



RINITIS ALÉRGICA: TRATAMIENTO CON MONTELUKAST SÓLO O EN
COMBINACIÓN CON ANTIHISTAMÍNICOS ORALES. REVISIÓN
SISTEMÁTICA

LUIS GUILLERMO JIMÉNEZ VILLA
SANDRA MARCELA CASTELLANOS MATEUS
KARLA JIMENA ORTIZ LOZANO

ASESORES
CARLOS FEDERICO MOLINA
YOLANDA TORRES DE GALVIS

UNIVERSIDAD CES-UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ, COLOMBIA
2016



RINITIS ALÉRGICA: TRATAMIENTO CON MONTELUKAST SÓLO O EN
COMBINACIÓN CON ANTIHISTAMÍNICOS ORALES. REVISIÓN
SISTEMÁTICA

LUIS GUILLERMO JIMÉNEZ VILLA
SANDRA MARCELA CASTELLANOS MATEUS
KARLA JIMENA ORTIZ LOZANO

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE:
MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA

UNIVERSIDAD CES-UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ, COLOMBIA
2016

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; sólo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo, en aras de la verdad, y la justicia”

AGRADECIMIENTOS

Hay múltiples personas a las que queremos agradecer:

- En primera instancia, agradecemos a nuestras parejas, familias y amigos por el cariño y apoyo moral que siempre hemos recibido de ustedes y con el cual hemos logrado culminar esta maestría
- A nuestros compañeros de maestría por estar con nosotros en este camino, sobre todo a Tatiana Rojas, Milena Monsalve y Marcia Chavarriaga.
- A nuestro tutor de tesis, el Dr. Carlos Federico Molina por la transmisión de sus conocimientos en revisiones sistemáticas de literatura y meta-análisis, su acompañamiento y guía en la escritura del protocolo, todos los pasos de la revisión, resultados, conclusiones entre muchas otras cosas; y su total disposición con nosotros.
- A la Dra. Yolanda Torres por su abnegada dedicación y apoyo durante todo el proceso de la maestría.
- A la Dra. María Alejandra Agudelo Martínez por su guía hacia la organización de la tesis.
- A nuestros profesores CES y Universidad del Rosario por todo lo aprendido, apoyo y acompañamiento en esta maestría.
- A nuestra directora de maestría Ángela Espinosa por estar pendiente de todo nuestro proceso y todos los pormenores administrativos que debe realizar y revisar.
- A la Universidad CES y Universidad del Rosario.

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| LISTA DE FIGURAS | IX |
| LISTA DE TABLAS | IX |
| RESUMEN | 11 |
| ABSTRACT | 12 |
| 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA | 13 |
| 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 13 |
| 1.2 JUSTIFICACIÓN..... | 16 |
| 1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 16 |
| 2. MARCO TEÓRICO | 17 |
| 2.1 DEFINICIÓN | 17 |
| 2.2 EPIDEMIOLOGÍA | 18 |
| 2.3 FISIOPATOLOGÍA..... | 20 |
| 2.4 DIAGNÓSTICO | 21 |
| 2.4.1 Diagnósticos relacionados con rinitis no alérgica | 22 |
| 2.5 USO DE ANTILEUCOTRIENOS Y ANTIHISTAMÍNICOS | 24 |
| 2.5.1 Uso de antileucotrienos..... | 24 |
| 2.5.2 Uso de Antihistamínicos..... | 26 |
| 2.6 TERAPIA COMBINADA ANTIHISTAMÍNICO Y ANTILEUCOTRIENOS.. | 27 |
| 3. OBJETIVOS | 29 |
| 3.1 OBJETIVO GENERAL..... | 29 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 29 |
| 4. METODOLOGÍA | 30 |
| 4.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN | 30 |
| 4.2 HIPOTESIS | 30 |
| 4.3 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO..... | 30 |
| 4.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO..... | 31 |
| 4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN | 32 |
| 4.5.1 Criterios de inclusión | 32 |
| 4.5.2 Criterios de exclusión | 32 |
| 4.6 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN | 32 |
| 4.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS | 33 |
| 4.7.1 Selección de los estudios..... | 33 |
| 4.7.2 Extracción de los datos | 33 |
| 4.7.3 Evaluación de la calidad | 34 |
| 4.8 Técnicas de procesamiento y análisis de los datos | 34 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4.9 | Consideraciones éticas | 35 |
| 5. | RESULTADOS..... | 36 |
| 5.1 | SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS..... | 36 |
| 5.2 | CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS | 38 |
| 5.3 | EVALUACION DE RIESGO DE SESGO..... | 52 |
| 5.4 | METAANÁLISIS..... | 55 |
| 5.5 | SEGURIDAD..... | 56 |
| 6. | DISCUSIÓN..... | 57 |
| 7. | CONCLUSIONES..... | 60 |
| | BIBLIOGRAFÍA | 61 |

LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

Abreviaturas

| Abreviatura | Término |
|---------------|--|
| <i>RA</i> | Rinitis alérgica |
| <i>Ig-E</i> | Inmunoglobulina E |
| <i>ARIA</i> | Allergic rhinitis and its impact on asthma |
| <i>AINES</i> | Antiinflamatorios no esteroideos |
| <i>LTA4</i> | Leucotrieno A4 |
| <i>LTB4</i> | Leucotrieno B4 |
| <i>LTC4</i> | Leucotrieno C4 |
| <i>LTD4</i> | Leucotrieno D4 |
| <i>CysLT</i> | Cisteinil leucotrieno |
| <i>CysLT1</i> | Receptor 1 de Cisteinil leucotrieno |
| <i>CysLT2</i> | Receptor 2 de Cisteinil leucotrieno |
| <i>H1-H4</i> | Receptores histaminérgicos 1 al 4 |
| <i>TNSS</i> | Total Nasal Symptom Score |
| <i>TSS</i> | Total Symptom Score |
| <i>MLK</i> | Montelukast |
| <i>LCZ</i> | Levocetirizina |
| <i>CTZ</i> | Cetirizina |
| <i>LTD</i> | Loratadina |
| <i>DLT</i> | Desloratadina |
| <i>PE</i> | Pseudoefedrina |
| <i>OA</i> | Oral antihistaminic |
| <i>AR</i> | Allergic rhinitis |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Criterios de búsqueda. | 31 |
| Figura 2. Identificación y selección de los estudios. | 37 |
| Figura 3. Evaluación de riesgo de sesgo de todos los estudios, evaluados por los investigadores por medio del riesgo de sesgo por dominios de Cochrane. | 54 |
| Figura 4. Funnel Plot. Evaluación sesgo de publicación | 55 |
| Figura 5. Metaanálisis terapia combinada vs. monoterapia | 55 |

LISTA DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Características de los estudios incluidos. | 38 |
| Tabla 2. Puntajes TNSS de los 9 estudios seleccionados | 50 |
| Tabla 3. Evaluación de riesgo de sesgo por la escala de Jadad. | 53 |

RESUMEN

Antecedentes: La rinitis alérgica es una enfermedad secundaria a la exposición a alérgenos con una inflamación de las mucosas nasales mediadas por la Ig-E, tiene síntomas como estornudos, obstrucción nasal, prurito nasal y descarga nasal. Los tratamientos de primera línea son los antihistamínicos orales y Montelukast los cuales se dan como monoterapia, existe la combinación de los dos tratamientos en el mercado, sin embargo se duda de su eficacia combinada para tratar los síntomas nasales.

Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de Montelukast con Antihistamínicos orales en el tratamiento de Rinitis Alérgica.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de los estudios clínicos que evaluaron la eficacia de los antihistamínicos orales y Montelukast tanto en monoterapia como en terapia combinada.

Resultados: De 795 artículos publicados hasta febrero 2016 identificados en las bases de datos electrónicas y literatura gris, se seleccionaron por consenso nueve estudios. Los estudios mostraron una reducción significativa del TNSS de -2,61 (-3.32 a -1,90) de la terapia combinada de Montelukast más antihistamínicos orales en comparación con la monoterapia de cada uno de ellos. Los estudios reportaron que la seguridad de la terapia combinada de Montelukast más antihistamínicos orales no fue diferente a la monoterapia.

Conclusiones: La terapia combinada de Montelukast con antihistamínico redujo el puntaje de TNSS en -2,61 (-3.32 a -1,90) por lo que es eficaz y seguro en pacientes con rinitis alérgica.

Palabras clave: Antileucotrienos, antagonistas de histamina, metaanálisis, Loratadina, Desloratadina, Cetirizina, Levocetirizina.

ABSTRACT

Background: Allergic rhinitis is a secondary disease due to exposure to allergens with nasal mucous membrane inflammation mediated by the Ig-E response, with symptoms like sneezing, nasal obstruction, nasal itching and nasal discharge. First-line treatments are oral antihistamines and Montelukast which are given as monotherapy, there is the combination of the two treatments in the market, it is however doubted their combined effectiveness to treat Nasal symptoms.

Objective: Determine the efficacy and safety of combined therapy of Montelukast oral antihistamines in the treatment of allergic rhinitis.

Methodology: This is a systematic review meta-analysis of clinical trials that evaluated the efficacy Montelukast plus antihistamines oral combined therapy and both in monotherapy.

Results: 795 articles were published until February 2016 identified in electronic databases and literature grey, was nine studies were selected by consensus. Those studies showed a reduction significant of the Total Nasal Symptom Score of -2.61 (-3.32 to -1.90) of combined Montelukast plus antihistamines oral therapy in comparison with the monotherapy of each one of them. The studies reported that the safety of combined therapy was not different to monotherapy.

Conclusions: The combined therapy with Montelukast plus oral antihistamine showed significant reduction of the Total Nasal Symptom Score of -2.61 (-3.32 to -1.90) compared to monotherapy so is effective and safe in patients with rhinitis allergic.

Key words: antileukotriene, antihistamine antagonist, meta-analysis, loratadine, desloratadine, cetirizine, levocetirizine.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La rinitis alérgica es una afección nasal o desorden sintomático de la nariz donde los síntomas son provocados, secundario a la exposición a alérgenos que desencadena una inflamación de las mucosas nasales mediadas por la Ig-E(1); se caracteriza por síntomas cardinales como estornudos, obstrucción nasal, prurito nasal y descarga nasal. La rinitis alérgica es un problema de salud global que afecta a todos los grupos de edad y todos los grupos étnicos, comprometiendo la vida social, el sueño, el trabajo y el estudio(2).

Ésta enfermedad es muy común en países occidentales y se demuestra una mayor tendencia en países altamente industrializados, en donde se observa un incremento notorio de su prevalencia (3).

La rinitis alérgica puede ser considerada como la enfermedad respiratoria crónica de mayor prevalencia y, aunque no pertenece a las enfermedades severas, se considera un problema de salud pública mundial, dado que afecta la calidad de vida y dificulta el control de otras enfermedades respiratorias como el asma; su prevalencia incrementa con el paso de los años y probablemente está subestimada dado que muchos pacientes no reconocen los síntomas como de enfermedad, por lo que no buscan asistencia profesional(3). Es considerada uno de los problemas de salud más comunes en la práctica general e involucra un proceso inflamatorio crónico de las mucosas nasal y de las vías respiratorias altas(4,5); afecta de manera adversa la vida social, el desempeño escolar y la productividad laboral especialmente en pacientes con enfermedad severa; de igual forma produce pérdida de la productividad, ausentismo escolar y laboral y elevados costos directos asociados al tratamiento (4,6).

Es poca la información relacionada con distribución, etiología, factores de riesgo e historia natural de la enfermedad(3), pero, un estudio reciente ha estimado la prevalencia de rinitis alérgica en Europa en un 21% en población adulta y en niños de 2.2 a 14.6%; de igual forma en Estados Unidos se estima entre un 15-30% basados en diagnósticos médicos y síntomas clínicos autorreportados (7). Para el caso de América Latina, se encuentra que la prevalencia de la enfermedad en Brasil es de 29,6% en adolescentes y 25.7% en escolares, considerándose uno de los países con mayor prevalencia en el mundo. La prevalencia global para América latina se estima en: Argentina (provincia de Córdoba) 16.9%; Brasil 15.8%; Chile 22.2%; Costa Rica 17.7%; México (Cuernavaca) 7.1%; Panamá (David) 11.7%; Paraguay (Asunción) 45.1%; Perú (Lima) 18.7% y Uruguay (Montevideo) 10.6% para un total de la región de 18.5(1). En Colombia, los datos son escasos, solo se cuenta con un estudio realizado en Cali, en menores de 6 años con una prevalencia de punto del 18,1%(8).

Los factores de riesgo asociados de mayor importancia, involucran los siguientes:

- Genética e historia familiar de rinitis alérgica
- Factores de riesgo en etapas tempranas de la vida
 - Fórmulas lácteas tempranas
 - Madre fumadora en el primer año de vida
 - Cifras altas de Ig-E
- Incremento de la edad materna
- Consumo de tabaco durante el embarazo
- Incremento de la duración del periodo de lactancia
- Vivir en áreas urbanas
 - Polución del aire (gases y otras partículas)
 - Ozono
 - Tóxicos aéreos
 - Tóxicos químicos
- Algunas ocupaciones específicas (3).

