

Eficacia y seguridad de la combinación de dosis fija montelukast-desloratadina 10 mg/5 mg cápsula en adultos mexicanos con rinitis alérgica persistente: Estudio controlado, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico

Efficacy and safety of fixed-dose combination of montelukast-desloratadine 10 mg/5 mg capsule in Mexican adults with persistent allergic rhinitis: A double blind, randomized, controlled and multicenter study

Garza-Beltrán, Marco Antonio¹; Flores-Hernández, Karen Heréndira¹; Belalcazar, Víctor Manuel², Pérez de León Vázquez, Martha Patricia³; González de la Parra, Mario⁴; Delgado-Roche, Livan⁵

Recibido: 28/07/2022

Aceptado: 07/12/2022

Correspondencia

Livan Delgado-Roche.

E-mail: ldelgado@liomont.com.mx

RESUMEN

Objetivo: El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de dosis fija montelukast/desloratadina 10mg/5mg cápsula versus la combinación de montelukast/loratadina 10 mg/10 mg tableta en adultos con diagnóstico de rinitis alérgica persistente.

Material y métodos: El presente fue un estudio clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, prospectivo, longitudinal, multicéntrico, con brazos paralelos. Sujetos con diagnóstico de rinitis alérgica persistente que cumplieran criterios de elegibilidad y firmaran consentimiento informado fueron enrolados para recibir uno de los dos tratamientos cada 24 horas vía oral durante 6 semanas. La eficacia se estableció mediante la evaluación clínica a través de escalas clínicas validadas en idioma español, siendo la variable primaria de eficacia la diferencia de puntuación del cuestionario SNOT-20 al final del tratamiento, mientras que la frecuencia y características de los eventos adversos fue considerada la variable de seguridad.

Resultados: Se aleatorizaron 86 pacientes, 74 de ellos fueron analizados por protocolo. Los cuestionarios sobre síntomas de la enfermedad e indicadores de calidad de vida con ambos tratamientos mostraron que más del 90% de los pacientes no presentaron síntomas o solo fueron leves al final del estudio, por lo que ambos tratamientos mejoraron significativamente ($p < 0.05$) la sintomatología de la enfermedad. Los eventos adversos presentados fueron leves a moderados.

Conclusiones: El presente estudio demostró que la eficacia de montelukast/desloratadina 10mg/5mg no es inferior al medicamento comparador. Por tanto, el tratamiento de prueba representa una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de segunda línea de la rinitis alérgica persistente en pacientes que las monoterapias o primeras líneas de tratamiento no ofrecen mejoría clínicamente relevante.

Palabras clave: Montelukast; Desloratadina; Loratadina; Rinitis alérgica

¹ Instituto de Investigaciones Aplicadas a la Neurociencia, A. C., Investigación Clínica, Durango, Durango, México.

² Ícaro Investigaciones en Medicina, S. A. de C. V., Investigación Clínica, Chihuahua, Chihuahua, México.

³ Hospital Médica Sur, Servicio de Otorrinolaringología, Ciudad de México, México.

⁴ Biokinetics S. A. de C. V.

⁵ Laboratorios Liomont, S.A. de C.V.

ABSTRACT

Objective: The objective of the present study was to evaluate the efficacy and safety of the fixed dose combination of montelukast/desloratadine 10 mg/5 mg capsule versus the combination of montelukast/loratadine 10 mg/10 mg tablet in adults diagnosed with persistent allergic rhinitis.

Materials and methods: The present study was a multicenter, controlled, prospective, longitudinal, randomized, double-blind clinical trial with parallel arms. Patients diagnosed with persistent allergic rhinitis who met eligibility criteria and signed informed consent were enrolled in the study to receive one of the two treatments every 24 hours orally for 6 weeks. Efficacy was established by clinical evaluation through clinical scales validated in Spanish, being the primary efficacy variable the difference in the score of the SNOT-20 (Sino-Nasal Outcome Test) questionnaire at the end of treatment; and the frequency and characteristics of adverse events were considered the safety variable.

Results: 86 patients were randomized, 74 of which were analyzed per protocol. Questionnaires about the symptoms of the disease and quality of life indicators with both treatments showed that more than 90% of patients had mild symptoms or no symptoms at all at the end of the study. So, both treatments significantly improved ($p < 0.05$) the symptoms of the disease. Adverse events were mild to moderate.

Conclusions: The present study showed that the efficacy of montelukast/desloratadine 10 mg/5 mg is not inferior to the comparator. Therefore, the study treatment represents an effective and safe alternative for the second-line treatment of persistent allergic rhinitis in patients in whom monotherapies or first-line treatments don't offer clinically relevant improvement.

