

■ ORIGINALES

Utilización de montelukast en población pediátrica: estudio en tres farmacias comunitarias

Using montelukast in pediatric population: a study in three community pharmacies

M.T. Peris Molina¹, F. Ferrer Estrela², M.P. D'Ocon Navaza³, A. Úbeda Pascual⁴

¹Licenciada en Farmacia. Máster en Investigación y Uso Racional del Medicamento. Titular de Farmacia Comunitaria. Moncada (Valencia).

²Licenciado en Farmacia. Máster en Investigación y Uso Racional del Medicamento. Titular de Farmacia Comunitaria. Mislata (Valencia).

³Catedrática de Farmacología. Universidad de Valencia.

⁴Profesora titular de Farmacología. Universidad de Valencia.

Doctorado de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia.

Comunicación en formato póster en el Congreso SEFAC 2012, realizado en Barcelona.

ABREVIATURAS:

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; β AC: betaadrenérgico de corta duración; β AL: betaadrenérgico de larga duración; GCI: glucocorticoides inhalados; GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma; IC: intervalo de confianza; semFYC: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este trabajo es analizar, desde tres farmacias comunitarias, el uso que se está haciendo de montelukast en la población pediátrica.

Método: Estudio observacional de prescripción de montelukast realizado en tres oficinas de farmacia en niños (≤ 15 años) a los que se dispensó el fármaco; la recopilación de datos de los pacientes (edad, patologías, régimen de dosificación, duración del tratamiento, medicación asociada) se hizo a través de encuesta. Se remitió al médico cuando se detectó un tratamiento inadecuado, para su revisión.

Resultados: Se recogieron un total de 75 prescripciones médicas. Sólo el 36% de los niños eran asmáticos; de ellos, al 70% se les pautó montelukast como terapia inicial, y el 45% no seguían las recomendaciones de la Guía Española para el Manejo del Asma. El 64% de los niños no eran asmáticos y estaban recibiendo montelukast fuera de indicación (*off-label*) (44% rinitis alérgica, 56% bronquiolitis), el 21% de ellos en monoterapia y el resto en combinación con otros fármacos.

Conclusiones: Se está haciendo un uso fuera de indicación de montelukast en niños no asmáticos con rinitis alérgica o bronquiolitis, y en este último caso no existe evidencia de efectividad. El uso inadecuado podría acarrear problemas de seguridad para los pacientes. Se evidencia la necesidad de proporcionar información independiente a los profesionales sanitarios sobre el papel de montelukast en la terapéutica.

Palabras clave: Montelukast, niños, asma, rinitis alérgica, bronquiolitis, recomendaciones de las guías farmacológicas, régimen de tratamiento.

Fecha de recepción: 31/01/2013. Fecha de aceptación: 23/04/2013

Correspondencia: M.T. Peris Molina. Av. Gregorio Gea, 17, 6.º 6.ª. 46920 Mislata (Valencia).

Correo electrónico: teresaperismolina@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: The objective of this paper is to analyze, from 3 community pharmacies, the use that is being made of montelukast in pediatric population.

Method: Observational study of montelukast prescriptions in children (≤ 15 years). A survey was done in 3 community pharmacies when dispensing this drug to collect patients' data (age, dosing regimen, pathologies, duration of treatment, associated medication). Referral to doctor was done, when inappropriate treatment was detected, for review of drug treatment.

Results: There were a total of 75 medical prescriptions. Children diagnosis of asthma was in only 36% and of those, 70% were receiving montelukast as initial therapy; 45% of them were not following the recommendations of the Spanish Guidelines for Asthma Management. 64% of children were not asthmatic and are receiving "off-label" montelukast (44% allergic rhinitis, 56% bronchiolitis): 21% of them were in a monotherapy regimen, and the rest, in combination with other drugs.

Conclusions: A use of "off-label" montelukast is being made in children with allergic rhinitis or bronchiolitis, without asthma diagnosis, with no evidence of effectiveness in bronchiolitis. Inappropriate use could result in security issues for the patients. This study shows the need to provide independent information on the role of montelukast in therapeutic practice to health professionals.

Keywords: Montelukast, children, asthma, allergic rhinitis, bronchiolitis, recommendations of practice guidelines, treatment regimen.

Introducción

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia tanto en Europa como en el resto del mundo^{1,2}, y muestra una tendencia a incrementar su prevalencia en las últimas décadas, aunque en los últimos años parece haberse estabilizado^{3,4}. En España se observa también una estabilización de la prevalencia en los niños mayores, pero ésta se incrementa de forma significativa en el grupo de 6 y 7 años⁵. La prevalencia de rinitis alérgica también se ha incrementado significativamente en los últimos años^{4,6,7}.