El principal objetivo del tratamiento farmacológico es promover la prevención efectiva y el alivio de los síntomas de una forma tan segura y efectiva como sea posible. Es indispensable evitar el contacto con los alérgenos, pero en la mayoría de los casos, el tratamiento con medicamentos es obligatorio(3). El manejo con medicamentos se administra por vía oral o intranasal; sin embargo, existen problemas serios con la administración intranasal como:

- No hay una distribución óptima de la dosis del medicamento (20-50% de la dosis administrada no se absorbe)
- Irritación de la mucosa nasal con disminución de la motilidad ciliar
- Frecuentes hemorragias nasales.
- Atrofia del tabique nasal por esteroides
- Menor adherencia(3)

La primera línea de manejo de la rinitis alérgica leve-moderada y grave son los antihistamínicos y los antileucotrienos; únicamente cuando la rinitis persiste o no responde al tratamiento, se combinan estos dos grupos medicamentosos o se combina con corticoides intranasales o cromonas(3).

La presencia de esta enfermedad altamente frecuente requiere para la resolución de la sintomatología, la adherencia de los pacientes al tratamiento suministrado, esto aunado con que los diferentes medicamentos seleccionados para dar respuesta al mismo son variados y de eficacia no determinada como los intranasales. Es por esto que la búsqueda de un tratamiento combinado de antihistamínicos y antileucotrienos podría ser una solución adecuada para obtener una mejor respuesta al tratamiento y un mayor seguimiento de las indicaciones.

La presente revisión sistemática se realiza con el fin de conocer los beneficios que tiene la terapia combinada para el tratamiento de los pacientes con rinitis

alérgica, sin necesidad de recurrir a los esteroides, los cuales presentan efectos secundarios de importancia clínica a corto y largo plazo.

1.2 JUSTIFICACIÓN

Los tratamientos para la rinitis alérgica, incluye los antihistamínicos orales y el Montelukast como primera línea de tratamiento, sin embargo su efecto no perdura en el tiempo o no controlan todos los síntomas nasales. Por lo que no es extraño pensar en una terapia combinada de estos dos medicamentos, la literatura consultada reporta beneficios como un mayor control de los síntomas, un aumento de la calidad de vida y una mayor adherencia al tratamiento, sin embargo no existe un estudio que evalúe que la combinación de los mecanismo de acción de estos medicamentos pueda ser sinérgica incrementando la eficacia de la terapia combinada vs la monoterapia, por lo que se justifica una revisión sistemática con el objetivo de sintetizar la evidencia.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

De acuerdo con lo expuesto en la formulación del problema y la justificación surge la pregunta de investigación, sobre la cual se realizará la revisión sistemática:

¿Cuál es la eficacia del tratamiento combinado de Montelukast con Antihistamínicos en pacientes con diagnóstico de Rinitis Alérgica, comparativamente con la administración de estos medicamentos de forma individual en el alivio de los síntomas?

P Pacientes con rinitis alérgica en la población general.

I Terapia Combinada de Montelukast o antihistamínicos orales

C Monoterapia de Montelukast y antihistamínicos orales

O Síntomas nasales por TNSS

2. MARCO TEÓRICO

La rinitis alérgica es un desorden sintomático de la nariz inducido posterior a una exposición a un alérgeno que desencadena una inflamación de las mucosas nasales mediadas por la Ig-E, se caracteriza por los síntomas cardinales: estornudos, obstrucción nasal, prurito nasal y descarga nasal. La rinitis alérgica es un problema de salud global que afecta todos los grupos de edad y todos los grupos étnicos, comprometiendo la vida social, el sueño, el trabajo y el estudio(3). Los alérgenos más frecuentes que desencadenan RA son pólenes, esporas de mohos (penicilium, cladosporium, alternaria y aspergillus), ácaros (dermatophagoides pteronysinus, dermatophagoides farinae y dermatophagoides microceras), epitelio de animales (pelo, orina y saliva)(9).

2.1 DEFINICIÓN

Según las guías ARIA la RA es “una inflamación de la mucosa nasal, que se encuentra mediada por Ig-E en un proceso que puede ocurrir de manera independiente o concomitantemente con asma; se caracteriza por una sensibilización y expresión de Ig-E seguida de un proceso inflamatorio en dos fases: la fase temprana de respuesta involucra moléculas de Ig-E que conducen a degranulación de los mastocitos, con la consecuente liberación de mediadores preformados como la histamina y la triptasa, o nuevos mediadores sintetizados tales como las prostaglandinas y leucotrienos. La fase tardía está predominantemente asociada a la presencia de eosinófilos, linfocitos, citoquinas y moléculas de adhesión”(10).

Por las anteriores razones se considera que la RA es un trastorno inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por prurito nasal, estornudos, rinorrea acuosa y obstrucción con congestión nasal, mediado por respuestas de hipersensibilidad tempranas y tardías a alérgenos tanto internos como del exterior, los cuales desencadenan una respuesta inmunológica mediada por Ig-E lo que conduce a la

presentación de síntomas crónicos o recurrentes(4,7);

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La rinitis alérgica es uno de los problemas de salud más comunes en la práctica general e involucra un proceso inflamatorio crónico de las mucosas nasal y de las vías respiratorias altas(4,5); afecta de manera adversa la vida social, el desempeño escolar y la productividad laboral especialmente en pacientes con enfermedad severa; de igual forma produce pérdida de la productividad, ausentismo escolar y laboral y elevados costos directos asociados al tratamiento(4,6). La frecuencia de sensibilización a los alérgenos inhalados ha incrementado y es actualmente superior al 40% en muchas poblaciones de Europa y Estados Unidos(6).

Esta enfermedad afecta a más de 400 millones de personas en el mundo, con una mayor prevalencia en las naciones industrializadas. Fue descrita inicialmente en 1819 por Bostock y reportada en detalle cuatro años más tarde; inicialmente fue considerada una enfermedad de las personas adineradas, lo que se mantuvo por casi un siglo; sin embargo este concepto cambió a mediados del siglo XX cuando se cuadruplicaron los diagnósticos de esta enfermedad en atención primaria dado el incremento de las patologías alérgicas por razones no muy bien entendidas(4). Debido a su elevada frecuencia en las poblaciones urbanas, algunos autores la denominan “La enfermedad de la civilización moderna” (7). Las Guías ARIA(3) han logrado sintetizar los datos de la prevalencia obtenidos en diferentes estudios y han determinado que la prevalencia de rinitis estacional es de un 1 – 40% y de 1 a 18% en rinitis perenne, mientras que la rinitis no-alérgica tiene una prevalencia entre el 30 a 70%. La prevalencia de rinitis alérgica en los niños y adolescentes presenta una mayor frecuencia que en los adultos (42% de los niños tienen diagnóstico de rinitis alérgica antes de los 6 años)(3).

