Allergy 2004: 59: 280–288

MONTELUKAST MÁS CETIRIZINA EN EL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE LA RINITIS ALÉRGICA ESTACIONAL: INFLUENCIA EN LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS Y EN LA INFLAMACIÓN NASAL ALÉRGICA

(Montelukast plus Cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation)

M. Kurowski, P. Kuna, P. Górski
División de Neumología y Alergología
Departamento de Medicina, Universidad Médica de Tódz, Tódz, Polonia.

Montelek MR
Montelukast sódico 10 mg / 5 mg
Máxima sencillez posológica
1 toma al día

Allergy 2004: 59: 280–288

MONTELUKAST MÁS CETIRIZINA EN EL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE LA RINITIS ALÉRGICA ESTACIONAL: INFLUENCIA EN LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS Y EN LA INFLAMACIÓN NASAL ALÉRGICA

(Montelukast plus Cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation)

Contexto: El objetivo de nuestro estudio era investigar los efectos de un pre-tratamiento de 6 semanas con Cetirizina, y Montelukast solos y en combinación para la rinitis alérgica estacional (RA). El tratamiento de antihistamínicos y antileukotrienos es eficaz en RA. Las antihistaminas pueden prevenir los síntomas de RA, mientras la actividad profiláctica del antileucotrieno permanece incierta.

Métodos: Sesenta pacientes con RA, entre 18–35 años, se agruparon aleatoriamente para recibir placebo, solo Montelukast, solo Cetirizina, o Montelukast y Cetirizina combinados, 6 semanas antes y 6 semanas después del comienzo de la estación del polen de césped. Se analizaron las medias auto registradas, y la media semanal de todos los síntomas. En 31 pacientes, se realizaron lavados nasales antes del tratamiento y al final del estudio, es decir 12 semanas después de la iniciación del tratamiento. Se evaluaron los niveles y se realizó un conteo de eosinofilos y de basofilos, de la proteína catiónica de eosinofilos (PCE) y la triptasa de las células mastocitos (TCM) en las muestras del lavado.

Resultados: El pre-tratamiento combinado de Montelukast/Cetirizina reduce significativamente el puntaje de síntomas durante la estación de estornudos, comezón ocular, comezón nasal, de rinorrea, y congestión. Montelukast más la Cetirizina es más eficaz que cetirizina sola previniendo el comezón ocular, rinorrea y comezón nasal. Más aún, el pre-tratamiento con el Montelukast y Cetirizina combinados retardan la aparición de los síntomas de RA. Los conteos de Eosinofilos en el lavado nasal aumentaron significativamente durante la estación de polen, en el grupo con placebo y en el grupo con Montelukast solo. Ninguna diferencia se observó en los conteos de basofilos. El nivel de PCE durante la estación estaba significativamente incrementado en todos los grupos excepto el de Montelukast y Cetirizina. Los niveles de TCM no se incrementaron durante la estación.

Conclusión: El tratamiento combinado de la antihistamina y el antileucotrieno, iniciado 6 semanas antes de la estación de polen es eficaz previniendo los síntomas de RA y reduciendo la inflamación alérgica en la mucosa nasal durante la exposición al alergeno natural.

M. Kurowski, P. Kuna, P. Górski
División de Neumología y Alergología
Departamento de Medicina, Universidad Médica de Tódz, Tódz´, Polonia.

Palabras clave: Rinitis alérgica, inflamación alérgica, antihistaminas, antileucotrienos, profilaxis.

La rinitis alérgica (RA) es la enfermedad alérgica más común, afectando al 20% de la población en los países industrializados. RA es una enfermedad inflamatoria, caracterizada por la presencia de células mastocitos, eosinófilos (1, 2), neutrófilos (3), linfocitos T CD4+, y células de Langerhans (4) en el mucosa nasal. Coincidente con la presencia de células inflamatorias las concentraciones de los mediadores pro inflamatorios se aumentan: la histamina (5, 6), el cisteinil leucotrieno (6, 7), la triptasa de la célula mastocito (TCM) (6–8), las proteínas del eosinofilo (7–9), y citocinas Th2 (10) en las secreciones nasales de sujetos con rinitis. La histamina es responsable para los síntomas mayores de RA, tales como la rinorrea, el comezón nasal, y el estornudo. Su contribución a la congestión nasal es menos evidente, con un efecto de corta duración notable sólo después alcanzar concentraciones altas (11). En contraste, los leucotrienos principalmente aumentan en la resistencia de las vías aéreas nasales y la permeabilidad vascular (12, 13). Las antihistaminas han estado defendiendo la posición crucial mucho tiempo entre los agentes empleados en el manejo farmacológico de RA (14). El uso del antagonista de receptor de leucotrienos Montelukast en RA ha sido recientemente aceptado en los Estados Unidos. Datos obtenidos por Meltzer et al. (15) Demuestran que el tratamiento de RA con el Montelukast combinado con loratadina ejerce un efecto inhibitorio de los síntomas más potente en RA, que el tratamiento con cualquiera de las drogas solas. Los resultados publicados por Pullerits et al. (16) sugieren que los esteroides intranasales proporcionan buen control de los síntomas de RA durante la noche, que la combinación de antihistamina y antileucotrieno, con una eficacia comparable de ambos tratamientos durante el día. Otro ensayo (17) reveló que en los pacientes con RA de estación de otoño, el Montelukast y loratadina eran iguales a la loratadina sola en lo que se refiere a la eficacia contra los síntomas clínicos, mientras un estudio grande (1302 pacientes) publicado por Philip et. al. (18) mostró beneficios de monoterapia de RA con el Montelukast. Varios estudios que involucran terfenadina (19, 20), mizolastina (20), astemizole (21), azelastina y Cetirizina (22) sugieren que los antihistamínicos pueden prevenir la aparición estacional de los síntomas de RA cuando son aplicados antes del período de exposición al alergeno natural.

Hasta la fecha, no hay ningún estudio que haya examinado las propiedades profilácticas potenciales de drogas antileucotrienos en RA.

Por consiguiente, diseñamos un estudio para comparar los efectos de tratamiento profiláctico de sujetos riníticos con antihistamina oral, la Cetirizina y el antileucotrieno oral el Montelukast combinados; el antileucotrieno oral el Montelukast solo; el placebo; y la antihistamina oral Cetirizina sola. Investigamos también la influencia de cada protocolo de pre-tratamiento en los marcadores seleccionados inflamación alérgica en la mucosa nasal.

Métodos:

Diseño del Estudio

Dirigimos un estudio doble ciego, de grupo paralelo, controlado con placebo, entre marzo y junio del 2002 en la ciudad de Lodz Polonia.

