



## **La FDA exige un Recuadro de advertencia acerca de los efectos secundarios graves para la salud mental para el medicamento para el asma y la alergia montelukast (Singulair); advierte restringir el uso a la rinitis alérgica**

*Los riesgos pueden incluir pensamientos o acciones suicidas*

### **3-3-2020 Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos**

#### **¿Qué preocupación sobre la seguridad está anunciando la FDA?**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) está reforzando las advertencias existentes acerca de graves cambios en el comportamiento y en el estado de ánimo que ocurren con montelukast (Singulair y genéricos), que es un medicamento recetado para el asma y la alergia.

Tomamos esta medida después de que una revisión de la información disponible nos llevó a volver a evaluar los beneficios y riesgos del uso de montelukast. La información de prescripción de Montelukast ya incluye advertencias acerca de los efectos secundarios sobre la salud mental, que incluyen pensamientos o acciones suicidas; sin embargo, muchos profesionales de atención médica y pacientes/cuidadores no están al tanto del riesgo. Hemos decidido que es necesaria una advertencia más enfática después de realizar una revisión extensa de la información disponible y de convocar a un [panel de expertos externos](#), y por lo tanto determinamos que es adecuado un *Recuadro de advertencia*.

Debido al riesgo de los efectos secundarios sobre la salud mental, puede que los beneficios de montelukast no superen los riesgos en algunos pacientes, en particular cuando los síntomas de la enfermedad pueden ser leves y tratados en forma adecuada con otros medicamentos. Para la rinitis alérgica, también conocida como fiebre del heno, hemos determinado que montelukast debe reservarse para quienes el tratamiento con otros medicamentos para la alergia no resulta eficaz o no pueden tolerarlos. Para pacientes con asma, recomendamos que los profesionales de atención médica consideren los beneficios y riesgos de los efectos secundarios sobre la salud mental antes de recetar montelukast.

#### **¿Qué está haciendo la FDA?**

Estamos exigiendo que se agregue un *Recuadro de advertencia*, nuestra advertencia más enfática, a la información de prescripción de montelukast para describir estos efectos secundarios graves para la salud mental y para recomendar que montelukast debe quedar reservado únicamente para tratar la rinitis alérgica en pacientes en quienes el tratamiento con otros medicamentos para la alergia no resulta eficaz o no pueden tolerarlos. También estamos exigiendo una nueva [Guía del Medicamento](#) para el paciente, con el objetivo de educar a pacientes y padres/cuidadores acerca del medicamento.

#### **¿Qué es montelukast y cómo puede ayudarme?**

Montelukast está aprobado por la FDA para tratar el asma y las alergias. Es un medicamento recetado aprobado para evitar los ataques de asma y para el tratamiento a

largo plazo del asma en adultos y niños mayores de 1 año. También está aprobado para prevenir el asma inducido por el ejercicio en pacientes mayores de 6 años. Además, está aprobado para ayudar a controlar los síntomas nasales de alergias estacionales que ocurren al aire libre en pacientes mayores de 2 años y las alergias perennes que ocurren en ambientes interiores en quienes tienen 6 meses y más. Montelukast actúa para ayudar a mejorar los síntomas del asma y la rinitis alérgica al bloquear las sustancias en el cuerpo que pueden ocasionarlos. Montelukast fue aprobado por primera vez por la FDA en 1998. Se comercializa con la marca Singulair y como genérico.

### ¿Qué deben hacer los pacientes y padres/cuidadores?

Los pacientes y los padres/cuidadores deben interrumpir montelukast y hablar con un profesional de atención médica de inmediato si usted o el niño experimentan cambios en el comportamiento o el estado de ánimo mientras toman el medicamento. Entre ellos:

<ul style="list-style-type: none"> <li>• agitación, incluida la conducta agresiva u hostilidad</li> <li>• problemas de atención</li> <li>• pesadillas o sueños intensos</li> <li>• depresión</li> <li>• desorientación o confusión</li> <li>• sentirse ansioso</li> <li>• alucinaciones (ver o escuchar cosas que no están realmente allí)</li> <li>• irritabilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• problemas de memoria</li> <li>• síntomas obsesivo-compulsivos</li> <li>• ansiedad</li> <li>• sonambulismo</li> <li>• tartamudeo</li> <li>• pensamientos y acciones suicidas</li> <li>• temblor o estremecimiento</li> <li>• dificultad para dormir</li> <li>• movimientos musculares incontrolables</li> </ul>
--	---