Existen pocos datos, y estos son poco coincidentes, respecto a la distribución, etiología, factores de riesgo e historia natural de la rinitis alérgica; sin embargo, estudios recientes han mejorado el conocimiento con respecto a la prevalencia y sus posibles factores de riesgo(3). A través del cuestionario estándar de rinoconjuntivitis para la población adulta (European Community Respiratory Health Survey) se estimó la prevalencia de rinitis alérgica en Europa en un 21% en la población adulta; en los niños, se estimó en un 2.2 a 14.6% en los de 6 a 7 años y de un 4.5 a 45.5% en adolescentes de 13 a 14 años(7). Los resultados de la misma encuesta hecha en Brasil mostraron una prevalencia de 29.6% en adolescentes y de 25.7% en escolares, siendo Brasil uno de los países con mayor prevalencia de rinitis alérgica y asma en el mundo(7).

La prevalencia de rinitis alérgica en Estados Unidos se ha estimado en un 15% con base en los diagnósticos médicos y superior al 30% con base en los síntomas nasales autorreportados por los pacientes, lo que permite estimar una prevalencia en U.S.A. entre el 15 al 30%(6); cerca del 80% de los individuos con diagnóstico de rinitis alérgica desarrollan los síntomas antes de los 20 años de edad(4).

La prevalencia en algunos países de América Latina ha sido determinada en el reporte de Baena y colaboradores respecto a la implementación de las Guías ARIA; gracias a este avance se han podido determinar algunos datos en nuestro medio, los cuales no difieren mucho de los encontrados en Europa o en Estados Unidos. Los principales datos de este análisis respecto a la prevalencia de rinoconjuntivitis en los últimos 10 meses son: Argentina (provincia de Córdoba) 16.9%; Brasil 15.8%; Chile 22.2%; Costa Rica 17.7%; México (Cuernavaca) 7.1%; Panamá (David) 11.7%; Paraguay (Asunción) 45.1%; Perú (Lima) 18.7% y Uruguay (Montevideo) 10.6% para un total de la región de 18.5%(1)

Aunque en Colombia, lamentablemente no es posible conseguir datos reales acerca de la prevalencia de rinitis alérgica en general, Arévalo-Herrera M y colaboradores realizaron un estudio de corte transversal de asma y rinitis alérgica

en preescolares (menores de 6 años) en la ciudad de Cali (Valle del Cauca) con el objetivo de determinar la prevalencia y el comportamiento epidemiológico de las enfermedades alérgicas en preescolares de la ciudad en el que encontraron una prevalencia de RA del 18.1% y de asma del 20.6% en dicha población, con una mayor prevalencia de rinitis alérgica en los niños de estratos altos (29.3% vs 8.1%, $p=0.0002$)(8).

2.3 FISIOPATOLOGÍA

La rinitis alérgica es iniciada por una respuesta inmune hacia los alérgenos inhalados, los pacientes atópicos tienen una predisposición genética a la sensibilización a los alérgenos(11).

Las células dendríticas están estratégicamente localizadas en la mucosa nasal para capturar los alérgenos y presentar los antígenos al sistema inmune, sobre todo a los linfocitos T en los nódulos linfáticos (11).

Las células CD4 secretan citoquinas tipo interleuquinas 4, 5, 10 y 13, generando sensibilización a los alérgenos por medio de la inducción de linfocitos B tipo Ig-E. Las Ig-E son liberadas al torrente sanguíneo y se unen a receptores de alta afinidad de los mastocitos y basófilos, por lo que cuando un alérgeno se deposita en la mucosa nasal de los pacientes sensibilizados, se unen a las Ig-E específicas del alérgeno de los mastocitos generando una liberación rápida de mediadores como la histamina, la cual causa una respuesta nasal pronta como la rinorrea, estornudo y prurito nasal(11).

Además de la histamina, se liberan mediadores como factor de necrosis alfa, leucotrieno D4 y prostaglandina D2 lo que llama a más células inflamatorias como eosinófilos, linfocitos T CD4 y basófilos, las cuales generan la respuesta tardía como el bloqueo nasal(11).

2.4 DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico, se deben tener en cuenta la definición previamente descrita, así como considerar que la rinitis alérgica esta clínicamente definida con dos características fundamentales que son los síntomas y la severidad. Así entonces, se entiende por rinitis alérgica al desorden sintomático de la nariz, inducido por Ig-E mediadora de inflamación posterior a la exposición a un alérgeno en el revestimiento de las membranas de la nariz(3)

De acuerdo a las guías ARIA(3), el diagnóstico está determinado por los síntomas relacionados con rinitis alérgica y la severidad de la misma. Para realizar el diagnóstico de acuerdo a los síntomas se encuentran la rinitis alérgica intermitente o persistente:

- Rinitis alérgica intermitente: los síntomas se presentan de menos de 4 días a la semana o menos de cuatro semanas consecutivas.
- Rinitis alérgica persistente: los síntomas están presentes más de 4 días a la semana o más de 4 semanas consecutivas.

Y según la severidad de la rinitis alérgica, se encuentra que se subdivide en rinitis alérgica leve o moderada/severa:

- Rinitis alérgica leve: aquella en la cual no están presentes alteraciones del sueño, limitación en las actividades diarias, deportes o actividad física, trabajo o escuela; o sea los síntomas están presentes pero no entorpecen la vida.
- Rinitis alérgica moderada/severa: aquella en la cual están presentes uno o más de los siguientes ítems: alteraciones del sueño, limitación en las actividades diarias, deportes o actividad física, trabajo o escuela; es decir, que los síntomas interfieren con la vida diaria.

Sin embargo, esta clasificación en la guía ARIA no es la más adecuada, ya que existen pacientes que pueden presentar rinitis alérgica estacionaria y perennal

(no son mutuamente excluyentes) y no generan un cambio en el tratamiento; es así como según el tiempo de exposición persisten estas dos clasificaciones(3):

- Rinitis alérgica estacional: Es aquella causada por alérgenos del exterior como el polen
- Rinitis alérgica Perenne: es aquella causada por alérgenos de interior como polvo, insectos, ácaros y pelo o piel de animales

2.4.1 Diagnósticos relacionados con rinitis no alérgica

Dentro de las descripciones de los tipos de rinitis, se encuentran otras características para clasificar las rinitis, que no son de tipo alérgico y se citan a continuación.(3)

Rinitis relacionada con el trabajo: esta rinitis es secundaria a irritación de la mucosa por un agente laboral, pero no genera respuesta con Ig-E.