Estudiamos a los pacientes con RA estacionales. La aprobación de las Comisión de Ética de la Investigación de la Universidad Médica de Lodz fue obtenida, y los sujetos que participaron firmaron el consentimiento informado escrito. Nuestros puntos objetivo eran el puntaje diario de síntomas de rino conjuntivitis durante la estación de polen de césped, conteos de células inflamatorias y niveles de proteína catiónica de eosinófilo (PCE) y TCM en el fluido de lavados nasales (FLN) durante la estación de polen de césped, después de 6 semanas de tratamiento profiláctico seguido por aproximadamente 6 semanas de tratamiento durante la estación. El plan del estudio incluyó siete visitas a pacientes. La presentación esquemática del diseño del estudio se muestra en la Fig. 1. La fecha que decidimos elegir para el propósito de este estudio, fue el inicio de la estación de polen de césped (Polonia), al mismo tiempo que cuando la medicación se cambiaba en el grupo A, se tomó del calendario de polen incorporado basado en los conteos de polen determinadas en el área del estudio durante los años anteriores. Se realizaron los lavados nasales en las visitas 2 y 7 en 31 pacientes que estaban de acuerdo con este procedimiento.
Se asignaron los pacientes al azar a uno de los tratamientos siguientes: Grupo A, placebo para ambos Cetirizina y Montelukast antes del principio esperado de la estación de polen de césped (es decir antes del 15 de mayo) y Cetirizina 10mg/día más el Montelukast 10mg/día después del 15 de mayo. Grupo B, el Montelukast 10mg/día más el placebo, en lugar de Cetirizina; Grupo C, Cetirizina 10mg/día más el placebo en lugar del Montelukast; Grupo D, Cetirizina 10mg/día más Montelukast 10mg/día a lo largo del período del estudio.
Los pacientes estaban instruidos para comenzar la toma de las medicaciones el 1 de abril, es decir 6 semanas antes del principio esperado de la estación de polen de césped. El tratamiento era provisto hasta el fin del período del estudio. En cada visita, se devolvieron las tarjetas del registro diario y tratamiento y las tarjetas del registro para el próximo período del estudio eran distribuidas.

Medicación
Cetirizina (Zyrtec 10mg, UCB Pharma, Bruselas, Bélgica), loratadina (Claritine 10mg, el Schering-arado, Kenilworth, NJ, EE.UU.), y Montelukast (Singulair 10mg, MSD, Whitehouse Station, NJ, EE.UU.) se proporcionó amablemente por las compañías respectivas. Las cajas para la medicación contenida para los períodos entre las visitas fue preparada por los empleados de la farmacia del hospital no involucrados en el diseño y desarrollo del estudio. Se aplastaron las tabletas y el polvo fue puesto recipientes de waffer fáciles de tragar. El polvo de lactosa fue usado como el placebo. Había dos bolsas similares que contenían el número apropiado de recipientes en cada caja. No se etiquetaron las bolsas y sólo se etiquetaron las cajas con el número de paciente. La atribución de cada caja a un grupo del tratamiento era solamente conocida por los empleados de la farmacia del hospital, involucrados en su preparación. Los pacientes fueron instruidos para tomar una cápsula de cada bolsa cada día.

Los Sujetos
Los pacientes de ambos sexos entre 18–35 años con una historia de síntomas de RA por menos por 2 años o más y prueba de Prick positiva a un la mezcla de césped o alergenos del césped y cereales (Allergopharma El Joachim Ganzer KG, Reinbek, Alemania) eran elegibles para el estudio. El carácter estacional de la RA en los participantes del estudio era establecido en base al tiempo de ocurrencia de síntomas durante el año. Según la clasificación propuesta por el Panel de Expertos de la Rinitis Alérgica y su Impacto sobre el Asma (ARIA)(23) que está evaluándose ahora en la escena de la práctica general(24), la mayoría de los pacientes en nuestro estudio se describiría como pacientes de RA intermitente. Sin embargo, en un estudio Francés de evaluación de ARIA (24) aproximadamente 43.7% de pacientes diagnosticados con RA estacional en la clasificación tradicional, han sido clasificados como RA persistente cuando los criterios del ARIA se han empleado. Por consiguiente, asumimos que, en lo que se refiere a la nueva clasificación, algunos de nuestros pacientes tenían RA persistente. Los pacientes diagnosticados con asma bronquial, alergia de polivalente de polen, que sufren de rinitis fuera de la estación de polen, usando la inmunoterapia específica, o participando en otro ensayo de eficacia de droga durante un período de 4-semanas que precede el estudio, no fueron considerados elegibles para la inclusión. Los criterios de exclusión adicional incluyeron anormalidades electrocardiográficas (prolongación del intervalo de QTc, retraso de la conducción), desviación del septum nasal, cirugía nasal dentro de 12 meses que precedan al estudio, y cualquier otro desorden clínicamente significativo que podría aumentar el riesgo a los pacientes, e influenciar los resultados o limitara la capacidad del paciente de participar en este estudio, de acuerdo al criterio del investigador. Los pacientes femeninos tenían que demostrar una prueba de embarazo negativa antes de la inclusión y estar de acuerdo en usar un anticonceptivo adecuado durante el estudio. Los medicamentos excluyentes eran los esteroides tópicos o sistémicos, los cromolinos, los AINES, los antihistamínicos tópicos o sistémicos, el leucotrieno, los modificadores, los antibióticos macrolidos, y agentes antifúngicos derivados del imidazole (el ketoconazol, itraconazol).
Sesenta pacientes (46 hombres y 14 mujeres, entre 18–35 años, edad media 24.63 ± 4.9 años) originalmente se aleatorizaron para el tratamiento. Cuarenta y ocho sujetos (38 hombres y 10 mujeres, edad media 24.94 ± 5.12 años) completaron el estudio.

Puntaje de Síntomas de Rinoconjuntivitis
Se evaluaron síntomas de RA y conjuntivitis en una escala de 6 puntos y un registro cada día en un diario de los pacientes. Las preguntas involucraron durante el día síntomas nasales (congestión, rinorrea, comezón, y estornudo) y oculares (irritación, lacrimosidad, comezón). El sistema que nosotros diseñamos para anotar el síntoma era como sigue:
0, la ausencia de síntoma, 1, el síntoma mínimo escasamente notable; 2, el síntoma apacible notable todavía no molesto; 3, el síntoma moderado notable y a veces perturbador, 4, el síntoma severo perturbador la mayoría del tiempo; 5, el síntoma muy severo previniendo las actividades cotidianas de la vida

Lavado nasal
Las muestras de los fluidos del lavado nasal se obtuvieron con la utilización de un dispositivo "*Nasal pool*" descrito anteriormente por Greiff et al. (25). El fluido fue centrifugado por 10min a 300g. El sobrenadante era reunido y guardado a 20C. Aproximadamente 600 ml de fluido y restos celulares permanecían en el fondo del tubo.