Key words: Montelukast; Desloratadine; Loratadine; Allergic rhinitis

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) es una patología que afecta alrededor del 40% de la población mundial, mientras que en México se reporta una prevalencia estimada total del 15%.^{1, 2} Los dos síntomas más frecuentes y que más afectan la calidad de vida del paciente son la rinorrea y la congestión nasal. La mitad de los pacientes con RA en México sufre rinitis persistente y el componente congestivo está presente en casi el 90% de los pacientes.³

La RA puede ser clasificada en persistente cuando los síntomas se presentan 4 o más días a la semana o durante 4 o más semanas.⁴ Cuando estos son de moderados a graves, afectan la realización de actividades diarias y se asocia con fatiga, cambios en el estado de ánimo, trastornos cognitivos, depresión y ansiedad.⁵ El tratamiento de la RA requiere de medidas preventivas como evitar el contacto con el alérgeno en la medida posible, o lo más común que puede ser la farmacoterapia.⁶ En tal sentido, las guías ARIA recomiendan el uso de corticoesteroides intranasales y antihistamínicos de segunda generación como primeras líneas de tratamiento, así como el uso de antileucotrienos o inmunoterapia cuando los síntomas de la rinitis alérgica persistente (RAP) no ceden al tratamiento primario.^{4, 7, 8}

El montelukast es un fármaco antileucotrienos que se une con gran afinidad y selectividad al receptor 1 de cisteinil-leucotrienos (CysLTR-1), por lo que inhibe las acciones fisiológicas de los leucotrienos C4, D4 y E4, directamente vinculados con los síntomas de la RA.^{9, 10} Por su parte, desloratadina es un antihistamínico de segunda generación antagonista selectivo de los receptores de histamina H1, no penetra a sistema nervioso central, tiene una alta afinidad por dicho receptor comparado con cetirizina, ebastina, loratadina y fexofenadina, además, la desloratadina tiene una vida media más larga (27 h), lo que produce un beneficio sustancial en los síntomas nasales y oculares en pacientes con RA moderada en comparación con otros antihistamínicos de segunda generación.¹¹⁻¹³

La combinación de estos dos fármacos representa un tratamiento integral ante el proceso alérgico que se dirige a dianas moleculares diferentes dentro del proceso fisiopatológico de la RAP. Los efectos terapéuticos de la desloratadina teóricamente tienen ventajas sobre la loratadina, ya que es considerado el metabolito activo del fármaco. Además, por la comodidad del tratamiento (1 sola vez al día) puede contribuir al apego del paciente, y con ello al éxito de la terapia farmacológica.

Aunque existen evidencias sobre la eficacia y seguridad de esta combinación en RAP,^{14, 15, 22, 23} esta no está disponible en el mercado mexicano, por lo que se requiere demostrar la eficacia y seguridad antes de la solicitud del registro sanitario ante la autoridad regulatoria. Por tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de dosis fija montelukast/desloratadina 10 mg/5 mg en comparación con montelukast/loratadina 10 mg/10 mg cuando se administran una vez al día por 6 semanas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Estudio clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, terapéutico confirmatorio, prospectivo, longitudinal, de grupos paralelos, multicéntrico en el que se incluyeron pacientes adultos mexicanos con diagnóstico de RAP de, al menos, un año de evolución, que presentaran signos y síntomas de moderado-grave según la clasificación de ARIA, con un SNOT-20 basal de, al menos, 3 puntos. Se excluyeron pacientes con antecedentes de asma, de hipersensibilidad a alguno de los fármacos del estudio o excipientes de las formulaciones, infecciones respiratorias recientes, antecedentes de rinosinusitis, problemas estructurales nasales, que incluyen pólipos nasales, desviación del *septum* (alrededor del 70%) que impacten significativamente en el flujo aéreo nasal, pacientes con dependencia a esteroides o descongestionantes inhalados, mujeres embarazadas o en período de lactancia, uso de ácido acetil salicílico, o uso concomitante de inmunoterapias o antihistamínicos que no pudieran cumplir con un período de lavado de, al menos, 7 vidas medias de eliminación antes del enrolamiento.

Los pacientes fueron enrolados luego de obtener el consentimiento informado. El protocolo, así como todos los documentos entregados o aplicados a los pacientes fueron aprobados previamente por comités de ética en investigación y comités de investigación en consonancia con la normatividad local. Todos los procedimientos fueron realizados con apego a la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas (ICH E6R2).

Los centros de investigación estuvieron distribuidos en diferentes estados de la República Mexicana, incluidos el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Médica Sur (Ciudad de México, México), el Instituto de Investigaciones Aplicadas a la Neurociencia, A. C. (Durango, México), e Ícaro Investigaciones en Medicina, S. A. de C. V. (Chihuahua, México).

Tratamientos

Los sujetos de investigación fueron aleatorizados en una proporción 1:1 al brazo de tratamiento con el medicamento de prueba montelukast/desloratadina 10 mg/5 mg cápsulas o al brazo comparador montelukast/loratadina 10 mg/10 mg tabletas (Montaclar®), ambos tratamientos administrados cada 24 h (toma vespertina) por vía oral durante 6 semanas.