Rinitis inducida por medicamentos: son aquellas reacciones hacia los medicamentos dado una inflamación eosinofílica intensa con una sobre producción de Cistenil leucotrienos y otros prostanooides, ocurre sobretodo 3 horas posteriores a ingesta de AINES o Ácido acetil salicílico. Existe la rinitis medicamentosa la cual se usa para indicar la rinitis secundaria a uso de vasoconstrictores intranasales de manera crónica como por ejemplo la causada por uso de cocaína.

Rinitis Hormonal: Esta es secundaria a los cambios hormonales que ocurren durante el ciclo menstrual, pubertad, embarazo, hipotiroidismo y acromegalia.

Síntomas nasales secundarios a factores físicos y químicos: algunas veces la mucosa nasal es sensible a cambio de factores ambientales o presencia de químicos, los cuales no inducen una respuesta alérgica, pero si síntomas nasales como por ejemplo los causados por cambios de temperatura, aire seco y frio, ejercicio, o químicos presentes como el cloro de las piscinas.

Rinitis del fumador: es aquella causada por el cigarrillo y tabaco que altera el aclaramiento mucociliar generando una inflamación de la mucosa nasal lo que genera síntomas nasales.

Rinitis causada por comidas: Un tipo muy raro de rinitis, es aquella causada sobre todo por anafilaxis causada por comidas o bebidas, también puede ser causada por ejemplo en los alimentos picantes por la presencia de capsaicina la cual estimula los nervios sensitivos causando liberación de taquiquininas y otros neuropeptidos.

Rinitis eosinofílica: es una rinitis no alérgica, persistente, que cursa con eosinofilia sin causa alérgica determinada.

Rinitis del Anciano: es una rinitis que se caracteriza por rinorrea sin obstrucción nasal u otros síntomas.

Reacciones emocionales que pueden causar efectos en la nariz como el sexo o el estrés dado estimulación autonómica.

Rinitis atrófica: Esta es caracterizada por una atrofia de la mucosa nasal y posteriormente del hueso, esto esta atribuido a la infección a *Klebsiella ozaenae*, esto produce obstrucción nasal, hiposmia y un mal olor constante. Otras causas de rinitis atróficas son granulomatosis crónica, cirugías nasales, radiación y trauma.

Rinitis idiopática: o también llamada rinitis vasomotora, es aquella de causa desconocida.

2.5 USO DE ANTILEUCOTRIENOS Y ANTIHISTAMÍNICOS

2.5.1 Uso de antileucotrienos.

Los leucotrienos fueron descritos inicialmente en 1970 como metabolitos del ácido araquidónico, generados de novo desde las membranas celulares por acción de la 5-lipo-oxigenasa que lo convierte en Leucotrieno A₄ el cual a su vez es transformado en Leucotrieno B₄ y Leucotrieno C₄ (LTB₄ – LTC₄)(5).

La vía metabólica del ácido araquidónico conduce a la formación de compuestos denominados “Eicosanoides” los cuales incluyen: prostanoides, hidroxicicosatetraenoicos, lipoxinas y leucotrienos; estos últimos tienen potentes efectos en la rinitis. Los leucotrienos B₄ y C₄ (LTB₄ – LTC₄) son producidos después de dos pasos sucesivos de la misma lipo-oxigenasa; los leucotrienos D₄ y E₄ (LTD₄ – LTE₄) son los metabolitos generados por la g-Glutamiltranspeptidasa y acciones de una dipeptidasa sobre el LTC₄.

El LTD₄ y LTE₄ son conocidos como “Cysteinil-Leucotrienos (CysLT) y son los constituyentes de la sustancia conocida anteriormente como “sustancia de reacción lenta a la anafilaxia”(3) que juega un importante papel en la fisiopatología de la rinitis alérgica y del asma.

Generalmente los leucotrienos son sintetizados por determinadas células (mastocitos, basófilos, eosinófilos, monocitos/macrófagos, células dendríticas y linfocitos T) y liberados posteriormente al medio extracelular; sin embargo, el LTC₄ puede ser sintetizado por cooperación celular entre los neutrófilos y las plaquetas(3,5).

Los CysLT inducen permeabilidad vascular y edema de la mucosa nasal y de los bronquios, así como incremento de la secreción de moco; están involucrados en el reclutamiento de neutrófilos en las vías aéreas; varios estudios han demostrado elevación de los CysLT en el fluido nasal de pacientes alérgicos(5).

Las acciones de los leucotrienos en las células target están mediadas por receptores específicos; los CysLT activan dos tipos de receptores a saber: CysLT-1 y CysLT-2; el primero se encuentra en las vías respiratorias y el segundo no se ha podido localizar en el músculo liso de las vías aéreas humanas.

Los CysLT son mediadores importantes de las reacciones alérgicas nasales y su insuflación experimental desencadena obstrucción; los medicamentos que actúan contra las acciones de estos leucotrienos son de especial importancia para el control y manejo de la rinitis alérgica, los cuales se pueden administrar de manera aislada o en combinación con antihistamínicos H1 ya que estos carecen de acción sobre la obstrucción nasal(3).

Los medicamentos conocidos como antileucotrienos o antagonistas del receptor de leucotrienos actúan a través de dos vías:

- a) Inhibición de la síntesis de leucotrienos mediante el bloqueo de la 5-lipo-oxigenasa (Zileuton).
- b) Bloqueo selectivo de los receptores CysLT-1 en las células target (Montelukast – Zafirlukast – Pranlukast)

En Estados Unidos el único antileucotrieno que ha recibido aprobación para ser usado en rinitis alérgica es el Montelukast.

El Montelukast, es un inhibidor selectivo del receptor CysLT-1(7) que posee rápida absorción oral, casi completa unión a las proteínas, metabolismo hepático y excreción biliar; posee una vida media de 5 horas y su administración es de una sola vez al día. Su uso ha sido autorizado en niños desde un año de edad hasta los ancianos. En combinación con Loratadina y otros antihistamínicos el Montelukast ha demostrado una más rápida resolución de los síntomas de rinoconjuntivitis que cuando estos medicamentos se administran de manera aislada. Es un medicamento bien tolerado; los principales efectos adversos reportados son poco frecuentes y de intensidad leve a moderada, especialmente

cefalea, rash cutáneo, angioedema y artralgias. Se han reportado algunos casos de Síndrome de Churg-Strauss en pacientes asmáticos, aunque esto ha sido atribuido a la suspensión del uso de corticosteroides. En la actualidad se han reportado casos de ideación suicida en pacientes con tratamiento con antileucotrienos por lo que su uso está contraindicado en pacientes con depresión(5).