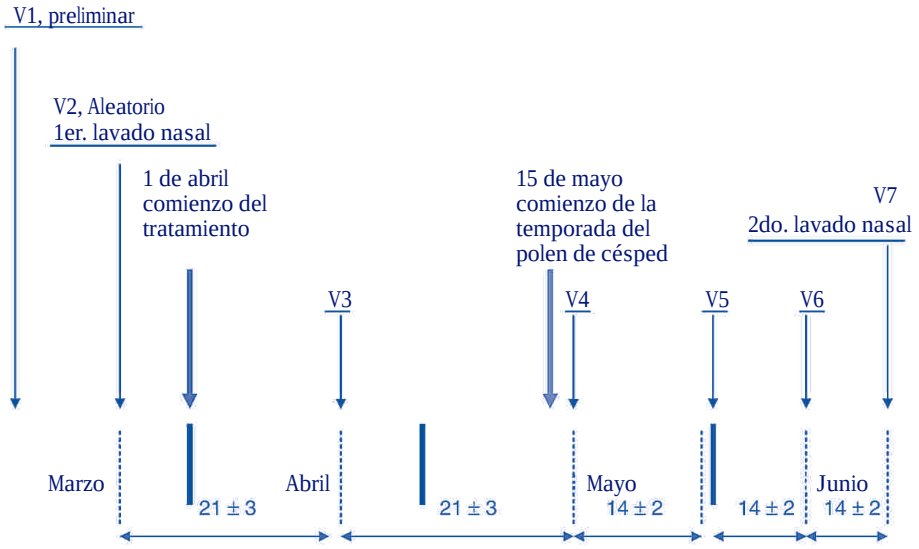

Figura 1. Diseño del Estudio, Intérvalos entre visitas (V) en días

Conteo celular del lavado nasal
Dos tinciones se hacian de una muestra de LFN (Lavado de Fluido Nasal): una tinción con eosina y metileno azulan para conteo de porcentaje de eosinófilos y la otra con toluidina azule para la determinación de porcentaje de basófilos. Por lo menos se evaluaron 200 células por tinción y se hizo un conteo diferencial.

La Proteína Cationica de Eosinofilo (PCE) y Triptasa de Célula Mastocito (TCM) en el lavado nasal
Las concentraciones de PCE y TCM en LFN eran medidas usando UniCap el sistema de Farmacia (Diagnósticos de Pharmacia AB, Suecia). Se ensayaron las muestras según las instrucciones del fabricante.
Las concentraciones perceptibles mínimas eran: menos de 2 lg/l para PCE y 1 lg/l para TCM.

Conteo de polen de césped
El conteo de polen de césped en el área del estudio durante el período del tratamiento, fue realizado por la estación de aerobiología local, se presenta en la Fig. 2.

Análisis estadístico
Los valores utilizados para el análisis estadístico fueron los puntajes diarios para cada síntoma, que fueron contados de los datos obtenidos entre el 15 de mayo y el día de la última visita. Los cambios de la calificación de todos los síntomas durante cada semana adicionalmente y utilizados para el análisis de la dinámica de las manifestaciones clínicas de la RA. La población utilizada para el análisis estadístico de los puntajes de los síntomas involucró sujetos que habían sido aleatoriamente seleccionados a uno de los tratamientos, y completaron todas las visitas de "pre-temporada" y por lo menos una visita "durante la estación". Los conteos celulares y las concentraciones de PCE y TCM en los LFN de la "pre-temporada" fueron comparados con aquéllos en las muestras obtenidas en la visita 7, en la última semana de junio.
Se usaron los métodos no paramétricos para la evaluación estadística. La comparación de todos los cuatro protocolos del pre-tratamiento se hizo con Kruskal-Wallis Anova, las comparaciones entre los grupos eran hechas con el test Mann-Whitney U, y comparaciones dentro de los grupos se hicieron con el test de Wilcoxon para la prueba de pares. Los valores P menores a 0.05 se consideraban significantes. Statistica 5.1 PL para Windows el software (StatSoft Polska, Cracovia, Polonia) fue empleado para los análisis.

Resultados

Pacientes
De 60 pacientes incluidos en el estudio, se aleatorizaron 11 para el Grupo A, 11 grupo B, 19 grupo C, y 19 grupo D. Las edades y la distribución del género de los participantes en los grupos del tratamiento se muestran en la Tabla 1. Doce pacientes no completaron el estudio. Cuatro pacientes reportaron un agravamiento de síntomas y retiraron su consentimiento, se perdieron siete en el seguimiento, y un paciente tomó una droga antihistamínica de mostrador. Ningún efecto adverso se ha informado en cualquier paciente. Las razones para el abandono se muestran en la Tabla 2.
Dos pacientes del grupo A retiraron su consentimiento en la visita 5 debido a la persistencia de síntomas y, por consiguiente, la aparente falta de eficacia del tratamiento. Esto caso se repitió en un paciente de B y uno de grupo D, quién rechazó continuar con la participación entre las visitas 6 y 7. El paciente del grupo C que tomó antihistamínico de mostrador entre las visitas 5 y 6 se excluyó del estudio debido a la violación de protocolo. Sin embargo, debe mencionarse que esta violación protocolar ocurrió como resultado de los síntomas agravados. De los pacientes quiénes fallaron a las visitas fijadas, a tres se les perdió el seguimiento después de la visita 5 (uno del grupo B, uno del grupo C, y uno del grupo D), mientras que cuatro abandonaron en el período de pre-temporada (tres del grupo C y uno del grupo D). De acuerdo a lo que se ha mencionado, los resultados obtenidos de estos pacientes no se incluyeron en el análisis. El número de participantes del estudio a los puntos de tiempo consecutivos se presenta en la Tabla 3.

Síntomas
El pre-tratamiento con la Cetirizina y Montelukast en combinación fue eficaz previniendo la mayoría de síntomas de RA.
Puntajes de los síntomas (± SEM media) se muestran en Fig. 3.
La diferencia más significativa del puntaje de síntomas entre el placebo y el pre-tratamiento del Montelukast/Cetirizina se observó en el estornudo (2.20± 0.30 contra 0.92 ± 0.15, P = 0.0005), comezón ocular (2.01 ± 0.40 contra 0.54 ± 0.16, P = 0.0007), comezón nasal (1.63 ± 0.35 contra 0.53 ± 0.13, P = 0.005), y rinorrea (1.72 ± 0.39 contra 0.41 ± 0.11, P = 0.0093). El efecto profiláctico concomitante de Montelukast y Cetirizina también era significante para la congestión nasal (1.83 ± 0.33 contra 0.93 ± 0.20, P = 0.02). La combinación del Montelukast y la Cetirizina era más eficaz que la Cetirizina sola en: comezón ocular (0.54 ± 0.16 contra 1.16 ± 0.19, P =0.0097), rinorrea (0.41 ± 0.11 contra 0.91 ± 0.19, P = 0.03), y comezón nasal (0.53 ± 0.13 contra 1.02 ± 0.19, P = 0.04). Ninguno de los protocolos del pre-tratamiento tenía el efecto profiláctico en la intensidad de la lacrimación. Un análisis semanal de los puntajes en resumen de todos los síntomas de RA se muestran en la Fig. 4.
Esto reveló que el pre-tratamiento con Montelukast y Cetirizina iniciado 6 semanas antes de que la exposición del alergeno natural contribuyera al retraso de la aparición de síntomas de RA estacionales. Al principio de la estación de polen de césped, el puntaje de síntomas en los pacientes pre-tratados con Montelukast/Cetirizina eran significativamente más bajos que en cualquier otro grupo. En dos puntos adicionales de tiempo (semanas 7 y 10), los pacientes que recibieron Cetirizina y Montelukast antes de su exposición al alergeno padecieron significativamente de menos síntomas que aquéllos en quienes el tratamiento se empezó en el primer día de la estación de polen. Más aún, en los períodos restantes de la estación de polen, el puntaje de los síntomas en los pacientes pre-tratados con Montelukast/Cetirizina eran todavía bajos, aunque no significativamente, que en los pacientes de los otros tres grupos.