Únicamente debe tomar montelukast para la rinitis alérgica o fiebre del heno si no puede tolerar otros medicamentos o no funcionan para usted. Existen muchos otros medicamentos para la alergia seguros y eficaces que están ampliamente disponibles, incluidos los medicamentos de venta libre sin receta. Entre ellos los antihistamínicos como loratadina (Alavert, Claritin), fexofenadina (Allegra), cetirizina (Zyrtec), levocetirizina (Xyzal) y difenhidramina (Benadryl), además de aerosoles nasales con esteroides como fluticasona (Flonase), triamcinolona (Nasacort) y budesonida (Rhinocort). Como alternativa, las vacunas contra la alergia han demostrado disminuir los síntomas de la rinitis alérgica. Hable con su farmacéutico o profesional de atención médica para ayudarlo a decidir cuál podría ser mejor.

### ¿Qué deben hacer los profesionales de atención médica?

Los profesionales de atención médica deben considerar los riesgos y beneficios de montelukast al decidir recetar o continuar el tratamiento con el medicamento para un paciente. Aconseje a todos los pacientes que toman montelukast acerca de los efectos secundarios sobre la salud mental, y avíseles de interrumpir el medicamento y contactar a un profesional de atención médica de inmediato si desarrollan cualquier síntoma que esté incluido en la lista, aunque no exclusivamente, de la tabla que se indica más arriba. Tenga presente que algunos pacientes han reportado eventos neuropsiquiátricos después de discontinuar montelukast.

Únicamente recete montelukast para la rinitis alérgica en pacientes que tengan una respuesta inadecuada o intolerancia a los tratamientos alternativos.

## ¿Qué encontró la FDA?

Revisamos reportes de casos presentados ante la FDA\*, realizamos un estudio de observación utilizando datos del [Sistema Centinela](#) de la FDA, y revisamos los estudios de observación y en animales en la bibliografía publicada. Teniendo en cuenta la información disponible, también volvimos a evaluar los beneficios y riesgos del uso de montelukast.

Continuamos recibiendo denuncias de efectos secundarios sobre la salud mental reportados con el uso de montelukast. Consistente con nuestras evaluaciones previas, se han reportado una amplia variedad de efectos secundarios sobre la salud mental, incluidos suicidios consumados. Algunos ocurrieron durante el tratamiento con montelukast y se resolvieron después de suspender el medicamento. Otros reportes indicaban que los efectos secundarios sobre la salud mental se desarrollaron o continuaron después de interrumpir montelukast. El estudio Centinela, que estudió a pacientes de asma mayores de 6 años, y otros estudios de observación no encontraron un aumento del riesgo de efectos secundarios sobre la salud mental con montelukast en comparación con los corticoesteroides inhalados (CEI). Sin embargo, el estudio Centinela y los estudios de observación tenían algunas limitaciones que pueden afectar nuestra manera de interpretar los resultados. También revisamos los estudios en animales, que mostraron que montelukast administrado por vía oral alcanza el cerebro en las ratas.<sup>1</sup> (Consulte el Resumen de datos para obtener más información)

Si bien los nuevos datos relacionados con los riesgos de efectos secundarios sobre la salud mental con montelukast son limitados, hemos decidido fortalecer las advertencias al exigir un *Recuadro de advertencia*. Debido a la amplia disponibilidad de medicamentos alternativos para la alergia que son seguros y eficaces con largos historiales de seguridad, hemos vuelto a evaluar los riesgos y beneficios de montelukast y hemos determinado que no debe ser la primera elección de tratamiento, en particular cuando los síntomas de rinitis alérgica son leves. Además, muchos profesionales de atención médica y pacientes o cuidadores no están al tanto de los riesgos de efectos secundarios sobre la salud mental a pesar de las advertencias existentes en la información de prescripción.