El tratamiento del asma es escalonado. Al igual que se sube de escalón cuando el control es insuficiente, es igualmente importante mantener un control adecuado con la mínima medicación efectiva⁸. Los fármacos fundamentales en el control del asma son los glucocorticoides inhalados (GCI), a los que se puede añadir un segundo fármaco (agonistas beta-2-adrenérgicos inhalados de larga duración o antileucotrienos, de administración oral)^{9,10}. Los antileucotrienos son fármacos utilizados en el tratamiento del asma que llevan en el mercado poco más de 10 años¹¹. Varios ensayos han estudiado el tratamiento con antileucotrienos frente a los GCI en pacientes con asma persistente de leve a moderada, y la conclusión general es que los GCI son el tratamiento antiinflamatorio más eficaz y representan los fármacos de elección para el asma en cualquier grado, pues la magnitud de los efectos antiinflamatorios de los antileucotrienos es menor que la obtenida con los GCI¹². Sin embargo, los ensayos realizados en niños son limitados (con un número pequeño de participantes) y en general de baja calidad, como señalan diferentes revisiones^{13,14}; además, las conclusiones sobre el uso de leucotrienos en niños muchas veces son una extrapolación de los datos obtenidos en adultos¹¹. Tomando como base estas evidencias, el papel de montelukast en el tratamiento del asma infantil viene especificado en la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2009¹⁵, donde se detalla la pauta terapéutica en la población pediátrica. Esta guía recomienda el empleo de los GCI como primera línea de tratamiento para el control del asma persistente del niño de cualquier edad. Como alternativa, se puede iniciar el tratamiento con una combinación de GCI en dosis bajas más un antileucotrieno (en menores de 4 años) o un agonista beta-2-adrenérgico de acción larga (en mayores de 4 años)¹⁵.

Dado que en 2005 se aprobó una nueva indicación de montelukast para el alivio sintomático de la rinitis alérgica estacional en pacientes asmáticos, la GEMA establece también unas recomendaciones para el tratamiento de la rinitis alérgica, ya que múltiples estudios epidemiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos han demostrado la asociación entre rinitis y asma^{16,17}. Estas recomendaciones, según la indicación autorizada, deberían ir dirigidas únicamente a la rinitis alérgica en pacientes asmáticos. Sin embargo, el elevado consumo de montelukast que se ha

venido haciendo en los últimos años sugiere que quizá se esté utilizando en la rinitis alérgica no asmática y, por tanto, se trataría de una indicación *off-label* o «fuera de ficha técnica», al no estar oficialmente aprobado su uso para dicho problema de salud.

En este mismo sentido, actualmente es destacable el uso de montelukast en la práctica clínica habitual para la prevención de la bronquiolitis aguda¹⁸. Esta prescripción *off-label* se realiza a pesar de los resultados obtenidos en ensayos clínicos, que no han observado una eficacia del fármaco en la prevención de la enfermedad reactiva de las vías respiratorias posbronquiolitis, existiendo dudas sobre su eficacia en las bronquiolitis más graves y con síntomas persistentes¹⁹.

Objetivo

El objetivo del presente trabajo es analizar, desde la farmacia comunitaria, la utilización que se está haciendo de montelukast en la población pediátrica, así como su posible utilización fuera de la indicación autorizada, en la rinitis alérgica no asmática o en la prevención de la bronquiolitis aguda.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio descriptivo, observacional de utilización de medicamentos, de tipo prescripción-indicación, en el que la recogida de datos se llevó a cabo en tres oficinas de farmacia de la provincia de Valencia (Moncada, Mislata y Alginet), desde enero de 2009 hasta enero de 2013, siguiendo el protocolo descrito en el algoritmo de la figura 1.

Criterios de inclusión: la población diana eran niños de 0 a 15 años que acudían a la oficina de farmacia con una receta de montelukast para retirar la medicación (sus padres o responsables), a los que se hizo una encuesta en la que se recogían datos del paciente, patología, medicación asociada, dosis empleada, otras patologías que pudiera tener y satisfacción con la medicación recibida.

Los datos obtenidos fueron recogidos y posteriormente analizados en hojas de cálculo de Excel 2010. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar y, cuando procede, con el intervalo de confianza (IC) del 95%.