2.5.2 Uso de Antihistamínicos

La rinitis alérgica, por tener dos fases de presentación conocidas: la fase temprana pocos minutos después del estímulo antigénico y la tardía relacionada con la fase inflamatoria, en donde en ambos casos intervienen mediadores químicos como la histamina, siendo éste el principal mediador responsable de muchos de los síntomas que se desencadenan para el diagnóstico de la rinitis como la rinorrea, estornudos y obstrucción así como el prurito nasal; estos receptores se encuentran clasificados en cuatro grupos (H1-H4), los cuales, gracias a los avances en farmacología molecular se cuentan en la actualidad con los antagonistas de los receptores de H1(7).

Estos antagonistas de los receptores o bloqueadores del efecto alérgico H1(3,7) fueron estudiados por Simons et al.(3) , usando pruebas de piel con histamina y dosis simples de histamina. Cuando los antihistamínicos son administrados oralmente, ejercen sus efectos sobre síntomas no nasales como conjuntivitis alérgica, la cual, a menudo es comorbilidad de rinitis alérgica(5).

La nueva generación de antihistamínicos desarrollados dos décadas atrás con el objetivo de ser más específicos para el receptor H1 tiene como consecuencia la disminución de los síntomas relacionados, con una puntuación de 4 en la escala SAR, lo cual significa una respuesta al tratamiento de buena o excelente en 82% de los niños tratados con Loratadina; en el caso de la Cetirizina, la eficacia y seguridad sugiere que con menores efectos de sedación en los niños, tiene una disminución de los síntomas similar a la comprobada en Loratadina(12).

Entre las ventajas referenciadas de los antihistamínicos se encuentran: la eficacia en la disminución de los síntomas como estornudos, rinorrea y obstrucción nasal, con rápido inicio de acción (alrededor de una hora); este medicamento tiene pocas interacciones medicamentosas y con alcohol. Las desventajas principales son que el tratamiento debe utilizarse de forma regular, solamente a demanda, y un bajo efecto sobre la congestión nasal; adicionalmente presentan un notorio efecto de sedación en algunos pacientes(4).

Los antihistamínicos tienen un rol prominente en el tratamiento propuesto en los algoritmos en las guías de la rinitis alérgica, las cuales recomiendan antihistamínicos en primera línea para el tratamiento de la rinitis (3,5).

2.6 TERAPIA COMBINADA ANTIHISTAMÍNICO Y ANTILEUCOTRIENOS

La histamina y los leucotrienos (CysLT) son los dos mediadores más importantes que están implicados en la patogénesis de la rinitis alérgica.

La histamina está involucrada especialmente en la inducción de rinorrea, estornudos y prurito nasal mientras que los CysLT tienen especial representación en la inducción de bloqueo y congestión nasal.

Se ha demostrado que la inhibición de estos dos mediadores podría proveer beneficios adicionales comparado con la inhibición aislada de alguno de estos mediadores, aunque pocos estudios han sido diseñados para ello; sin embargo, en algunos ensayos recientes, la combinación de Montelukast con levocetirizina, Loratadina o Desloratadina han podido demostrar una más rápida y efectiva respuesta en pacientes con rinitis alérgica que la monoterapia con cualquiera de ellos, tanto en el alivio de los síntomas diurnos como de los nocturnos, así como de los síntomas oculares (5,7).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de Montelukast con Antihistamínicos orales en el tratamiento de Rinitis Alérgica

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la eficacia del tratamiento de la rinitis alérgica con antihistamínicos orales en combinación con Montelukast en el control de los síntomas nasales diurnos y nocturnos (congestión nasal, rinorrea, estornudos y prurito nasal)
- Comparar la eficacia del tratamiento combinado (antihistamínicos orales más Montelukast) contra el tratamiento individual (antihistamínicos orales o Montelukast)
- Reportar la seguridad descrita de los antihistamínicos orales, Montelukast y la combinación de terapias en el manejo de la rinitis alérgica, en los estudios analizados.

4. METODOLOGÍA

4.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Enfoque metodológico cuantitativo, empírico analítico, agregativo debido a que es una comparación de las observaciones para obtener respuesta a las hipótesis planteadas.

4.2 HIPOTESIS

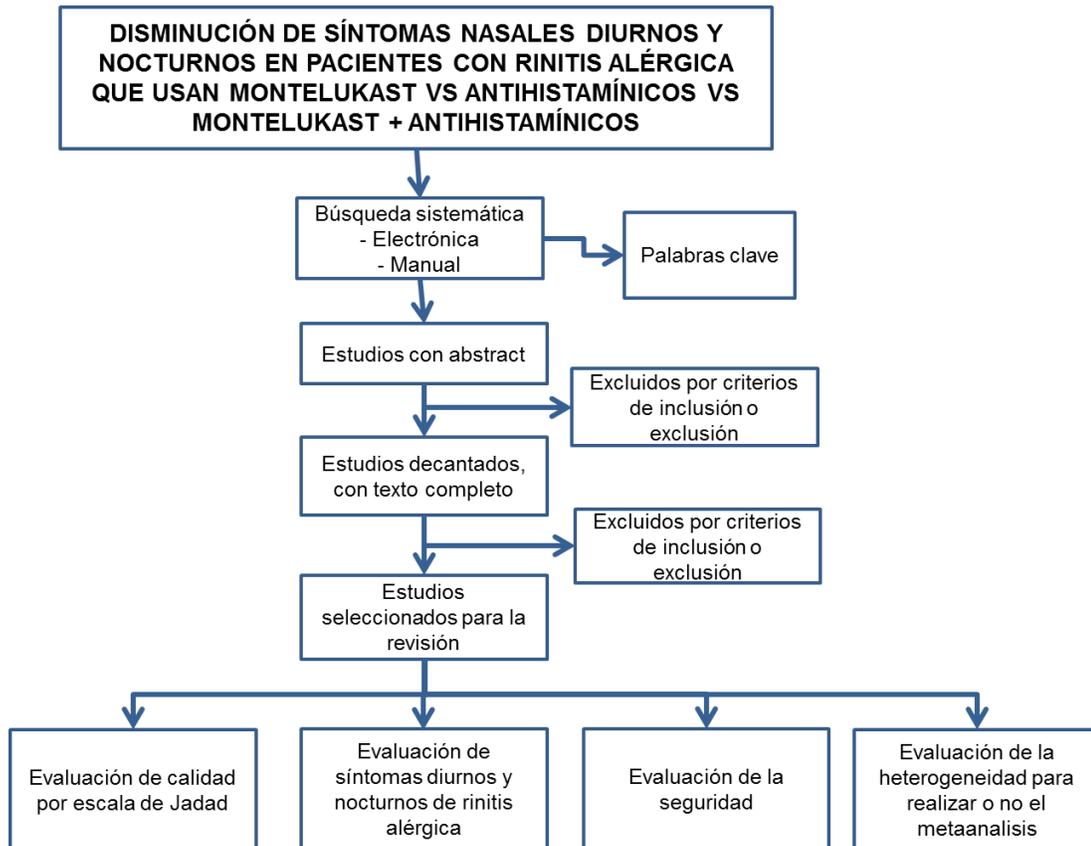
Ho= La eficacia de la terapia combinada de Montelukast y antihistamínicos orales es igual a la eficacia de la monoterapia de Montelukast o antihistamínicos orales