Anteriormente comunicamos los efectos secundarios sobre la salud mental con montelukast en [marzo de 2008](#), [enero de 2009](#), [junio de 2009](#) y [agosto de 2009](#).

\*Los casos se reportaron en la [base de datos del Sistema de Reporte de Eventos Adversos \(FAERS\) de la FDA](#).

## ¿Cuál es mi riesgo?

Todos los medicamentos tienen efectos secundarios incluso cuando se los utiliza correctamente según las indicaciones. Es importante saber que las personas responden de manera diferente a todos los medicamentos dependiendo de su salud, las enfermedades que tengan, los factores genéticos, otros medicamentos que estén tomando y muchos otros factores. Como consecuencia, no podemos determinar la probabilidad de que alguien experimente estos efectos secundarios al tomar montelukast.

## ¿Cómo denuncio los efectos secundarios de montelukast?

Para ayudar a la FDA a hacer el seguimiento de temas de seguridad con los medicamentos, instamos a los pacientes y profesionales de atención médica a informar al programa MedWatch de la FDA los efectos secundarios que involucren a montelukast u otros medicamentos, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice "Comuníquese con la FDA".

## Datos acerca de Montelukast

- Montelukast está aprobado por la FDA para tratar el asma y las alergias. Es un medicamento recetado aprobado para evitar los ataques de asma y para el tratamiento a largo plazo del asma en adultos y niños mayores de 1 año. Está aprobado para prevenir el asma inducida por el ejercicio en pacientes mayores de 6 años. Montelukast también está aprobado para controlar los síntomas de la rinitis alérgica, conocida también como fiebre del heno, como estornudos, congestión nasal, goteo nasal y picazón de la nariz. Se usa para tratar alergias estacionales al aire libre en pacientes mayores de 2 años, y las alergias que ocurren todo el año en ambientes interiores en pacientes de 6 meses y más.
- Montelukast bloquea las sustancias en el cuerpo llamadas leucotrienos para ayudar a mejorar los síntomas del asma y la rinitis alérgica.
- Montelukast se comercializa con la marca Singulair y como genérico. Está disponible como tabletas, tabletas masticables y gránulos orales.
- Los efectos secundarios comunes de montelukast incluyen infección de vías respiratorias, fiebre, dolor de cabeza, dolor de garganta, tos, dolor de estómago, diarrea, dolor de oído o infección de oído, gripe, goteo nasal e infección sinusal.
- En 2018, aproximadamente 9.3 millones de pacientes de cualquier edad recibieron una receta despachada para montelukast en farmacias minoristas para pacientes ambulatorios en EE. UU. De ellas, aproximadamente 2.3 millones eran para niños menores de 17 años.<sup>2</sup>

## Información adicional para pacientes y padres/cuidadores

- La FDA está exigiendo un *Recuadro de advertencia* que indique que se han denunciado efectos secundarios graves sobre la salud mental que pueden incluir pensamientos o acciones suicidas en pacientes que toman el medicamento montelukast (Singulair) para el asma y la alergia.
- La mayoría de los casos reportados ocurrieron durante el tratamiento con montelukast, pero algunos ocurrieron después de dejar de tomar el medicamento. En muchos casos, los síntomas se resolvieron después de dejar de tomar montelukast; sin embargo, en algunos casos los síntomas continuaron después de la interrupción.
- Efectos secundarios graves sobre la salud mental han ocurrido en pacientes con y sin antecedentes de enfermedad mental.
- Hable con su profesional de atención médica acerca de los beneficios y riesgos de montelukast, dado que muchos otros medicamentos seguros y eficaces para la alergia están ampliamente disponibles, incluyendo los de venta sin receta. Entre ellos los antihistamínicos como loratadina (Alavert, Claritin), fexofenadina (Allegra), cetirizina (Zyrtec), levocetirizina (Xyzal) y difenhidramina (Benadryl), además de aerosoles nasales con esteroides como fluticasona (Flonase), triamcinolona (Nasacort) y budesonida (Rhinocort). Como alternativa, la inmunoterapia alérgica, también conocida como vacunas contra la alergia, han demostrado disminuir los síntomas de la rinitis alérgica. Un farmacéutico u otro profesional de atención médica puede ayudarle a decidir cuál podría ser el mejor.
- Deje de tomar montelukast y notifique a un profesional de atención médica de inmediato si usted o su hijo experimentan cambios de comportamiento o en el estado de ánimo mientras toma el medicamento. Entre ellos:

<ul style="list-style-type: none"> <li>• agitación, incluida la conducta agresiva u hostilidad</li> <li>• problemas de atención</li> <li>• pesadillas o sueños intensos</li> <li>• depresión</li> <li>• desorientación o confusión</li> <li>• sentirse ansioso</li> <li>• alucinaciones (ver o escuchar cosas que no están realmente allí)</li> <li>• irritabilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• problemas de memoria</li> <li>• síntomas obsesivo-compulsivos</li> <li>• ansiedad</li> <li>• sonambulismo</li> <li>• tartamudeo</li> <li>• pensamientos y acciones suicidas</li> <li>• temblor o estremecimiento</li> <li>• dificultad para dormir</li> <li>• movimientos musculares incontrolables</li> </ul>
--	---

- Hable con su profesional de atención médica acerca de cualquier antecedente de enfermedad mental antes de iniciar el tratamiento.
- Si tiene alergias, hay una cantidad de medidas que puede tomar para reducir sus síntomas. Entre ellas, evitar la exposición a los desencadenantes de las alergias, mantener limpio el aire en el interior, y tomar medicamentos para la alergia. Para obtener más información, consulte [Alivio de la alergia para su hijo](#).
- Estamos exigiendo una nueva Guía del Medicamento del paciente, que usted debe leer cada vez que recibe una receta de montelukast. La Guía del Medicamento explica los riesgos para la salud mental y otras cosas importantes que usted necesita conocer acerca del medicamento. Entre ellas, los efectos secundarios, para qué se usa el medicamento, cómo tomarlo y almacenarlo de manera adecuada y otras cosas para tener en cuenta cuando está tomando el medicamento.
- Hable con su profesional de atención médica si tiene cualquier pregunta o inquietud.
- Para ayudar a la FDA a hacer el seguimiento de temas de seguridad con los medicamentos, informe al programa MedWatch de la FDA los efectos secundarios de montelukast u otros medicamentos, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice "Comuníquese con la FDA".

### **Información adicional para profesionales de atención médica**

- La FDA está exigiendo un *Recuadro de advertencia* que indique que se han denunciado eventos neuropsiquiátricos graves que pueden incluir pensamientos o acciones suicidas en pacientes que toman montelukast (Singulair).
- Estamos recomendando que montelukast debe usarse únicamente para la rinitis alérgica en pacientes que tienen una respuesta inadecuada o intolerancia a tratamientos alternativos.
- Pregunte a los pacientes acerca de cualquier antecedente de enfermedad psiquiátrica antes de iniciar el tratamiento.
- Considere los riesgos y beneficios de montelukast al decidir la prescripción o continuar el tratamiento de pacientes con el medicamento.
- Avíseles a todos los pacientes del riesgo de eventos neuropsiquiátricos al recetar montelukast. Se incluyen advertencias acerca de estos efectos secundarios en la información de prescripción existente; sin embargo, muchos profesionales de atención médica y pacientes/cuidadores no están al tanto de este riesgo, y continúan reportándose suicidios y otros eventos adversos.
- Avise a los pacientes y padres/cuidadores que el paciente debe dejar de tomar montelukast y contactar a un profesional de atención médica de inmediato si se presentan cambios en el comportamiento, o se presentan nuevos síntomas neuropsiquiátricos o pensamientos suicidas.

- Monitoree a todos los pacientes tratados con montelukast para detectar síntomas neuropsiquiátricos. Han ocurrido eventos en pacientes con y sin enfermedad psiquiátrica preexistente.
- La mayoría de los casos de eventos neuropsiquiátricos se presentaron durante el tratamiento con montelukast, pero algunos ocurrieron después de la interrupción. En muchos casos, los síntomas se resolvieron después de dejar de tomar; sin embargo, en algunos casos los síntomas persistieron después de discontinuar el tratamiento o fueron reportados después de discontinuar el tratamiento.
- Inste a los pacientes y padres/cuidadores a leer la Guía del Medicamento que reciben con sus recetas de montelukast, que explica los riesgos de seguridad y proporciona otra información importante.
- Para ayudar a la FDA a hacer el seguimiento de temas de seguridad con los medicamentos, informe al programa MedWatch de la FDA los eventos adversos de montelukast u otros medicamentos, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice "Comuníquese con la FDA".