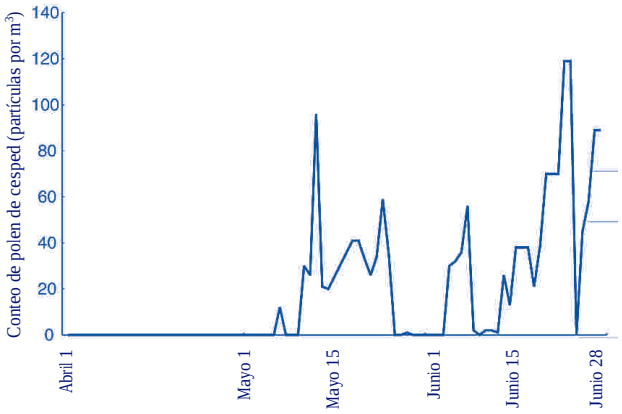

Figura 2. Control del polen de césped en el área de estudio, durante el período del tratamiento

Resultados celulares
El porcentaje de conteo de eosinofilos de LFN realizadas antes de y durante la estación de polen se presenta en Fig. 5A.
En los pacientes tratados con Cetirizina sola y Cetirizina más el Montelukast, la media del conteo de eosinófilos durante la estación no era significativamente mayor que en la pre-estación o pre-temporada.
Es más, los pacientes que empezaron la combinación del Montelukast más Cetirizina 6 semanas antes de la estación de polen de césped tenían significativamente más bajo conteo de eosinófilos en LFN que los pacientes en quienes el tal tratamiento fue aplicado al principio del período de exposición al alergeno (1.75 ± 0.45 contra 24.67 ± 5.78; P = 0.0006, Mann-Whitney U test). En las muestras de pre-temporada y muestras durante la temporada, no existía ninguna diferencia significativa en el conteo de basófilos entre los grupos del tratamiento. El porcentaje de basofilos durante la estación no era significativamente más alto en ningún grupo tampoco. (Fig. 5B).

Proteína Catiónica de Eosinófilo
En todos los grupos, los niveles de PCE fueron elevados durante la estación de polen (Fig. 5C). El nivel de PCE medio durante la estación no era significativamente más alto que el nivel de la pre-estación o pre- temporada en los pacientes que recibieron el pre-tratamiento combinado Montelukast/Cetirizina (0.59 ± 0.39 contra 2.79 ± 0.75 lg/l, P> 0.05). Los niveles de PCE durante la temporada en pacientes pre-tratados con el Montelukast más la Cetirizina eran significativamente más bajos que en los pacientes que reciben el doble placebo antes del la estación de polen (2.79 ± 0.75 contra 21.63 ± 10.07 lg/l; P = 0.04, Mann-Whitney U test).

Triptasa Celular del Mastocito
Ninguna diferencia significativa entre los grupos se encontró en los niveles de TCM ya sea antes o durante la estación del polen de césped. De la misma forma, una comparación dentro de los grupos mostró que los niveles de TCM durante la temporada no se elevaban significativamente en ningún grupo, aunque eran superiores a los de la pre-temporada (los datos no se muestran).

Discusión
En este estudio, hemos aplicado una combinación de antihistamina y agentes antileucotrienos en la profilaxis de síntomas de alergia nasales y oculares.

Hipotetizamos que el pre-tratamiento con la antihistamina y antileucotrieno en combinación llevaría un efecto inhibitorio en la inflamación alérgica en la mucosa nasal.
Los pacientes en quienes se combinó Montelukast y Cetirizina en el pre-tratamiento 6 semanas antes, sufrieron significativamente menos estornudos, comezón ocular y nasal, congestión nasal, y rinorrea, que aquéllos en quienes el tratamiento se empezó al principio del la estación de polen.
Tiene que ser señalado, sin embargo, que en los pacientes del último grupo (es decir el grupo A) la media del puntaje de síntomas durante la estación de polen de césped, aunque en muchos casos significativamente superior que en los otros grupos, oscilaba alrededor de 2 que indica que los síntomas son notables pero apacibles y no tan molestos. De éstos resultados, no se puede inferir que la combinación de antihistamina y antileucotrieno en RA iniciado de la estación de polen no tiene el efecto, ni que su eficacia es en absoluto satisfactoria. Tal cuadro es el resultado de (i) la gran cantidad de datos (los puntajes registrados diariamente), y (ii) las variaciones considerables inter-sujetos en la respuesta al tratamiento, y (iii) las variaciones en las cuentas de polen durante el período del estudio debido a varios días lluviosos en el área. De hecho, en los días cuando la cuenta de polen era alta
muchos pacientes del grupo A informaron síntomas más pronunciados de alergia que los pacientes en otros tratamientos.
El efecto del tratamiento profiláctico combinado la congestión nasal merece, en nuestra opinión, un interés particular.
Los Leucotrienos contribuyen al aumento de la resistencia nasal (12, 13). Sin embargo, los estudios clínicos hasta aquí realizados no han demostrado claramente que el bloqueo del receptor de leucotrienos sean más eficaces que las antihistaminas en el descongestionamiento nasal (26).
Nuestros resultados destacan que los antileucotrienos son muy eficaces contra la congestión nasal cuando son aplicados concomitantemente con un agente antihistamínico. Más aun, la combinación antihistamínico/leucotrieno al inicio de la estación de polen era significativamente menos eficaz con respecto a la mayoría de los síntomas de RA que el mismo tratamiento iniciado 6 semanas antes. La mejora clínica después de la administración de ambas drogas normalmente es claramente visible dentro de varias horas. Sin embargo, en nuestro estudio, el efecto clínico era más notable en esos pacientes que recibieron la Cetirizina y Montelukast en una base diaria durante 6 semanas antes de la estación de polen. Estos resultados proporcionan una nueva visión en los mecanismos de acción de las dos clases de drogas. Su efecto acumulativo parece aumentar con el transcurso del período de tratamiento. Interesantemente, este fenómeno no se observa cuando Cetirizina o Montelukast se administran exclusivamente durante el mismo tiempo.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