Variables del estudio

La eficacia del tratamiento se determinó a través de la puntuación global del cuestionario SNOT-20 (Sino-Nasal Outcome Test),¹⁶ además se evaluó la información reco-

lectada mediante la historia clínica, la exploración física con rinoscopia anterior, la puntuación del cuestionario T5SS (Total 5-Symptom Score),¹⁷ y el cuestionario sobre la satisfacción con el medicamento (TSQM, Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication).¹⁸ Las evaluaciones se llevaron a cabo durante la valoración basal (día -7), al inicio del tratamiento (día 1), al día 21 (seguimiento) y al final del tratamiento (día 42).

La variable de eficacia primaria se estableció como la diferencia entre la puntuación global basal del cuestionario SNOT-20 y la puntuación global obtenida en la semana 6. Si la diferencia entre la puntuación basal y la final tiene valor mayor que cero (positivo) se interpreta como un resultado favorable, mientras que el valor menor que cero se interpreta como un resultado desfavorable. Se consideró que el cambio mayor de 3 puntos en la puntuación global SNOT-20 se consideró como mejoría de relevancia clínica.

Las variables de eficacia secundaria corresponden al área bajo la curva (ABC) de SNOT-20 de cada visita, los indicadores de SNOT-20 por tratamiento y por visita, la clasificación de gravedad de las puntuaciones SNOT-20, el cuestionario T5SS, los indicadores de T5SS por tratamiento y por visita (21 d y 42 d), la clasificación de gravedad de las puntuaciones T5SS, uso del medicamento de rescate (mometasona inhalada, prohibido en los primeros 10 d y uso permitido como máximo de 2 semanas), así como los puntajes del cuestionario TSQM.

Análisis estadístico

El tamaño de muestra se calculó considerando la desviación estándar (DE) de 1 punto en el cuestionario SNOT-20 reportada por Piccirillo y cols., 2002¹⁹ y una delta de 0,8 que es considerada como clínicamente significativa por este mismo autor. La muestra fue calculada con el programa PASS 13, y se consideró, además, un nivel de significancia del 2,5% y una potencia del 90% para la hipótesis de no inferioridad. Debido a que se estimó un 20% de abandonos, la muestra fue establecida en 86 pacientes.

En el análisis estadístico, se empleó la prueba *t* de Student o la prueba *U* de Mann-Whitney para comparación de medias. Para el análisis de las variables en escala categórica (nominal u ordinal) se usó la prueba exacta de Fisher. Las características demográficas y basales se presentan con estadística descriptiva. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Stata® versión 15 (StataCorp, Texas, Estados Unidos) y los programas NCSS® 11 (NCSS, LLC, Kaysville, Utah, Estados Unidos) y East® versión 6 (Cytel Inc, Estados Unidos). El nivel de significancia para el análisis de variables fue establecido al 5% (error tipo I, $\alpha = 0,05$), excepto para la prueba de no-inferioridad que, por ser unilateral, su nivel de significancia fue establecido al 2,5% (error tipo I, $\alpha = 0,025$).

RESULTADOS

En el presente estudio se enrolaron 44 pacientes en el grupo que recibió tratamiento con el comparador activo Montelukast-Loratadina, MKLOR y 42 pacientes en el grupo de prueba Montelukast-desloratadina. MKDES para un total de 86 pacientes aleatorizados en la población por intención de tratar (AIT). Durante la revisión de base de datos, en condiciones de doble ciego, se descartaron los

sujetos con puntuaciones SNOT-20 basales < 3 (visitas del día -7 y el día 1) de acuerdo con los criterios de elegibilidad, quedando 37 pacientes en cada grupo para un total de 74 individuos en la población por protocolo (Figura 1).

La población por protocolo ($n = 74$) permitió evaluar las variables de eficacia (primaria y secundarias); mientras que en la población por intención de tratar ($n = 86$) se evaluaron las variables demográficas, clínicas, el cuestionario TSQM, las variables de seguridad y tolerabilidad, así como para conducir el análisis confirmatorio de la variable primaria de eficacia.

De los 86 pacientes, el 62,8% ($n = 54$) fueron mujeres, sin embargo, las variables demográficas, y datos de la historia clínica (signos vitales), no mostraron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento (Tabla 1). El análisis de eficacia primaria demostró que el cambio de la puntuación global del cuestionario SNOT-20 fue mayor de 3 puntos en ambos grupos de la población por protocolo, con un valor de 3,54 puntos en los

tratados con MKLOR ($-0,78$ a $4,80$) y para MKDES de 3,27 puntos ($0,03$ a $4,35$), la diferencia de medias (prueba-referencia) fue de $-0,26$ puntos, cuyo límite inferior del IC 97,5% fue $-0,76$ puntos, lo que no rebasa el margen de inferioridad de $-0,8$ clínicamente relevante ($p = 0,0170$).¹⁹ Por tanto, el tratamiento con MKDES no es inferior en cuanto a eficacia a MKLOR para tratar los síntomas de la RAP. Lo anterior se comprobó en la población ITT ($p = 0,0056$) con una diferencia de medias de $-0,22$ puntos y un límite inferior del IC 97,5% de $-0,67$ puntos (Tabla 2).