## Resumen de datos

Revisamos los reportes de casos presentados a la FDA, realizamos un estudio de observación utilizando los datos del [Sistema Centinela](#) de la FDA, y revisamos los estudios de observación y estudios en animales en la bibliografía publicada.

Evaluamos las tendencias de las denuncias para todos los eventos adversos psiquiátricos asociados con el uso de montelukast que se informaron en la [base de datos del Sistema de Reporte de Eventos Adversos \(FAERS\) de la FDA](#) desde la fecha de aprobación de la FDA en febrero de 1998 hasta mayo de 2019. Hubo un aumento en la denuncia de eventos neuropsiquiátricos alrededor del momento en que se emitieron las [comunicaciones de la FDA en 2008](#) iniciales. Otros aumentos en las denuncias se debieron a la duplicación de denuncias o denuncias en el extranjero. A pesar de las influencias externas en los patrones de denuncia, continuamos recibiendo denuncias de eventos neuropsiquiátricos graves con montelukast.

También realizamos una evaluación enfocada de los suicidios consumados. Nuestro análisis incluyó únicamente reportes presentados ante la FDA, por lo que puede haber casos adicionales que desconocemos. Identificamos 82 casos de suicidio consumado asociado con montelukast, con muchos reportando el desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos concomitantes anteriores al evento. Cuarenta y cinco casos se reportaron en pacientes mayores de 17 años, se reportaron 19 casos en personas con 17 años y menos, y 18 casos no proporcionaron la edad del paciente. La mayoría de los casos fueron reportados por un familiar o en los medios sociales. La mayoría de los casos (48/82) no contenían suficiente información para evaluar la relación entre montelukast y los eventos adversos. Los casos no incluían información clave como el momento del inicio del evento, el uso de medicamentos concomitantes, la presencia de comorbilidades actuales o pasadas, incluida la enfermedad psiquiátrica; el grado de control del asma y la presencia de otros factores de riesgo para los eventos. De los 34 casos restantes que estaban mejor documentados, muchos contenían factores de riesgo adicional que puedan haber contribuido al suicidio como el uso de medicamentos o la presencia de comorbilidades asociadas con el aumento del riesgo de autolesiones o alteraciones del comportamiento. Seis casos específicamente reportaron inquietudes acerca de no recibir

educación de un profesional de atención médica respecto de los potenciales efectos secundarios neuropsiquiátricos.

Utilizando datos del [Sistema Centinela](#) de la FDA desde el 1 de enero de 2010 hasta el 30 de septiembre de 2015, investigamos si había un aumento del riesgo de trastornos depresivos en pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios tratados, autolesiones y suicidios asociados con el uso de montelukast para el asma en comparación con corticoesteroides inhalados (CEI). También evaluamos si el riesgo de eventos adversos neuropsiquiátricos con montelukast en comparación con CEI fue modificado por la [Comunicación anticipada de la FDA de 2008](#) y los cambios en la información de prescripción de montelukast, o si estaba afectado por la edad, sexo y/o antecedentes psiquiátricos. Los pacientes (n=457,377) de 6 años y más diagnosticados con asma y expuestos a montelukast o CEI fueron comparados 1:1 en las puntuaciones de propensión. El riesgo de trastorno depresivo en paciente hospitalizado asociado con el uso de montelukast comparado con CEI no fue significativo (HR general: 1.06; 95% CI: 0.90-1.24). No hubo riesgos significativos entre varones, mujeres, pacientes de 12 años y más, pacientes con antecedentes psiquiátricos o después de la comunicación de la FDA de 2008 y los cambios a la información de prescripción. La exposición a montelukast tampoco fue asociada con autolesiones (HR:0.92; 95% CI: 0.69-1.21) o autolesiones modificadas (HR: 0.81; 95% CI: 0.63-1.05). Ocurrieron cuatro suicidios (dos expuestos a montelukast, dos expuestos a CEI), todos en pacientes mayores de 18 años con antecedentes psiquiátricos. La exposición a montelukast estuvo asociada significativamente con una disminución del riesgo de trastorno depresivo en pacientes ambulatorios tratados (índice de riesgo general [HR]: 0.91; 95% intervalo de confianza [CI]: 0.89-0.93). La disminución de los riesgos fue observada en pacientes con antecedentes de trastorno psiquiátrico, en pacientes entre 12 y 17 años, además de 18 años y más, tanto en mujeres como en varones.