Para el análisis prescripción-indicación se compararon los motivos de prescripción con las indicaciones autorizadas en la ficha técnica de montelukast revisada por el Ministerio de Sanidad y Consumo. La valoración de las prescripciones de los niños asmáticos y no asmáticos (alergia/rinitis o bronquiolitis) se realizó consultando la GEMA¹⁴, la Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico sobre la Rinitis Alérgica de la Universidad de Granada²⁰, la Guía de Bronquitis Aguda de Fisterra²¹, la Guía de Rinitis de Fisterra²², la Guía de Rinitis de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)²³, la guía de Rinitis Alérgica de *Aula de la Farmacia*²⁴ y la Guía de la British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)²⁵.

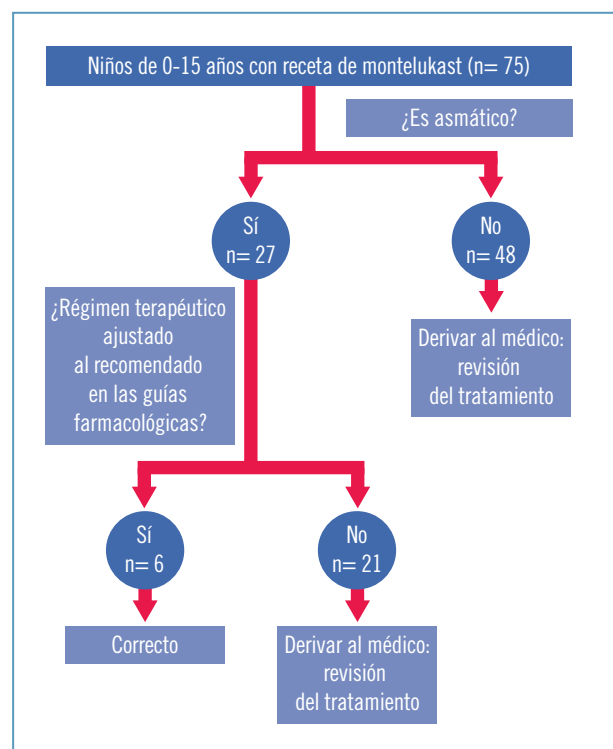


Figura 1. Algoritmo de actuación en los niños tratados con montelukast

Resultados

La medicación era recogida por un adulto, en la mayoría de casos uno de los padres, que conocía la patología del niño, así como su desarrollo, las pautas de la medicación y todo lo referente a ésta. La recogida de encuestas se realizó a un total de 75 niños de edades comprendidas entre los 0 y los 15 años. La media de edad de estos niños fue de 7 ± 4 años (IC del 95%: 6-8).

En función de su edad, los niños tomaban montelukast en diferentes dosis y presentaciones. El fármaco se prescribía en las siguientes formas: de 4 mg (en sus dos formas farmacéuticas: granulado en sobres y comprimidos masticables) en niños hasta los 5 años, de 5 mg (comprimidos masticables) en niños de 6 a 14 años, y de 10 mg (comprimidos con cubierta pelicular) en adolescentes a partir de los 15 años.

En cuanto al inicio del tratamiento, las encuestas recogen que antes de 2005 el tratamiento se prescribió al 9% de los pacientes; entre 2005 y 2008 (periodo que se inicia con la autorización en 2005 de la indicación de montelukast para el alivio sintomático de la rinitis alérgica en pacientes asmáticos) se empezó el tratamiento con este fármaco en un porcentaje de pacientes significativamente mayor (43%), y a partir de 2009 se prescribió este principio activo al 48% de los pacientes, lo que coincide en el tiempo con la publicación de la GEMA 2009¹⁵, en la que se incluye la indicación del fármaco para la rinitis alérgica (que puede ser interpretada en un sentido amplio y no únicamente para pacientes asmáticos, como recoge la indicación autorizada); las recomendaciones de las restantes guías clínicas consultadas^{8,20-25} no incluyen montelukast como primera opción en la rinitis alérgica, sino que el tratamiento de elección para estos pacientes son los corticoides nasales y los antihistamínicos, más eficaces y de menor coste.

Cuando analizamos los resultados de inicio del tratamiento en función de la patología para la que se estaba prescribiendo montelukast (figura 2), observamos que en el periodo 2005-2008, y especialmente a partir de 2009, el número de niños no asmáticos en tratamiento con montelukast se incrementaba de forma muy marcada, coincidiendo con la publicación de la GEMA 2009. Así, a partir de 2009, el tratamiento con montelukast se inició en el 30% de los niños asmáticos, en el 52% de los niños con rinitis alérgica y en el 63% de los niños con bronquiolitis, a pesar de las evidencias publicadas en 2008 respecto a la ineficacia del fármaco en esta última patología¹⁹.