	M/F	Años, cambios± SD (edad)
Grupo A (placebo)	8/3	24.15 ± 5.41
Grupo B (MNT)	8/3	25.45 ± 4.30
Grupo C (CET)	15/4	23.68 ± 4.68
Grupo D (MNT + CET)	15/4	25.40 ± 5.34

Abreviaciones : MNT, Montelukast ; CET, Cetirizina

Tabla 2. Razones para el discontinuamiento

	Grupos de tratamiento			
Razones	A	B	C	D
Exacerbación de los síntomas	2	1	0	1
Violación del protocolo	0	0	1	0
Pérdidas de seguimiento	0	1	4	2
Total	2	2	5	3

Tabla 3. Número de pacientes participantes en el estudio

		Período de temporada		
Grupo	Período de pretemporada V_1 - V_4	V_5	V_6	V_7
A	11	11	9	9
B	11	11	10	9
C	19	16	14	14
D	19	18	17	16

Estudios que involucren grupos más grandes de pacientes deben dirigirse a ese problema.
Otro hallazgo importante es que la combinación antihistamínico y leucotrieno, pueden contribuir a retrasar la aparición de los síntomas. Esto era particularmente visible en el periodo inicial de la exposición al alergeno, como se revela por el análisis del puntaje de síntomas semanales en Fig. 4.
El recuento de células inflamatorias en el lavado nasal puede que sea una manera útil de supervisar la inflamación alérgica en las vías aéreas superiores (7, 9, 27). Ambos porcentaje de eosinófilos y actividad de basófilos aumenta significativamente después de la exposición al alergeno natural. Datos limitados están disponibles con respecto a la influencia de tratamiento profiláctico con las antihistamínicos y modificadores del leucotrienos en la infiltración celular en la mucosa nasal y conjuntival.
En el estudio de “fuera de temporada” por Ciprandi et al. (19), sólo el número total de células inflamatorias fue estudiado y se encontró estar disminuido en sujetos que toman terfenadine oral 7 días antes del test de provocación conjuntival por alergeno. En RA los pacientes trataron con cualquier antileucotrieno solo (el zafirlukast 20mg b.i.d.) o en la combinación con el loratadina 3 semanas antes de la estación de polen, Pullerits et al. (16, 28) no observaron ningún efecto inhibitorio de esos tratamientos en la inflamación del local eosinofilica. Hemos observado un efecto inhibitorio del tratamiento de pre-temporada de RA con la Cetirizina sola y Cetirizina más el Montelukast en el influjo de eosinófilos a la mucosa nasal durante la exposición natural al alergeno. Philip et al. (18) observó una significativa disminución en el eosinofilo en sangre periférica en los pacientes tratados durante 2 semanas con el Montelukast solo, sin embargo no en aquéllos tratados con un antihistamínico, loratadina. Wu et al. (29) notó una reducción significante de las cantidades de eosinófilo de BAL después del tratamiento con la Montelukast intravenoso a alta dosis en el modelo murino del asma. En nuestro estudio, el ingreso de eosinófilos a la mucosa era sólo inhibida cuando el Montelukast era aplicado en combinación con agente antihistamínico durante varias semanas antes de la estación de polen. El tratamiento combinado antihistamina/antileucotrieno que era iniciado al principio de la estación de polen era menos eficaz en esa materia. Falta de muestras de LFN de sujetos con RA que no han recibido cualquier tratamiento a lo largo de la estación limita nuestra posibilidad de determinar la influencia del punto de tiempo del ataque de terapia combinada en la migración del eosinófilo a la mucosa. Nosotros podemos, sin embargo, suponer que el la efectividad de terapia del antihistamina/antileucotrieno inhibiendo la inflamación de la mucosa celular depende del tiempo de tratamiento. El ingreso de basófilos en la mucosa nasal sigue a la provocación del alergeno y la exposición natural en los pacientes de RA (30–32). Puede inhibirse con ambos farmacoterapia antihistamina e inmunoterapia específica contra el alergeno (32). También con el zafirlukast, un antileucotrieno se ha encontrado que disminuye el número de basofilos en el lavado bronco alveolar después de la provocación segmentaria del alergeno bronquial (33). En el presente estudio, el porcentaje de basófilos en el LFN durante la estación de polen de césped no se incremento independiente del tratamiento aplicado y duración de la terapia. El bajo número de muestras del lavado y la gran variación entre sujetos pueden explicar la falta de la diferencia en parte.
Sin embargo, Calhoun et al. (33) observó un fenómeno similar mientras investigaba los efectos del zafirlukast en los efectos de alergeno bronquial segmentario. Los antagonistas de receptor de leucotrieno inhiben a los basófilos más fuertemente que a los eosinófilos debido a la expresión del receptor de leucotrieno diferente en la superficie del basofilo.
El rol de los antileucotrienos en la inhibición de diferenciación de células progenitoras de eosinófilos y basófilos también puede ser importante. Estudios más extensos son necesarios para dilucidar el mecanismo de acción de antileucotrienos en el aspecto celular de inflamación.
La PCE y la TCM se consideran marcadores fiables de activación de eosinofilos y células mastocitos, respectivamente. Sus niveles en las secreciones nasales y suero se aumentan después de la exposición del alergeno en sujetos alérgicos (9, 27). La concentración de la PCE en las secreciones nasales se ha informado como una herramienta útil en la supervisión de la inflamación alérgica (9), y su concentración en suero se correlaciona con el puntaje de síntomas clínicos (27). Jacobi et al. (22) informó que un pre-tratamiento de 1-semana con un antihistamínico tópico o sistémico (el intranasal azelastine o Cetirizina oral) redujo los niveles de TCM en LFN. Stelmach et al. (34) informó que siguiendo una terapia de 6 semanas con el antileucotrieno (Montelukast), existía una disminución significativa en niveles de PCE en suero en los niños asmáticos. Hasta la fecha, la actividad profiláctica de los antileucotrienos contra los marcadores de inflamación alérgica permanece incierta.
En nuestro estudio, los niveles de PCE en los lavados nasales durante la estación de polen eran significativamente bajos después de 12 semanas de Montelukast combinado con Cetirizina. Interesantemente, el mismo tratamiento sólo aplicado durante la estación de polen tenía el efecto significativamente menos pronunciado.