El estudio Centinela tenía limitaciones. El estudio se basaba en los efectos para los cuales pacientes buscaron atención médica que quedaron registrados en reclamos de atención médica. Por lo tanto, no fue capaz de evaluar ni el espectro completo de eventos neuropsiquiátricos ni los eventos que no resultaron en un encuentro facturado. Algunos eventos neuropsiquiátricos pueden haberse manejado mediante la discontinuación del medicamento sin que se haya producido un encuentro de atención médica. La mayor parte del uso ocurrió después de la comunicación de la FDA de 2008 y los cambios en la información de prescripción acerca del riesgo de eventos neuropsiquiátricos, por lo que los pacientes de montelukast pueden haber sido informados de abandonar el tratamiento en caso de desarrollar síntomas de depresión, lo que resulta en una disminución del riesgo entre usuarios de montelukast. Por último, el estudio no fue capaz de ajustar por nivel socioeconómico. Sin embargo, una revisión de la bibliografía no reveló evidencia de que montelukast y CEI se receten en forma desproporcionada a pacientes de distintos niveles socioeconómicos. Los pacientes con nivel socioeconómico más alto pueden tener más probabilidad de buscar el manejo del asma a través de visitas como paciente ambulatorio, lo que resulta en un aumento de la vigilancia para eventos adversos neuropsiquiátricos.

También revisamos la evidencia de los estudios en animales, que sugiere que montelukast podría actuar directamente sobre las células del cerebro. Se pudo detectar el montelukast administrado por vía oral (10 mg/kg/día durante 7 días) en el tejido cerebral y fluido cerebroespinal en ratas, proporcionando evidencia de su capacidad para cruzar la barrera sangre-cerebro.<sup>1</sup>

## Referencias

1. Marschallinger J, Schäffner I, Klein B, Gelfert R, Rivera FJ, Illes S, et al. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug. Nat Commun 2015;6:8466.
2. IQVIA Total Patient Tracker™. Año 2018. Datos consultados en junio de 2019.

## Información relacionada

[Allergy Relief for Your Child \(Alivio de la alergia para su hijo\)](#)

[Medline Plus: Asthma \(Medline Plus: asma\)](#)

[The FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective \(El proceso de revisión de medicamentos de la FDA: Garantizando que los medicamentos sean seguros y eficaces\)](#)

[Think It Through: Managing the Benefits and Risks of Medicines \(Piénselo bien: Manejo de los beneficios y los riesgos de los medicamentos\)](#)

[Advisory Committees: Critical to the FDA's Product Review Process \(Comités Asesores: fundamentales para el proceso de revisión de productos de la FDA\)](#)

La FDA reconoce la importancia de proveer información relacionada a la seguridad de medicamentos en otros idiomas además del inglés. Haremos nuestro mejor esfuerzo para proveer versiones de nuestras comunicaciones de seguridad de medicamentos en español que sean precisas y oportunas. Sin embargo, de haber alguna discrepancia entre la versión en inglés y la versión en español, la versión en inglés debe ser considerada la versión oficial. Si usted tiene cualesquier pregunta o desea hacer algún comentario, favor de ponerse en contacto con Division of Drug Information en [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov).

## Contáctenos

### Para informar de un problema serio

1-800-332-1088  
1-800-FDA-0178 Fax

[MedWatch Online](#)

**Correo normal:** Use el formulario pre franqueado [FDA Form 3500](#)

**Enviar por correo a:** MedWatch 5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857