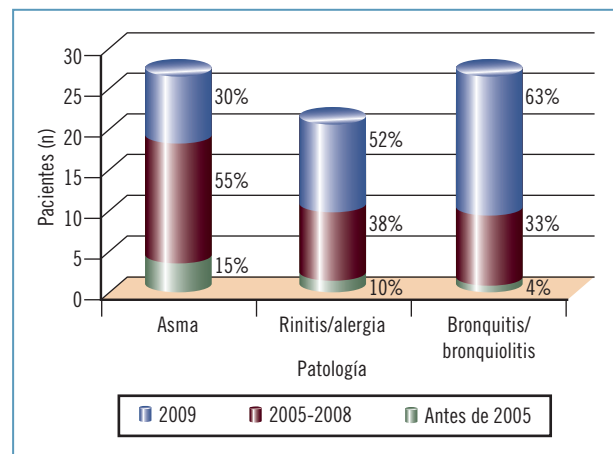


Figura 2. Clasificación de los pacientes según su patología y el inicio del tratamiento con montelukast

Evaluación de la prescripción de montelukast en niños asmáticos

De los 75 niños incluidos en el estudio, sólo 27 (36%) estaban diagnosticados como asmáticos. Este subgrupo de niños asmáticos presentó una edad de 8 ± 4 años (IC del 95%: 6-10). Los 27 niños recibieron las dosis de montelukast en función de su edad, siendo un 59% los que recibieron la dosis de 4 mg, un 33% la dosis de 5 mg y el 8% restante la de 10 mg.

Llama la atención que al 70% de los pacientes asmáticos se les prescribió montelukast como terapia inicial y que el 41% lo recibían en monoterapia, lo que no se ajusta exactamente a las recomendaciones de las guías farmacológicas consultadas para el abordaje del asma^{8,15,20-25}, según las cuales, además de un broncodilatador de corta duración que se empleará a demanda, los GCI deben emplearse como primera opción para el control del asma persistente del niño de cualquier edad, sustituyéndolos por o combinándolos con antagonistas de los receptores de leucotrienos como montelukast, si es el caso. Es destacable que tan sólo un 55% de los niños asmáticos a los que se había prescrito montelukast estaban siendo tratados siguiendo uno de los escalones terapéuticos establecidos en

la GEMA 2009¹⁵, y que el 45% restante no se adecuaban a las recomendaciones (figura 3).

Evaluación de la prescripción de montelukast en niños no asmáticos

Cuarenta y ocho de los niños encuestados no eran asmáticos (64%), lo que significa que en todos estos casos la prescripción de montelukast se realizó fuera de las indicaciones autorizadas para este medicamento.

La media de edad era de 6 ± 4 años (IC del 95%: 5-7). Los niños de este grupo recibieron las dosis de montelukast en función de su edad, siendo un 61% los que recibieron la dosis de 4 mg, un 31% los que recibieron la de 5 mg y, por último, un 8% los que recibieron la de 10 mg.

De los niños no asmáticos encuestados, al 69% se les había prescrito montelukast como terapia inicial (a pesar de tratarse de indicaciones no autorizadas) y un 21% lo empleaban en monoterapia, mientras que los pacientes restantes lo recibían en distintas combinaciones con anti-histamínicos, glucocorticoides, broncodilatadores, mucolíticos, vacunas, etc.

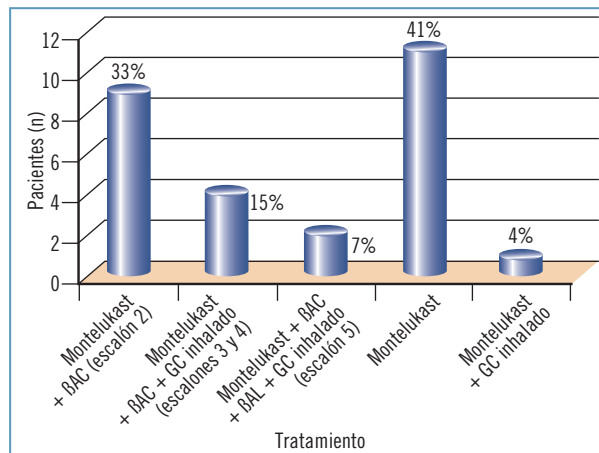


Figura 3. Régimen terapéutico seguido por los niños asmáticos. BAC: betaadrenérgico de corta duración; BCL: betaadrenérgico de larga duración; GC: glucocorticoide