Ha= La eficacia de la terapia combinada de Montelukast y antihistamínicos orales es diferente a la eficacia de la monoterapia de Montelukast o antihistamínicos orales

4.3 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

El estudio realizado es una revisión sistemática de la literatura, con palabras clave, de acuerdo a los conceptos básicos, de forma ordenada como se muestra a continuación (ver figura 1).

Figura 1. Criterios de búsqueda.



De esta forma, la población la constituye los estudios clínicos aleatorizados en pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica que reciben tratamiento con Montelukast o Antihistamínicos Orales o Montelukast + Antihistamínicos Orales, a quienes se les evaluó los síntomas nasales diurnos y nocturnos por medio de la escala TNSS.

4.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Estudios aleatorizados en pacientes con rinitis alérgica que reciben tratamiento combinado y que hayan sido evaluados con la escala TNSS.

4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

4.5.1 Criterios de inclusión

- Estudios que contengan en los brazos de tratamiento Montelukast o Antihistamínicos Orales y Montelukast + Antihistamínicos Orales.
- Estudios en humanos de cualquier edad, sexo y raza con diagnóstico de rinitis alérgica según la ARIA.
- Estudios clínicos aleatorizados
- Estudios en los idiomas inglés, español y portugués.
- Estudios cuya eficacia o desenlace primario o secundario sea la medición de los síntomas nasales diurnos o los síntomas nasales diurnos y nocturnos.

4.5.2 Criterios de exclusión

- Estudios en los que algún brazo de tratamiento incluya antihistamínicos utilizados por otra vía no oral (por ejemplo, tópica, intranasales, etc), corticoides nasales o sistémicos, anticolinérgicos, Omalizumab y cromoglicato de sodio.

4.6 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La técnica de recolección de la información se realizó en dos etapas: búsqueda electrónica y búsqueda manual. En estas búsquedas se incluyeron los términos MeSH: Allergic rhinitis, rinitis, antileukotriene, Montelukast, y otros; se anexa la búsqueda detallada (Anexo 1).

La búsqueda electrónica se centró en las bases de datos como Medline, Embase, Cochrane y LILACS. Las búsquedas no se limitaron por un periodo de tiempo; en Medline desde 1948, Embase 1947 y LILACS 1986. Los estudios revisados se limitaron a los idiomas inglés, español y portugués y se incluyeron sólo los estudios que se encontraban publicados.

La búsqueda manual o de literatura gris estuvo enfocada en las bases de datos de Google Académico, así como en las bases de datos de open grey, OPAC, Opensigle y Teseo; adicionalmente, se realizó búsqueda en los lugares de registro de estudios clínicos como Clinicaltrialsregister, Clinicaltrials, Controlled-trials. Por último, se realizó búsqueda de otros artículos que se encontraban en los listados de referencia de los artículos ya revisados.

4.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

4.7.1 Selección de los estudios

Para la selección de los estudios, los tres autores (LGJV, SMCM, KJOL) revisaron los títulos y los resúmenes de los artículos seleccionados por las estrategias de búsqueda de forma independiente y examinaron el texto completo de aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales fueron:

- Estudios que contengan en los brazos de tratamiento Montelukast o Antihistamínicos Orales y Montelukast + Antihistamínicos Orales.
- Estudios en humanos de cualquier edad, sexo y raza con diagnóstico de rinitis alérgica según la ARIA (Cualquier versión).
- Estudios clínicos aleatorizados
- Estudios en los idiomas inglés, español y portugués.
- Estudios cuya eficacia o desenlace primario o secundario sea la medición de los síntomas nasales diurnos y/o los síntomas nasales diurnos y nocturnos.

Cuando existieron controversias, con respecto a la elegibilidad, de alguno de los estudios, estos se resolvieron por consenso, o por consulta de un par externo (CFMC).

4.7.2 Extracción de los datos

Para la extracción de los datos, los tres autores (LGJV, SMCM, KJOL) extrajeron la información de los artículos seleccionados utilizando Review Manager® 5.3 y las variables consideradas fueron:

- Título
- Autores
- Diseño
- Tamaño de muestra
- Características de los sujetos
- Grupos, medicamentos, dosis y tiempo
- Desenlaces a medir
- Resultados

4.7.3 Evaluación de la calidad

Para la evaluación de la calidad, los tres autores (LGJV, SMCM, KJOL) realizaron la evaluación de riesgo de sesgo del Review Manager® 5.3 y la aplicación de la escala de Jadad(13), la cual se encuentra conformada por las siguientes preguntas:

- ¿Se describe el estudio como con asignación aleatoria?*
- ¿Se describe el estudio con doble enmascaramiento?*
- ¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio?*
- ¿Es adecuado el método de asignación aleatoria?***
- ¿Es adecuado el método de enmascaramiento?***

* Si= 1 punto / No =0 puntos

** Si= 1 punto / No = -1 puntos

Un estudio de baja calidad corresponde a aquel menor de 3 puntos.

Por tratarse de estudios publicados no se encontraron datos perdidos y no se contactaron a los investigadores.

4.8 Técnicas de procesamiento y análisis de los datos

Para el análisis de los datos y la síntesis de la información se utilizó el software Review Manager® 5.3. Como desenlace principal se tuvo en cuenta el cambio del TNSS del tratamiento con respecto a la línea de base y con este se calculó el

efecto ponderado del tratamiento en los diferentes estudios. Los resultados fueron expresados con diferencia de medias, colocando su respectivo intervalo de confianza al 95%.

Se utilizó el modelo de efectos fijos y aleatorios para todos los análisis, y se tuvo en cuenta el valor de p como significativo inferior a 0,05. Para identificar las potenciales fuentes de heterogeneidad se utilizó el estadístico I^2 , el cual indica la proporción de la variación total que es atribuible a la heterogeneidad. Éste índice propone los valores de 25% 50% y 75% como baja, moderada y alta heterogeneidad.

Adicionalmente para evaluar el posible sesgo de publicación se utilizó el gráfico de Funnel plot.