El impacto potencial de las variables demográficas se evaluó por regresión lineal, y se consideró como variable dependiente el cambio de puntuación global de SNOT-20 y variables independientes el tratamiento, sitio de investigación, edad, género e índice de masa corporal. Únicamente el sitio de investigación tuvo un efecto significativo sobre la variable de eficacia primaria ($p < 0,0001$). Los individuos de un centro tuvieron un cambio menor de la puntuación respecto a los otros centros. Como

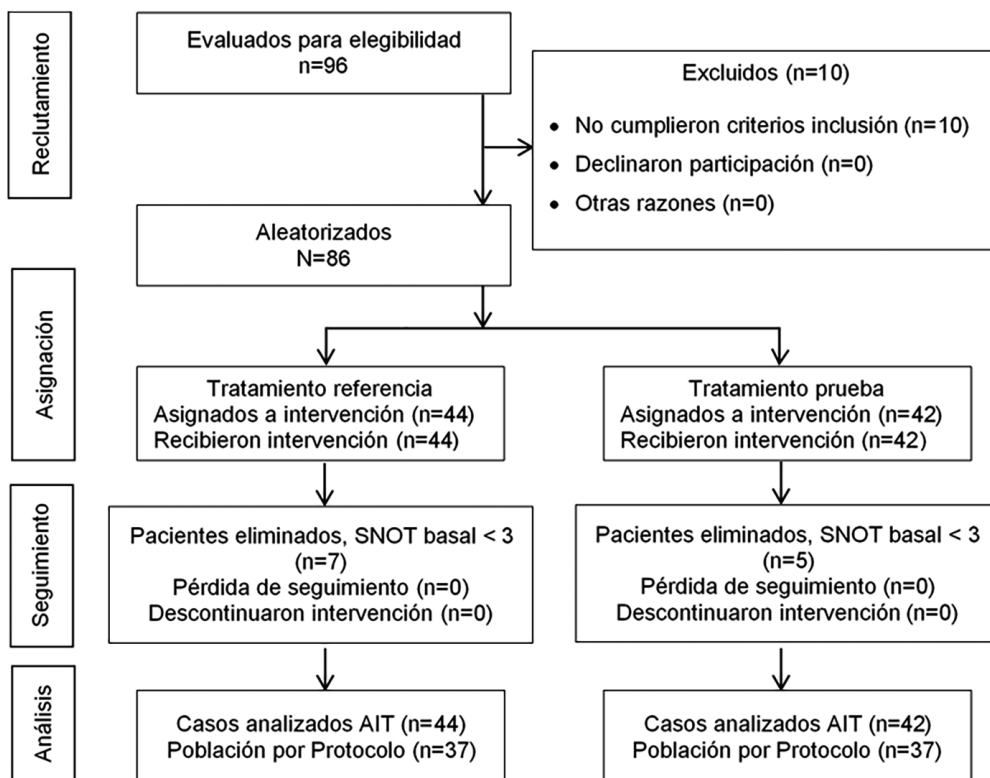


Figura 1. Diagrama de flujo CONSORT. Refleja el proceso de selección, asignación y análisis de los pacientes. Población por protocolo $n = 74$. AIT: Análisis por intención de tratar.

esto ocurrió solo en 10 pacientes no se consideró que tuviera un impacto significativo sobre la conclusión de la prueba de no-inferioridad, y se consideró como un hallazgo común en los estudios multicéntricos.

En el análisis de eficacia secundaria, las puntuaciones globales desde la medición basal hasta la última semana mostraron una diferencia de medias de $-0,393$ unidades de área bajo la curva, sin diferencia significativa entre ambos

grupos ($p = 0,6667$). No se encontró diferencia significativa para el cambio global del T5SS ($p = 0,3902$), lo que es consistente con la conclusión de no-inferioridad de la variable de eficacia primaria. La puntuación global de TSQM fue mayor del 80% en ambos grupos, lo mismo que las dimensiones de efectividad y conveniencia de uso; la dimensión de eventos adversos sugirió un alto grado de tolerabilidad (Tabla 3).