Discusión

De los resultados obtenidos, concluimos que en nuestro entorno se está haciendo un uso creciente de montelukast en niños asmáticos (36%) y no asmáticos (64%), si bien es en este último caso donde su empleo resulta más controvertido, pues deriva hacia patologías como las rinitis y alergias (44%), para las que existen tratamientos de elección con una mayor seguridad y efectividad y un menor coste que montelukast, o bien hacia la prevención de la bronquiolitis (56%), problema para el que no se dispone en la actualidad de buenas alternativas terapéuticas pero en el que tampoco existe evidencia científica de que montelukast sea eficaz en su prevención¹⁹.

En ninguna de estas indicaciones montelukast está autorizado en nuestro país, y tampoco es la opción recomendada por las guías clínicas consultadas^{20,22-24}. Sólo la GEMA 2009¹⁵ deja un margen para una interpretación inadecuada de sus directrices que podría explicar el uso de este principio activo en la rinitis alérgica en pacientes no asmáticos. En dicha guía se incluye una sección que establece las directrices para el tratamiento de la rinitis alérgica, y en ella se recomienda el uso de montelukast sin hacer hincapié en que se refiere a la rinitis alérgica en pacientes asmáticos. Además, distintos estudios en pacientes con rinitis alérgica tratados con montelukast han demostrado que, aunque es mejor que placebo, no es tan eficaz como los corticoides nasales o los antihistamínicos en la rinitis de tipo alérgico²⁶, por lo que sólo debería considerarse en pacientes asmáticos con rinitis persistente y como terapia de segunda o tercera línea.

Dado que el tratamiento con montelukast es más costoso que los tratamientos convencionales, además de contar con menos experiencia clínica de uso comparado con las alternativas tradicionales, la postura más racional es la que adoptan la mayoría de las guías clínicas consultadas, y es deseable una recomendación más clara de la GEMA respecto a su uso en la rinitis alérgica. La interpretación inadecuada de la GEMA adquiere especial relevancia en la población pediátrica, de la que se tienen pocos resultados procedentes de ensayos clínicos y con un número de pacientes muy limitado.

A esto hay que añadir numerosas informaciones²⁷⁻²⁹ y finalmente una nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de febrero de 2011³⁰, en la que se indica que se han notificado casos de alteraciones psiquiátricas y del comportamiento en pacientes tratados con montelukast. Estas alteraciones

incluyen cambios en los patrones del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, ansiedad, agitación (incluyendo comportamiento agresivo), temblores, depresión e ideación y comportamiento suicida. Por todo ello, dado el amplio uso que se está haciendo de este fármaco en niños, se ha iniciado un plan de gestión de riesgos sobre el uso de montelukast en pediatría. Sería deseable una actuación informativa enérgica para restringir su uso en la población pediátrica asmática, reservándolo a aquellos casos en los que la primera opción terapéutica no es viable.

Así pues, sería necesario incidir en dos aspectos:

- Respecto a la utilización de montelukast en niños asmáticos y/o con rinitis alérgica: clarificar las posibles interpretaciones inadecuadas derivadas de la lectura de la GEMA 2009.
- Respecto a la utilización de montelukast en la bronquiolitis: informar a los profesionales sanitarios del reducido balance beneficio-riesgo de este fármaco en esta patología, para la cual, además, no existe indicación autorizada.

Como demuestra el presente trabajo, el farmacéutico comunitario puede colaborar en esta actuación detectando la utilización posiblemente inadecuada de montelukast en niños no asmáticos y derivando estos pacientes al médico para la revisión de su farmacoterapia.

Esta actuación podría encuadrarse en un plan general de seguimiento de los pacientes asmáticos por parte del farmacéutico comunitario, que incluyese distintos aspectos como educación sobre el manejo de dispositivos de inhalación, adherencia al tratamiento, seguimiento de reacciones adversas, consejos en caso de crisis e incluso la identificación de posibles niños asmáticos, gracias a la aplicación de cuestionarios sencillos como el Easy Breathing Survey³¹.

Limitaciones del estudio

Los datos obtenidos en el estudio respecto al diagnóstico proceden de encuestas a padres o responsables del menor, lo que limita su exactitud a la adecuada información proporcionada por el entrevistado.