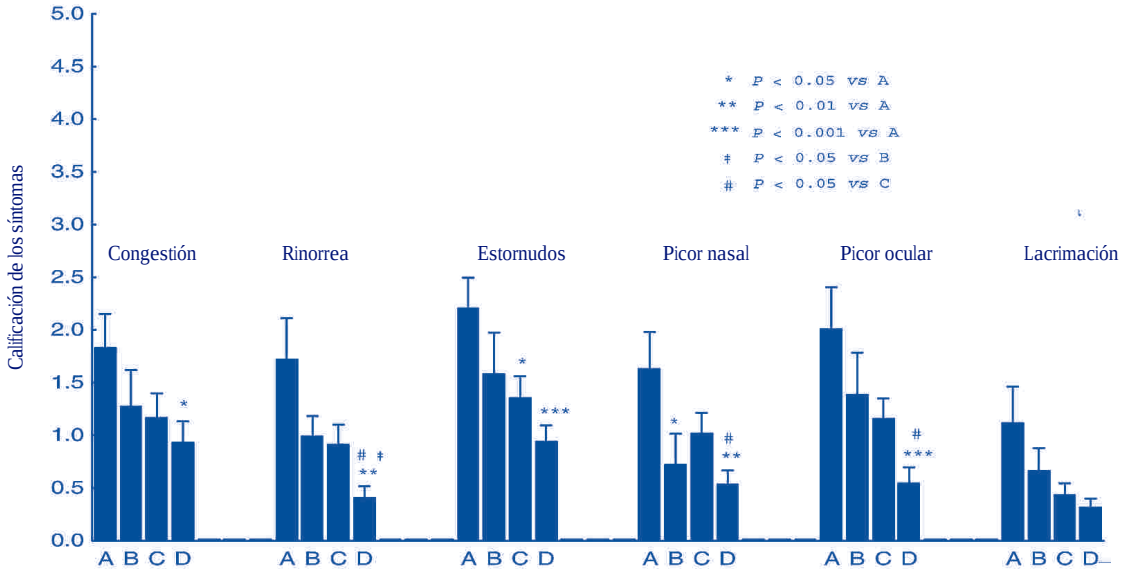

Figura 3. Calificación de los síntomas (Cambios ± SEM) durante la estación de polen de césped en pacientes con un pre-tratamiento durante 6 semanas antes del período de la exposición natural al alérgeno: (A) placebo, (B) montelukast 10 mg/día, (C) Cetirizina 10 mg/día, y (D) montelukast 10 mg/día y cetirizina 10 mg/día.

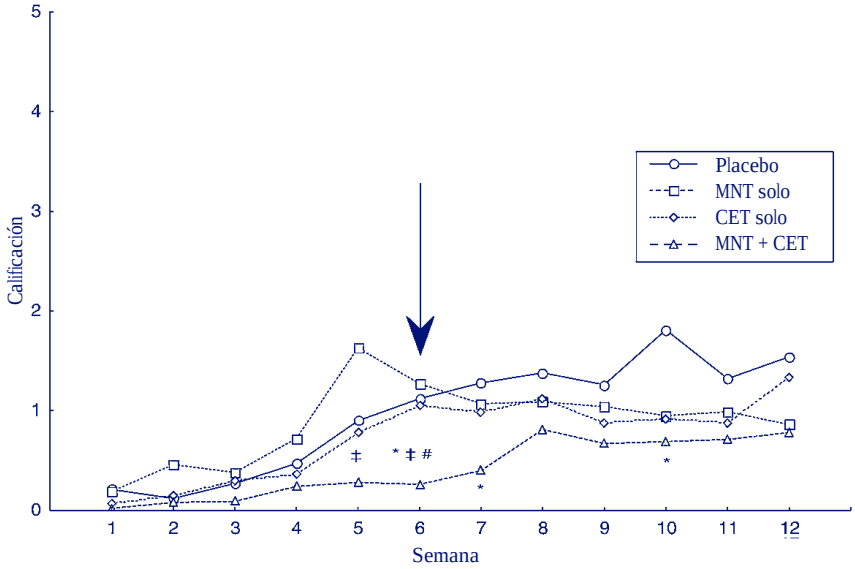

Figura 4. Calificación de los síntomas durante el período del estudio. El comienzo de la temporada del polen de césped está marcado con una flecha. Los puntos de tiempo donde la calificación de los síntomas en MNT más el grupo de CET fue significativamente más bajo: *P<0,05 comparado con placebo: ‡ P < 0,05 comparado con MNT solamente; # P < 0,05 comparado con cetirizina solamente. MNT, montelukast 10 mg/día; CET, cetirizina 10 mg/día.

Esta observación apoya aún más nuestra hipótesis de que el tratamiento del antileucotrieno y un antihistamínico en RA es más eficaz cuando es aplicado durante un período más largo antes de a la exposición del alergeno. De nuestro conocimiento, este es el primer estudio que investiga la posibilidad de emplear un antileucotrieno en el tratamiento profiláctico de RA. Un pre-tratamiento combinado de Montelukast con Cetirizina mejoró el curso de la RA durante la temporada de polen de césped, en comparación con el tratamiento iniciado al inicio de la temporada y la exposición natural al alergeno.

Una mejoría clínica no era visible con cualquiera de las drogas solas. Los datos obtenidos de los marcadores inflamatorios seleccionados sugieren que el tratamiento profiláctico de ambas drogas inhibe la migración de eosinofilos a la mucosa nasal durante la exposición natural al alergeno.

Nuestros resultados apuntan a la necesidad de realizar más mecanismos de investigación de efectos aditivos preventivos de los agentes antihistamínicos y antileucotrienos.