TABLA 1. Características de la población en la evaluación basal

Variable	MKLOR	MKDES
Género ($n =$ masculino/femenino)	15/29	17/25
Edad (años)	35,5 (14,0)	32,2 (12,9)
Peso (kg)	73,3 (11,7)	69,3 (10,9)
IMC (kg/m ²)	26,2 (3,9)	24,7 (4,1)
Temperatura corporal (°C)	36,1 (0,2)	36,2 (0,3)
Frecuencia cardíaca (lpm)	73,4 (8,3)	71,3 (7,4)
Frecuencia respiratoria (rpm)	18,6 (2,3)	18,5 (1,9)
Presión arterial sistólica (mmHg)	114,8 (12,2)	110,8 (14,3)
Presión arterial diastólica (mmHg)	74,7 (9,5)	72,5 (8,3)

IMC: Índice de masa corporal; lpm: latidos por minuto; rpm: Respiraciones por minuto. Datos de variables cuantitativas del día -7 expresados en media (desviación estándar).

TABLA 2. Análisis de eficacia primaria

Variable	n	MKDES Media (DE)	MKLOR Media (DE)	No-inferioridad		
				Δ	IC	p
SNOT-20	74	3,535 (1,012)	3,271 (1,117)	$-0,264$	$-0,758$	0,0170
	86	3,394 (0,983)	3,173 (1,082)	$-0,221$	$-0,665$	0,0056

Δ : Diferencia de medias; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza. Se muestran la media y desviación estándar del cambio en la puntuación del cuestionario en la población por protocolo ($n = 74$) y en la población por intención de tratar ($n = 86$). El IC corresponde solo al límite inferior del IC al 97,5%.

TABLA 3. Análisis de eficacia variables secundarias

Variable	n	MKLOR	MKDES	Δ [IC 95%]	p
SNOT-20 ABC	37/37	11,1 (4,0)	10,8 (3,8)	$-0,39$ [$-2,2,1,4$]	0,6667
T5SS	37/36	2,39 (0,73)	2,22 (0,88)	$-0,16$ [$-0,54,0,21$]	0,3902
TSQM	44/41				
Efectividad		84,0 (16,6)	85,5 (19,8)	–	–
Eventos adversos		100 (0,0)	100 (0,0)	–	–
Conveniencia de uso		88,3 (12,1)	89,4 (13,4)	–	–
Global		86,4 (13,8)	88,7 (13,5)	–	–

Δ : Diferencia de medias; IC: Intervalo de confianza; ABC: Área bajo la curva.

Se muestra la media y desviación estándar de las evaluaciones en la población por protocolo ($n \approx 74$, p. ej., 37/37) y en la población por intención de tratar ($n \approx 86$, p. ej. 44/42).

Los indicadores del cuestionario SNOT-20 fueron evaluados por grupo y por semana, ambos tratamientos redujeron las puntuaciones de los indicadores sin diferencias entre los indicadores de síntomas, ni en los de calidad de vida (Tabla 4). En tanto, los indicadores de T5SS evaluados por grupo y por semana demostraron que ambos tratamientos redujeron la puntuación, sin diferencias entre grupos (Tabla 4).

Los niveles de gravedad de los indicadores SNOT-20 en condiciones basales clasificaron alrededor del 75% de los pacientes en los niveles de “4 grave” o “5 no puede ser peor” para ambos grupos. A la sexta semana de tratamiento, más del 90% (91,9% MKLOR y 91,7% MKDES) de los pacientes fueron clasificados en los niveles “1 muy leve” o “0 ningún problema”. Los niveles de gravedad de los indicadores T5SS en condiciones basales clasificaron más del 70% de los pacientes en el nivel máximo “3 grave” para ambos grupos. En la sexta semana de tratamiento más del 90%

(91,9% MKLOR y 91,7% MKDES) de los pacientes fueron clasificados en los niveles “1 leve” o “0 ninguna”, lo cual indica que ambos tratamientos mejoraron de manera global los cinco síntomas evaluados (Tabla 5).

El uso de medicación de rescate se presentó solamente en 5 de los 86 pacientes por intención de tratar. Cuatro pacientes fueron reclutados en un mismo centro, correspondientes al grupo MKDES. De los 5 pacientes, 2 usaron la medicación de rescate en la tercera semana, 3 pacientes durante la sexta semana; y la duración del uso varió desde 1 d hasta 18 d. El bajo número de pacientes que empleó la medicación de rescate no permitió inferir si su uso y duración se relacionó con el desenlace de las variables en los diferentes grupos de tratamiento.

