several authors have insisted that these variables could influence the results obtained, making comparisons between free and treadmill running very difficult.¹⁰⁻¹²

The aim of this study is to assess any possible differences in postexercise spirometry after treadmill and free running provocation tests under similar environmental conditions.

MATERIALS AND METHODS

Sixty children aged 6 to 14 years were studied, 30 of whom had been diagnosed with chronic asthma according to a widely accepted definition of asthma.¹³ None had been hospitalized or had visited emergency services in the previous year. They were asymptomatic at the time of the test. All had PVC greater than 65% of the predicted value.¹⁴ The other 30 children were healthy controls who had never presented symptoms of asthma and had no history of allergy. All the tests were performed in the presence of the child's parents, who had previously given informed consent.

The treadmill running test was performed with a digitally controlled Cla-tec Ergos Elite model (variable speed up to 23 km/h and variable slope from 0% to 25%). The speed was varied to obtain the maximum heart rate and the slope was kept constant at 5%. Treadmill and free running were performed at an indoor sports center in order to maintain similar environmental conditions. All the participants performed both treadmill testing and free running within seven days of each other.

Heart rate and electrocardiogram were recorded by means of a radio-telemetry ("Cardiotec-72M", Ferris, Spain) which can also perform defibrillation-cardioversion. In order to perform remote monitoring, its capabilities were increased by means of a ZB-312PA transmitter and a ZB-701VK receiver (Nihon Kohden, Japan). Heart rate was recorded by the minute (for both treadmill and free running). Once this heart rate was over 170 pulses per minute, running was continued for six to eight minutes. The percentage of maximum heart rate

Dr Pajaron
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Método

Espirometría

Previa a la prueba de esfuerzo y a los 3, 5, 10, 15 y 20 minutos de finalizar el ejercicio.

Se realizan tres maniobras cada vez y se escoge la mejor.

Si es necesario se administra Salbutamol tras la última espirometría.

Dr Pajaron
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Método

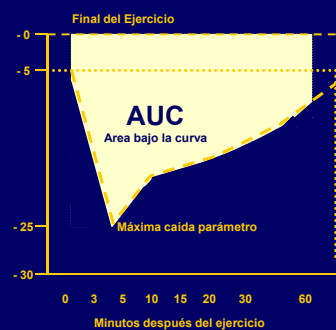
Calculamos

- Para cada prueba de ejercicio el máximo porcentaje de caída (mIC) en cada parámetro (L) de la espirometría.
- El porcentaje de caída desde la prueba basal en cada momento (tp) de la prueba de esfuerzo.
- El índice de protección para el FEV₁, (IP) expresado en porcentaje, producido por Montelukast, tras la toma en la mañana o la noche.

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Método



El área bajo la curva (AUC), para el porcentaje de caída de cada uno de los parámetros espirométricos durante los 20 minutos de la prueba, se calculó utilizando la regla trapezoidal por medio de SigmaPlot v9.01 (Systat Software Inc., Richmond, CA, USA).

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Método

Estadística

Las diferencias en los porcentajes de caída para cada minuto espirométrico fueron analizados utilizando una:

ANOVA de medidas repetidas

Factores, la prueba de esfuerzo, (con tres niveles: basal, toma matutina, toma nocturna)

y los minutos espirométricos (con cinco niveles: 3 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos)

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Método

Las diferencias de los máximos porcentajes de caída y el AUC para cada prueba fueron igualmente analizados con una ANOVA de un factor.

Los cálculos fueron realizados por medio del programa SPSS v13 (Chicago, IL, USA).

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Resultados

FEV₁

	Basal	Mañana	Noche
Máxima caída	27.5±9.8	18.9±9.7*	18.7±11.3*
Indice de protección		31.27%	32%
AUC	294.3 ±156.5	156.4 ±102.0‡ (47%)	145.4 ±130.6‡ (51%)

*p<0.05, ‡p<0.005 con respecto a la medida basal previa al tratamiento
No existen diferencias entre mañana y noche

Máximas caídas de FEV₁, AUC_{FEV1} e índice de protección con respecto a la espirometría basal previa al tratamiento y tras la toma de Montelukast en la mañana o en la noche

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Resultados

FEV₁

	Basal	14 días	28 días
Máxima caída	27.5±9.8	18.0±10.3*	19.6±10.7*
Indice de protección		34%	29%