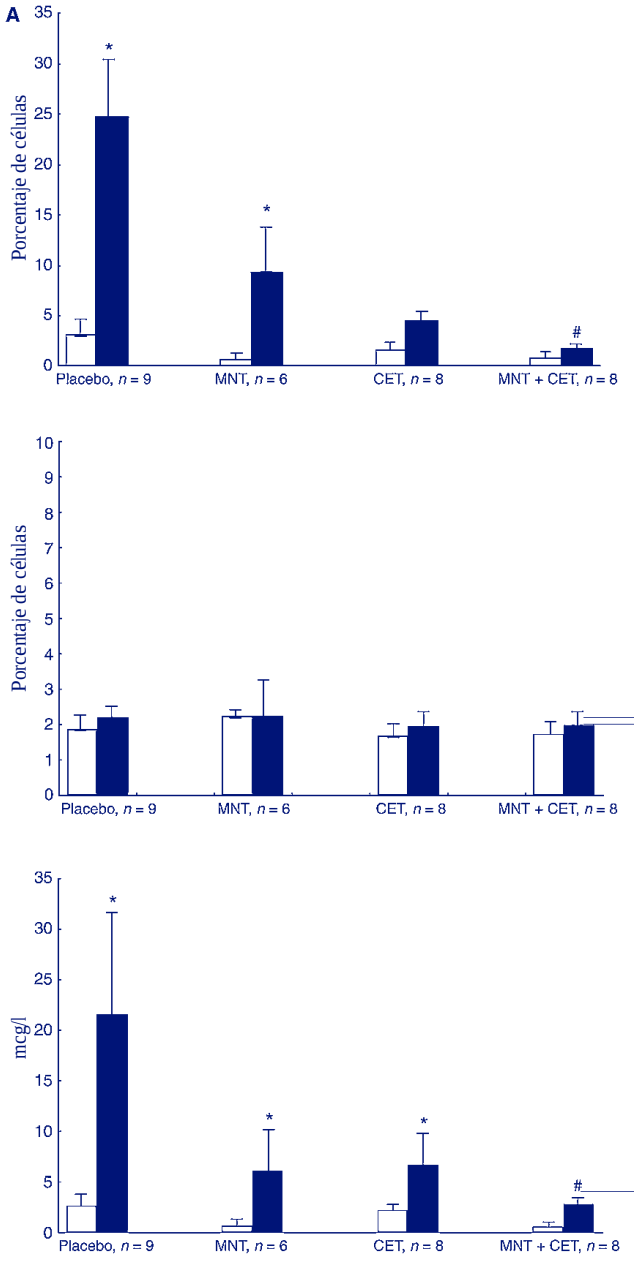

Figura 5. Cambio porcentual de eosinófilos (panel A), basófilos (panel B) y niveles de ECP (panel C) en las muestras NLF obtenidas anteriormente (barras punteadas) y durante la temporada de polen de cesped (barras cerradas), MNT, montelukast 10 mg/día; CET, cetirizina 10 mg/día.*P < 0,05 comparado con el nivel de pre-estación. *P < 0,05 comparado con el valor de temporada en el grupo placebo.

Referencias

1. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, Barkans JR, Moqbel R, Schwartz LB, et al. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. J Allergy Clin Immunol 1992;89:877–883.
2. Juliusson S, Pipkorn U, Karlsson G, Enerback L. Mast cells and eosinophils in the allergic mucosal response to allergen challenge: changes in distribution and signs of activation in relation to symptoms. J Allergy Clin Immunol 1992;90:898–909.
3. Hakansson L, Rak S, Dahl R, Venge P. The formation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during a pollen season and after allergen challenge. J Allergy Clin Immunol 1989;83:933–939.
4. Fokkens WJ, Broekhuis-Fluitsma DM, Rijntjes E, Vroom TM, Hoefsmit EC. Langerhans cells in nasal mucosa of patients with grass pollen allergy. Immunobiology 1991;182:135–142.
5. Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A, Adkinson NF, Meyers DA, Norman PS, et al. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. Am Rev Respir Dis 1983;128: 597–602.
6. Wang D, Clement P, Smitz J, De Waele M, Derde M-P. Correlations between complaints, inflammatory cells and mediator concentrations in nasal secretions after nasal allergen challenge and during natural allergen exposure. Int Arch Allergy Immunol 1995;106:278–285.
7. Knani J, Campbell A, Enander I, Peterson CGB, Michel F-B, Bousquet J. Indirect evidence of nasal inflammation assessed by titration of inflammatory mediators and enumeration of cells in nasal secretions of patients with chronic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1992;90:880–889.
8. Wilson SJ, Lau L, Howarth PH. Inflammatory mediators in naturally occurring rhinitis. Clin Exp Allergy 1998;28:220–227.
9. Wang D, Clement P, Smitz J, De Waele M, Derde M-P. Monitoring nasal allergic inflammation by measuring the concentration of eosinophil cationic protein and eosinophils in nasal secretions. Allergy 1995;50:147–151.
10. Sim TC, Grant JA, Hilsmeier KA, Fukuda Y, Alam R. Proinflammatoty cytokines in nasal secretions of allergic subjects after allergen challenge. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:339–344.
11. Mygind N, Secher C, Kirkegaard J. Role of histamine and antihistamines in the nose. Eur J Respir Dis 1983;64:16–20.
12. Howarth PH. Mediators of nasal blockage in allergic rhinitis. Allergy 1997;52:12–18.
13. Bisgaard H, Olsson P, Bende M. Effect of leukotriene D4 on nasal mucosal blood flow, nasal airway resistance and nasal secretion in humans. Clin Allergy 1986;16:289–297.
14. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Bachert C, Canonica GW, Demoly P, Durham SR, et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. Allergy 2003;58:192–197.
15. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebocontrolled clinical trial. J Allergy Clin Immunol 2000;105:917–922.
16. Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lo¨tvall J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2002;109:949–955.
17. Nayak AS, Philip G, Lu S, Malice MP, Reiss TF, Montelukast Fall Rhinitis Investigator Group.Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88:592–600.
18. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC Jr, Weinstein SF, Laforce CF, Ratner PH, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. Clin Exp Allergy 2003;32:1020–1028.
19. Ciprandi G, Buscaglia S, Iudice A, Canonica GW. Protective effects of different doses of terfenadine on the conjunctival provocation test. Allergy 1992;47:309–312.
20. Stern MA, Darnell R, Tudor D. Can an antihistamine delay appearance of hay fever symptoms when given prior to pollen season? Allergy 1997;52:440–444. Montelukast plus cetirizine in allergic rhinitis 287
21. Juniper EF, Kline PA, Hargreave FE, Dolovich J. Comparison of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray, astemizole, and the combination in the prophylactic treatment of ragweed pollen-induced rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 1989;83:627–633.
22. Jacobi HH, Skov PS, Poulsen LK, Malling H-J, Mygind N. Histamine and tryptase in nasal lavage fluid after allergen challenge: effect of 1 week pretreatment with intranasal azelastine or systemic cetirizine. J Allergy Clin Immunol 1999;103:768–772.
23. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N and the Workshop Expert Panel. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7–10 December 1999, Geneva, Switzerland. Allergy 2002;57:841–855.
24. Demoly P, Allaert F-A, Lecasble M, Bousquet J. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). Allergy 2003;58:672–675.
25. Greiff L, Pipkorn U, Alkner U, Persson CGA. The _nasal pool_ device applies controlled concentrations of solutes on human nasal airway mucosa and samples its surface exsudations/secretions. Clin Exp Allergy 1990;20:253–259.
26. Nathan RA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: a critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:182–190.
27. Winther L, Moseholm L, Reimert CM, Stahl Skov P, KÆrgaard Poulsen L. Basophil histamine release, IgE, eosinophil counts, ECP, and EPX are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis. Allergy 1999;54:436–445.
28. Pullerits T, Praks L, Skoogh B-E, Ani R, Lo¨tvall J. Randomized placebocontrolled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1814–1818.
29. Wu AY, Chik SC, Chan AW, Li Z, Tsang KW, Li W. Anti-inflammatory effects of high-dose montelukast in an animal model of acute asthma. Clin Exp Allergy 2003;33:359–366.
30. Kleinjan A, McEuen AR, Dijkstra MD, Buckley MG, Walls AF, Fokkens WJ. Basophil and eosinophil accumulation and mast cell degranulation in the nasal mucosa of patients with hay fever after local allergen provocation. J Allergy Clin Immunol 2000;106:677–686.
31. Braunstahl G-J, Overbeek SE, Fokkens WJ, Kleinjan A, McEuen AR, Walls AF, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:858–865.
32. Wilson DR, Irani A-MA, Walker SM, Jacobson MR, Mackay IS, Schwartz LB, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in basophils and eosinophils in the nasal epithelium. Clin Exp Allergy 2001;31:1705–1713.
33. Calhoun WJ, Lavins BJ, Minkwitz MC, Evans R, Gleich GJ, Cohn J. Effect of zafirlukast (Accolate) on cellular mediators of inflammation. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1381–1389.
34. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with montelukast on bronchial hyperresponsiveness and serum eosinophilic cationic protein (ECP), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R), IL-4, and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;109:257–263.
35. Castells M, Schwartz LB. Tryptase levels in nasal-lavage fluid as an indicator of the immediate allergic response. J Allergy Clin Immunol 1988;82:348–355. Kurowski et al. 288