Los eventos adversos (EA) se presentaron en 4 de los 86 pacientes. Se reportaron un total de 12 EA. Tres pacientes del grupo MKLOR reportaron 8 EA y un paciente de MKDES reportó 4 EA. Un caso presentó elevación de aminotransferasas

TABLA 4. Indicadores del cuestionario SNOT-20

Síntomas	MKLOR / MKDES				
	Basal	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 6
Necesidad de sonar la nariz	4,8/4,7	3,3/3,3	2,4/2,3	1,6/1,9	1,1/1,1
Estornudos	4,8/4,7	3,3/3,1	2,2/2,2	1,2/1,5	0,8/0,8
Secreción nasal continua	4,7/4,7	3,1/3,1	1,9/2,0	1,2/1,5	0,5/0,7
Tos	4,3/4,1	2,7/2,4	1,5/1,2	0,8/0,9	0,2/0,4
Secreción hacia la garganta	4,3/4,2	2,8/2,4	1,6/1,5	1,0/1,1	0,6/0,6
Secreción nasal espesa	4,1/4,0	2,7/2,3	1,4/1,4	1,0/0,9	0,5/0,5
Sensación de oídos tapados	3,9/3,9	2,5/1,8	1,3/1,2	0,9/0,8	0,4/0,5
Mareo	3,1/3,2	1,9/1,6	0,7/0,9	1,1/1,1	0,2/0,3
Dolor de oído	3,4/3,3	2,1/1,5	1,1/1,0	0,6/0,6	0,3/0,3
Dolor y presión en la cara	4,2/3,7	2,6/2,0	1,5/1,1	0,8/1,1	0,5/0,5
Calidad de vida					
Dificultad para quedarse dormido	4,4/4,2	3,0/2,7	1,7/1,8	1,3/1,3	0,4/0,7
Despierta durante la noche	4,3/4,4	3,0/2,9	1,8/1,7	1,3/1,1	0,4/0,5
Sensación de que durmió mal	4,5/4,5	3,1/2,8	1,8/2,0	1,2/1,3	0,5/0,6
Despierta cansado	4,5/4,4	2,8/3,0	1,9/1,9	1,2/1,4	0,4/0,8
Fatiga o cansancio	4,4/4,4	2,8/2,8	1,6/1,8	1,1/1,3	0,5/0,8
Menor productividad	4,2/4,2	2,6/2,4	1,6/1,5	0,9/1,1	0,4/0,8
Menor concentración	4,2/4,1	2,4/2,3	1,4/1,3	0,7/0,9	0,4/0,6
Frustrado, inquieto o irritable	3,4/3,3	1,9/1,5	0,8/1,1	0,4/0,7	0,3/0,4
Triste	2,1/2,0	1,2/0,7	0,5/0,5	0,4/0,4	0,1/0,3
Avergonzado	2,1/2,1	1,3/0,7	0,6/0,4	0,3/0,2	0,2/0,2

Se muestra la media de las puntuaciones de cada indicador por tratamiento y por semana (Sem).

TABLA 5. Indicadores del cuestionario T5SS

Síntomas	MKLOR / MKDES		
	Basal	Sem 3	Sem 6
Congestión nasal	2,8/2,8	1,1/1,3	0,4/0,5
Estornudos	2,8/2,7	1,2/1,3	0,4/0,6
Rinorrea/escurrimiento nasal	2,7/2,7	1,0/1,2	0,4/0,4
Prurito nasal	2,6/2,6	0,8/1,0	0,2/0,4
Prurito ocular	2,5/2,5	0,8/1,0	0,1/0,3

Se muestra la media de las puntuaciones de cada indicador por tratamiento y por semana (Sem).

(> 2 veces el valor de referencia), sin medicación concomitante y atribuido por el investigador al medicamento MKLOR. El evento fue cerrado luego de que el sujeto mostró mejoría tras la suspensión del tratamiento. En ninguno de los grupos de tratamiento se presentaron EA serios.

DISCUSIÓN

Durante algún tiempo los antagonistas de receptores de leucotrienos (ARL) fueron considerados tratamiento secundario para la RAP en pacientes con asma. La información disponible para RAP sin asma en la revisión 2010 de ARIA mostraba a los ARL con un beneficio discreto en niños preescolares, eficacia limitada en adultos y un alto costo, por ello las recomendaciones apuntaban a los antihistamínicos orales con un valor clínico más alto que los ARL.²⁰ Un gran número de pacientes con RA no acuden a la consulta médica porque creen que sus síntomas son “normales”, otros usan medicamentos de libre venta, mientras que solo una pequeña parte acude a consulta donde son diagnosticados con RAP moderada o grave.²¹ En el presente estudio, el perfil de pacientes seleccionados presentaba un mínimo de 3 en la puntuación de SNOT-20, los cuales podían beneficiarse de una combinación con potencia adecuada y acción sostenida.