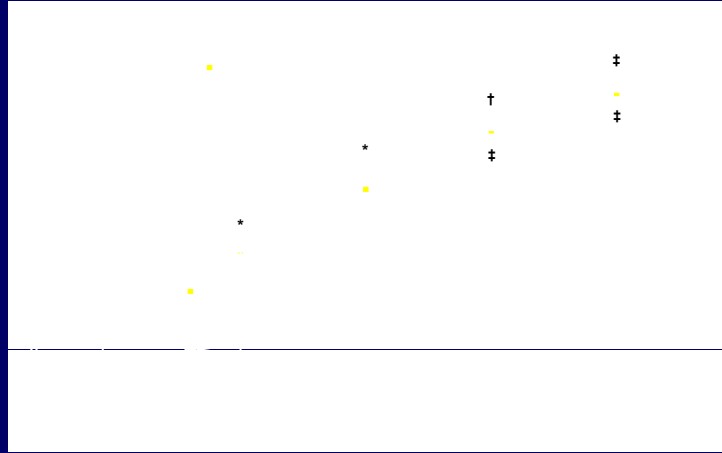
*p<0.05, con respecto a la medida basal previa al tratamiento
No existen diferencias entre 14 y 28 días

Máximas caídas de FEV₁ e índice de protección con respecto a la espirometría basal previa al tratamiento y tras la toma de Montelukast 14 y 28 días

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Resultados

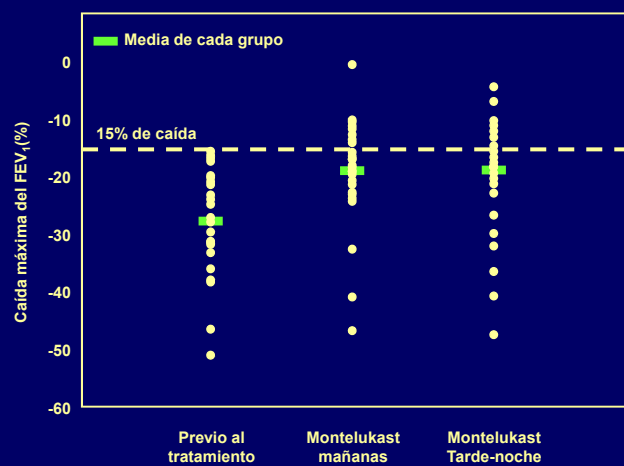


Porcentaje de caída del FEV₁ en los diferentes minutos después de la prueba de esfuerzo. Antes de iniciar el tratamiento y después de tomar Montelukast en la mañana o la noche. *p<0.05, †p=0.005, ‡p=0.001 vs. Pretratamiento

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Resultados



Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Conclusiones

Cuando valoramos la máxima caída y el área bajo la curva del FEV₁, la protección de Montelukast en el broncoespasmo inducido por ejercicio en niños de 6 a 14 años es similar, tanto si se da en la mañana como en la noche.

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Conclusiones

El índice de protección de Montelukast, en este grupo de pacientes y tras un mes de tratamiento, para prevenir el broncoespasmo inducido por ejercicio, medido mediante el FEV₁, es de aproximadamente un 32%, al administrarlo en la mañana o en la noche. Esta protección es insuficiente, clínicamente, para que podamos recomendarlo como monoterapia en la prevención y tratamiento del broncoespasmo inducido por ejercicio.

Dr Pajarón
Junio 2008

www.alergomurcia.com

Montelukast Administered in the Morning or Evening to Prevent Exercise-Induced Bronchoconstriction in Children

Manuel Pajaron-Fernandez, MD,¹ Servando Garcia-Rubia, MD,²
Manuel Sanchez-Solis, MD,^{3,4} and Luis Garcia-Marcos, MD^{4*}

Summary. Montelukast is recommended to be taken in the evening. The effectiveness of this drug to prevent exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in children was already evaluated. However, there is no information to determine if this effectiveness could vary depending on dosage time. Children (n = 24) with a documented history of EIB performed an exercise challenge test before starting montelukast treatment. Twelve children were randomly allocated to receive the drug in the morning for 2 weeks, and another 12 to receive it in the evening. After this treatment period and after a week of washout, the children were crossed over. An exercise test was repeated after the first and second periods of treatment. Values obtained after morning or evening dosage were compared with pretreatment values for the whole group of children. There was a significant effect of montelukast for protecting against EIB, measured both as percent of maximum fall in forced expired volume in 1 sec (FEV₁) (18.9 ± 9.7, morning, 18.7 ± 11.3, evening, vs. 27.5 ± 9.8, pretreatment; *P* < 0.05) or as area under the curve (156.4 ± 102.0, morning, 145.4 ± 130.6, evening, vs. 294.3 ± 156.5, pretreatment; *P* < 0.005). There were no statistical differences between taking the drug in the morning or evening. In conclusion, montelukast, taken for 2 weeks, is equally effective in exercise-induced bronchoconstriction when dosing either in the morning or in the evening. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41:222–227. © 2006 Wiley-Liss, Inc.

Key words: children; exercise-induced bronchoconstriction; exercise-induced asthma; montelukast; leukotriene receptor antagonists; treatment.