Montelek MR

Montelukast sódico 10 mg / 5 mg

Máxima sencillez posológica

- **Alta eficacia terapéutica en el tratamiento de la rinitis alérgica en combinación con Cetirizina.**
- **Su forma de administración oral permite mejorar el cumplimiento y la eficacia del tratamiento.**
- **Ideal para pacientes con bajo cumplimiento del tratamiento con corticosteroides inhalados.**
- **Bien tolerado al contar con mínimos efectos secundarios.**
- **Efecto y alivio desde la primera toma.**

Antiasmático

Descripción.
MONTELEK® (Montelukast) es un antagonista selectivo activo por vía oral del receptor de leucotrieno que inhibe específicamente al receptor cisteinil leucotrieno CysLT1.

Indicaciones.
MONTELEK® está indicado en pacientes adultos y pediátricos de 6 años de edad o mayores para la profilaxis y tratamiento crónico del asma, incluyendo la prevención de los síntomas durante el día y la noche, también para el tratamiento de pacientes asmáticos sensibles a la aspirina y para la prevención de la broncoconstricción inducida por ejercicio.

MONTELEK® está indicado en adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica estacional.

Dosificación.
MONTELEK® debe tomarse una vez al día. Para el asma, la dosificación debe tomarse por la noche. Para la rinitis alérgica estacional, el tiempo de la administración se puede individualizar para acomodarse a las necesidades del paciente. Los pacientes que tienen, tanto asma como rinitis alérgica estacional, deben ingerir solamente un comprimido diario en la noche. Mayores de 15 años de edad y adultos, con asma y/o rinitis alérgica estacional: la dosificación es de un comprimido recubierto de 10 mg diario. Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad con asma y/o rinitis alérgica estacional, la dosificación es de un comprimido masticable de 5 mg diario.

Recomendaciones generales: el efecto terapéutico de MONTELEK® sobre los parámetros del control de asma ocurre en término de un día. MONTELEK® comprimidos recubiertos y comprimidos masticables pueden tomarse con o sin alimentos. Se les debería recomendar a los pacientes que sigan tomando MONTELEK® mientras su asma está controlada, así como durante los períodos de agravamiento del asma. Ningún ajuste de dosificación es necesario para los pacientes pediátricos, para los pacientes de edad avanzada, para pacientes con insuficiencia renal o deficiencia hepática leve a moderada, o para pacientes de cualquier sexo.

Terapia con MONTELEK® en relación a otros tratamientos para el asma: MONTELEK® puede agregarse al régimen de tratamiento de los pacientes que no se controlan adecuadamente sólo con el broncodilatador. Cuando una respuesta clínica es evidente (generalmente después de la primera dosis), la terapia broncodilatadora del paciente puede reducirse según sea tolerado.
Corticosteroides inhalados: el tratamiento con MONTELEK® les proporciona beneficio clínico adicional a los pacientes tratados con corticosteroides inhalados. Una reducción de la dosis del corticosteroide puede hacerse según sea tolerado. Estas reducciones deben ser realizadas gradualmente con supervisión médica.

En algunos pacientes, la dosis de los corticosteroides inhalados puede disminuirse completamente. MONTELEK® no debe sustituirse bruscamente por corticosteroides inhalados.

Contraindicaciones.
Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.
Efectos colaterales.
MONTELEK® ha sido bien tolerado generalmente. Los efectos colaterales, que fueron leves, por lo general no requirieron interrupción de la terapia. La incidencia global de MONTELEK® fue comparable al placebo.
Experiencia post mercadeo: los siguientes efectos colaterales fueron reportados: reacciones de hipersensibilidad; sueños anormales, somnolencia, irritabilidad, inquietud, insomnio, y muy raramente: convulsiones; náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea y mialgia.

Precauciones.
Los comprimidos orales de MONTELEK® no deben emplearse para tratar los ataques de asma agudo. A los pacientes se les debe recomendar tener disponible medicamentos de rescate apropiados. Mientras la dosis del corticosteroide inhalado concomitante puede reducirse gradualmente bajo supervisión médica, MONTELEK® no debe sustituirse bruscamente por los corticosteroides inhalados u orales.

Embarazo: MONTELEK® no se ha estudiado en las mujeres embarazadas. MONTELEK® debe emplearse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Madres en período de lactancia: no se sabe si MONTELEK® se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, debe ejercerse cuidado cuando se da MONTELEK® a una madre en período de lactancia.
Uso pediátrico: MONTELEK® se ha estudiado en pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad (ver Dosificación). La seguridad y eficacia en los pacientes pediátricos menores de 2 años de edad no se ha estudiado.

Interacciones.
MONTELEK® puede ser administrado con otras terapias habitualmente empleadas en la profilaxis y el tratamiento crónico del asma y en el tratamiento de la rinitis alérgica. En los estudios de interacciones medicamentosas, la dosis clínica recomendada de montelukast no ejerció efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales (estradiol etinil/noretindrona 35/1), terfenadina, digoxina y warfarina.

Sobredosificación.
Ninguna información específica está disponible en el tratamiento de la sobredosis con MONTELEK®. En los estudios de asma crónica, MONTELEK® ha sido administrado en dosis de hasta 200 mg/día a pacientes adultos durante 22 semanas y en los estudios a corto plazo, hasta 200 mg/día a pacientes durante aproximadamente una semana sin experiencias adversas clínicamente importantes. Los hallazgos clínicos y de laboratorio observados fueron consistentes con el perfil de seguridad en adultos y en pacientes pediátricos mayores de 2 años.

Presentación.
MONTELEK® 5 mg, disponible en caja blister por 7 comprimidos masticables.
MONTELEK® 10 mg, disponible en caja blister por 7 comprimidos recubiertos.

SAE S.A.
PHARMACEUTICAL COMPANY
SOUTH AMERICAN EXPRESS S.A.