Se ha descrito que el uso combinado de antihistamínicos y antileucotrienos tiene ventajas de eficacia sobre la monoterapia en pacientes con RAP. Por ejemplo, la combinación montelukast con desloratadina o levocetirizina disminuyó los síntomas nasales y los niveles de proteína catiónica eosinofílica por encima de lo observado para los fármacos por separado.²² También se

ha comprobado la ventaja de la combinación terapéutica en la calidad de vida relacionada con la salud y la escala de síntomas nocturnos, obtenidos del cuestionario de calidad de vida para rinoconjuntivitis (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ), además, la presencia de eventos adversos fue similar para placebo, montelukast, levocetirizina o la combinación de montelukast y antihistamínico.²³

En el presente estudio, el tratamiento con montelukast más loratadina o desloratadina alcanzaron una diferencia mayor de 3 puntos globales del cuestionario SNOT-20 en los pacientes con RAP a la semana seis, dicho cambio es relevante clínicamente y demuestra la utilidad terapéutica de la combinación. La delta de 0,8 en la puntuación de SNOT-20 es considerada como clínicamente significativa,^{16,19} por lo que la diferencia de medias que aquí se reportan con intervalo de confianza dentro de un margen menor a ese corte nos permite afirmar que el tratamiento de prueba MKDES no es inferior al comparador activo MKLOR. El tiempo de seguimiento empleado en este estudio fue comparable a estudios previos que evaluaron los efectos clínicos del tratamiento con montelukast y antihistamínicos,²² aunque menor a otros,²³ no obstante, el diseño del presente estudio y los instrumentos SNOT-20 y T5SS han demostrado cambios clínicamente relevantes con la adecuada cobertura del objetivo propuesto, tanto en la población por protocolo como en la población por intención de tratar. El tiempo de evaluación de seis semanas de tratamiento y de evaluación total está justificado según criterios de otros autores;²⁴ además, el período de evaluación es apropiado para el instrumento de eficacia primaria SNOT-20 de acuerdo con los antecedentes de validación,^{16,19} así como para el cuestionario

TSQM. Las puntuaciones de TSQM reportadas de 84% al 100% son indicativas de alta satisfacción y excelente tolerabilidad del paciente al tratamiento combinado.

Una limitación de este estudio es que la ventana de evaluación no permite comprobar cómo se comportan los síntomas con el tratamiento a largo plazo, por ejemplo, el estudio XPERT para RAP tratada con levocetirizina evaluó los síntomas nasales y oculares con T5SS desde las 4 semanas hasta los 6 meses de tratamiento para reportar a partir de cuándo mejoraron los síntomas y cuáles continuaron estables durante todo el tratamiento. En dicho estudio, levocetirizina mejoró significativamente la congestión nasal después del primer mes de tratamiento y continuó así por más de 6 meses.¹⁸ La ventana de evaluación aquí fue suficiente para comprobar que los síntomas mejoraron a partir de la semana 3 con indicadores en la puntuación media de “1 leve”, y en la semana 6 con la puntuación media cerca de “0 ninguna”. La evaluación de Ciebiada y cols. durante 32 semanas demostró el efecto a largo plazo del tratamiento combinado de montelukast y desloratadina o levocetirizina. No obstante, su evaluación utilizó un instrumento diferente enfocado en síntomas nocturnos.²³ En estudios futuros se podría evaluar el efecto a largo plazo del tratamiento combinado de antileucotrieno y antihistamínico en RAP en población mexicana.

Los niveles de gravedad de los indicadores en los cuestionarios SNOT-20 y T5SS demostraron que las condiciones de la calidad de vida y los síntomas tenían puntuaciones muy altas en la evaluación basal, 7 a 8 de cada 10 pacientes estaban en los niveles más altos de gravedad, y a las seis semanas del estudio los puntajes disminuyeron al mínimo en 9 de cada 10 pacientes, mejoría alcanzada en ambos grupos de tratamientos.

Los EA esperados y observados en los pacientes con los tratamientos en estudio fueron cefalea, dispepsia y malestar gastrointestinal, relacionados con el uso de montelukast o desloratadina,²⁴ loratadina no parece relacionarse con estos síntomas, sin embargo, observamos estos EA en ambos grupos de tratamiento con características clínicas que no dejaron una clara relación de causalidad. Un paciente del grupo MKDES presentó EA descritos como “gastritis”, “colitis” y “diarrea”, mientras que un paciente del grupo MKLOR presentó “gastritis aguda”, en ambos casos la

causalidad fue reportada como “inclasificable”. La cefalea se presentó en un paciente del grupo MKLOR, con causalidad reportada como “condicional” por el consumo concomitante de alcohol, aunque estuvo prohibido. En la mayoría, se emplearon medicamentos concomitantes para la resolución de las manifestaciones. Conforme a lo reportado en la bibliografía, la combinación de los fármacos en evaluación fue segura considerando que durante el estudio no se reportó ningún EA serio, todos los EA reportados fueron leves o moderados, solo uno de ellos fue del grupo MKDES, mientras que un EA relacionado con el medicamento en el grupo MKLOR se autolimitó al terminar el tratamiento. Dicho lo anterior, es posible concluir que el medicamento de prueba montelukast/desloratadina tuvo adecuada tolerabilidad.