Conclusiones

Se está haciendo un uso fuera de indicación de montelukast en niños no asmáticos con rinitis alérgica o bronquiolitis (suponiendo el 64% de los niños encuestados en este estudio), sin que exista en este último caso una evidencia de efectividad. Este uso inadecuado podría deberse a la falta de información de los profesionales y/o a la interpretación sesgada de las indicaciones de la GEMA 2009. En niños asmáticos, se está utilizando montelukast con poca adecuación a las recomendaciones de las guías clínicas.

Por todo ello, nuestros resultados evidencian la necesidad de proporcionar información independiente a los profesionales sanitarios sobre el papel de montelukast en la terapéutica actual. En este sentido, el farmacéutico comunitario tiene un papel importante que desempeñar –desde el servicio de dispensación– en el caso de los niños asmáticos, no sólo mediante el asesoramiento y la información personalizada a los cuidadores, sino también en la detección del uso inadecuado de los medicamentos.

Bibliografía

1. Gold DR, Wright R. Population disparities in asthma. *Annu Rev Public Health*. 2005; 26: 89-113.
2. Sennhauser FH, Braun-Fahrlander C, Wildhaber JH. The burden of asthma in children: a European perspective. *Paediatr Respir Rev*. 2005; 6: 2-7.
3. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics*. 2002; 110: 315-322.
4. Braback L, Hjert A, Rasmussen F. Trends in asthma, allergic rhinitis and eczema among Swedish conscripts from farming and non-farming environments. A nationwide study over three decades. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34: 38-43.
5. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Urena IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004; 59: 1.301-1.307.
6. Lee SL, Wong W, Lau YL. Increasing prevalence of allergic rhinitis but not asthma among children in Hong Kong from 1995 to 2001 (Phase 3 International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15: 72-78.

M.T. Peris Molina, F. Ferrer Estrela, M.P. D'Ocon Navaza, A. Úbeda Pascual

7. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, García Hernández G, Aguinaga Ontoso I, González Díaz C, Morales Suárez-Varela M, et al. Tendencia temporal y variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 6-7 años de ocho áreas españolas, según el ISAAC. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62: 229-236.
8. Merino HM, Aranguren CJ, Callén BM, Elorz LJ, Etxeberria AA, Galdiz IJB, et al. Guía de práctica clínica sobre asma (2.ª parte). *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 51-66.
9. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 34: 342-350.
10. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr*. 2001; 138: 694-698.
11. Boletín de Información Terapéutica de Navarra, volumen 17, n.º 1 (enero-febrero 2009).
12. 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.
13. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 233-242.
14. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as a single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ*. 2003; 326: 621-623.
15. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2009. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
16. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63: 8-160.
17. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 1.171-1.183.
18. Hemos leído (marzo 2009). Montelukast no mejora los síntomas respiratorios postbronquiolitis en niños. Disponible en: <http://www.hemosleido.es/?p=572>
19. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 854-860.
20. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico sobre la Rinitis Alérgica 2005. Granada: Universidad de Granada, 2005.
21. Vázquez Millán PS. Guías de Fisterra. Bronquitis aguda. Cuadernos de atención primaria. 2006; 13: 189-192.
22. Romero Sánchez E, Martín Mateos AJ, De Mier Morales M, Maqueda Madrona T, Lahoz Rallo B. Guías Clínicas de Fisterra. Rinitis. 2003. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/rinitis>
23. Vilaseca Canals J. Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la Evidencia, 3.ª ed. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2007.
24. Negro Álvarez JM, Rodríguez Pacheco R. Actualizaciones Aula de la Farmacia: rinitis alérgica 2007.
25. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 19-42.
26. Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2006; 31: 360-367.
27. Reacciones adversas a medicamentos: reacciones psiquiátricas en niños con montelukast. Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Volumen 14, n.º 1 (abril 2007). Disponible en: <http://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/RAM/vol-14/RAMvol14n1-abril2007.pdf>
28. Hemos leído (marzo 2008). La FDA investiga efectos adversos del montelukast. Disponible en: <http://www.hemosleido.es/?p=142>
29. Hemos leído (junio 2009). Precaución con los antileucotrienos. Disponible en: <http://www.hemosleido.es/?p=671>
30. AEMPS. Informe mensual. Febrero 2011: medicamentos de uso humano. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/informe-Mensual/2011/febrero/informe-medicamentos.htm>
31. Guía de Práctica Clínica sobre el Asma 2005. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Disponible en: <http://www.avpap.org/gtvr/libroasma.pdf>