CONCLUSIONES

La combinación de desloratadina con montelukast mejora significativamente los síntomas en pacientes con diagnóstico de RAP. La evaluación del tratamiento demostró un eficacia y seguridad clínicamente relevantes, no inferior a la combinación de montelukast con loratadina. Estos resultados sugieren a la combinación oral de montelukast + desloratadina 10 mg/5 mg como una opción de tratamiento en pacientes adultos que requieren un fármaco con mecanismo de acción diferente al antihistamínico para el control de los síntomas y signos de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Livan Delgado-Roche es empleado de Laboratorios Liomont, S. A. de C. V. El resto de los autores declaran no tener conflicto de interés.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer el apoyo de la CRO Infinite Clinical Research International por la administración y monitoreo del estudio clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ciprandi G, Natoli V, Puccinelli P, et al. Allergic rhinitis: the eligible candidate to mite immunotherapy in the real world. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017;13:11. <https://doi.org/10.1186/s13223-017-0185-x>
2. Mancilla-Hernandez E, Medina-Avalos MA, Barnica-Alvarado RH, et al. Prevalencia de rinitis alérgica en poblaciones de varios estados de México. *Rev Alerg Mex* 2015;62:196-201. <https://doi.org/10.29262/ram.v62i3.107>

3. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Rinitis Alérgica. Actualización 2017. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>. Consultado: 28-Jun-2022.
4. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>
5. SIIC. Rinitis alérgica. In: Sociedad Iberoamericana de Información Científica, editor. Guías Distinguidas. Enfermedades Respiratorias. Vol 1 (No 1). Buenos Aires: SIIC; 2012. p. 3-26.
6. Negro Álvarez JM, Rodríguez Pacheco R. Rinitis alérgica. In: AEM, editor. Actualizaciones El Médico. España: AEM; 2011. p. 1-30.
7. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al., Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:70-80.e3.
8. Aristizabal MS, Martínez FM, Roperio J, et al. Rinitis alérgica en el mundo moderno. *S&EMJ*. 2021;2:5-17.
9. Schering-Plough S.A. de C.V. Montaclar. Información para prescribir amplia [Internet] 2016. Disponible en: <https://com-epublishmerck-content.s3.amazonaws.com/tridion-deployer/us-live-epublish/profesionales.msd.com.mx/secure/pdf/MONTACLAR%20IPP.pdf>.
10. Velázquez de Campos O. Combinación montelukast-desloratadina en las enfermedades alérgicas en los niños. *Arch Venez Farmacol Ter* 2013;32:34-8.
11. Gorena Antezana S, Imaña C, Mendoza Amatller A. Fármacos antitusivos y antihistamínicos. *Rev Bol Ped* 2005;44(2).
12. Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines. *Indian journal of dermatology* 2013;58:219-24. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.110832>
13. Anthes JC, Gilcrest H, Richard C, et al. Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonist of the human histamine H(1) receptor. *Eur J Pharmacol* 2002;449:229-37. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)02049-6](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)02049-6)
14. Cingi C, Oghan F, Eskiizmir G, et al. Desloratadine-montelukast combination improves quality of life and decreases nasal obstruction in patients with perennial allergic rhinitis. *International forum of allergy & rhinology* 2013;3:801-6. <https://doi.org/10.1002/alar.21185>
15. Wilson A. Antihistamines alone and in combination with leukotriene antagonists in nasal congestion. *Clin Exp Allergy Rev* 2002;2(3):95-100. <https://doi.org/10.1046/j.1472-9725.2002.00045.x>
16. Breinbauer H, Varela C, Núñez M, et al. Encuesta de síntomas SNOT-20 para rinitis alérgica y rinosinusitis: validación en Chile. *Rev Med Chile* 2011;139:886-95. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872011000700009>
17. Rogkakou A, Villa E, Garelli V, et al. Persistent Allergic Rhinitis and the XPERT Study. *The World Allergy Organization journal* 2011;4(3 Suppl):S32-6. <https://doi.org/10.1097/1939-4551-4-S3-S32>
18. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:12. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-12>
19. Piccirillo JF, Merritt MG, Jr., Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126(1):41-7. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.121022>
20. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.047>
21. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy* 2016;6:47. <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0137-4>
22. Ciebiada M, Gorska-Ciebiada M, DuBuske LM, et al. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:664-71. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61098-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61098-8)
23. Ciebiada M, Ciebiada MG, Kmiecik T, et al. Quality of life in patients with persistent allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with levocetirizine or desloratadine. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:343-9.
24. Villar López J, Lizán Tudela L, Soto Álvarez J, et al. La satisfacción con el tratamiento. *Aten Primaria* 2009;41:637-45. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2008.10.021>
25. European Medicines Agency. Aeriús. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) EMA/376282/2015 Spanish [Internet] 2015. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aerius>.