4.9 Consideraciones éticas

De acuerdo con la Resolución 008430 de 1993 “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, el presente estudio es clasificado como una Investigación sin riesgo, según el Artículo 11: Las investigaciones sin riesgo: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Este estudio no pretende poner en riesgo el buen nombre de las revistas ni los investigadores de los estudios revisados.

5. RESULTADOS

5.1 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se realizó la búsqueda en las bases de datos electrónicas y de literatura gris con los siguientes términos MESH:

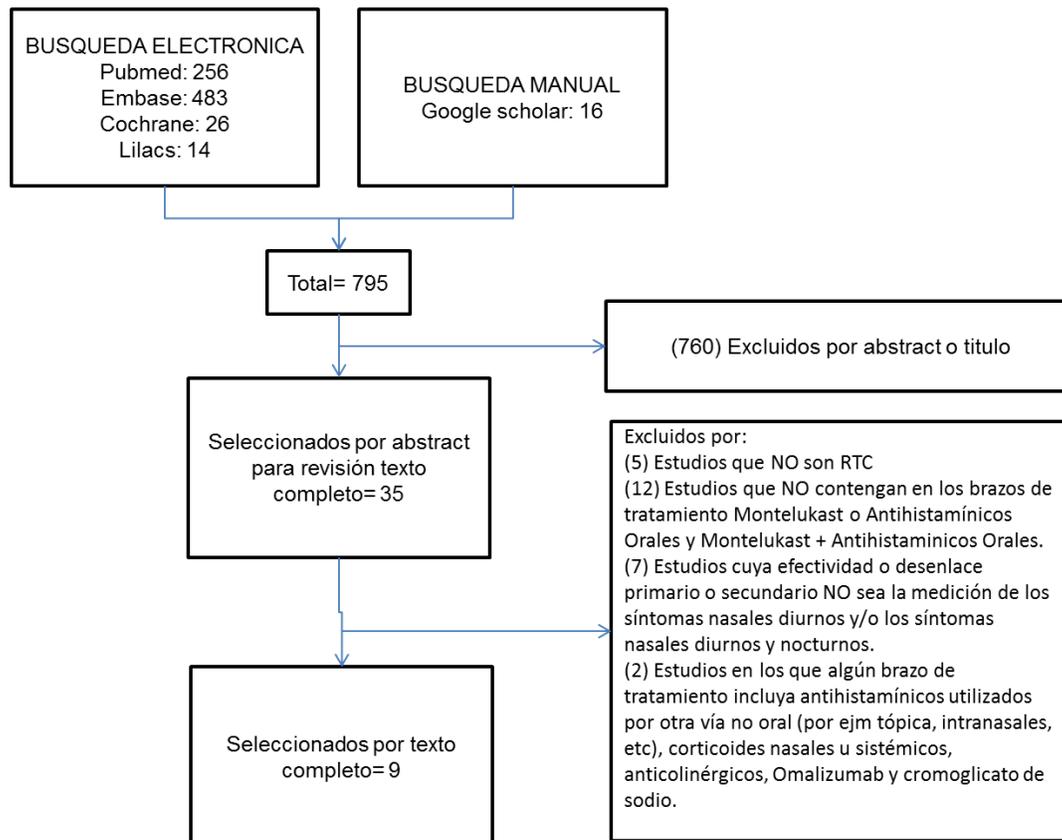
P Rhinitis, allergic, allergic rhinitis.

I/C Anti-allergic agents, histamine antagonists, h1 antagonist, Montelukast, Antileukotriene

No: Steroids, corticosteroids, cromolyn sodium, sodium cromoglycate, omalizumab.

Tres revisores (LGJ – SMC – KJO) leyeron de manera independiente los 795 títulos y resúmenes que arrojaron las consultas en las bases de datos (Medline, Embase, Cochrane y LILACS); por consenso se excluyeron 760 artículos por no satisfacer los criterios de elegibilidad (inclusión/exclusión). Se recuperaron los textos completos de los 35 restantes. A partir de la lectura de los mismos se escogieron 9 trabajos que cumplieron los criterios de elegibilidad los cuales fueron revisados igualmente por los tres investigadores. En la figura 2 se muestran los criterios de elegibilidad.

Figura 2. Identificación y selección de los estudios.



5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Los estudios incluidos se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

| TÍTULO | AUTORES FUENTE | DISEÑO | n | CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS | GRUPOS - MEDICAMENTOS - DOSIS Y TIEMPO | DESENLACES A MEDIR |
|--|---|---|------|--|--|---|
| Nasal eosinophilia and serum soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with allergic rhinitis treated with Montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine. | Ciebiada M, Barylski M, et al. Am J Rhinol Allergy 2013; 27(2):e58-e62. | Aleatorizado, doble-ciego, cruzado, controlado con placebo, en un único centro. | n=40 | Edad 28.9 ± 2.7 años. Historia de rinitis alérgica moderada a severa (ARIA). | Grupo A (n=20): (1) Levocetirizina (2) Montelukast (3) Levocetirizina + Montelukast (4) Placebo. Grupo B (n=20): (1) Desloratadina (2) Montelukast (3) Deslor+Montel (4) Placebo Cada fase de tratamiento con una duración de 6 semanas, separadas por 2 semanas de lavado entre cada una. | Primarios: Concentraciones de sICAM-1 en sangre periférica y eosinofilia en lavado nasal. Secundarios: Total Nasal Symptoms Score (TNSS) y neutrofilia nasal |

| TÍTULO | AUTORES FUENTE | DISEÑO | n | CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS | GRUPOS - MEDICAMENTOS - DOSIS Y TIEMPO | DESENLACES A MEDIR |
|---|---|---|------|---|---|---|
| Onset of action of loratadine/Montelukast in seasonal allergic rhinitis patients exposed to grass pollen. | Horak F, Zieglmayer P, et al. <i>Arzneimittelforschung</i> 2010; 60(5):249-255. | Fase III, aleatorizado, doble-ciego, cruzado, controlado con placebo, en un único centro. | n=74 | 19 años o más, con 2 años de historia de rinitis alérgica y pruebas dérmicas positivas de alergia al polen. TNSS \geq 7 | Grupo A (n=37): Montelukast 10mg + Loratadina 10mg en una sola tableta. Una dosis/día por 14 días. Grupo B (n=37): Placebo por 14 días. Después de 2 semanas los grupos se cruzan. | Primario: Tiempo para el inicio de acción para el TSS (Total Symptom Score). Secundarios: Puntaje individual de los síntomas para congestión nasal, mediciones de rino-manometría y peso de las secreciones nasales. |

Rinitis alérgica: tratamiento con Montelukast sólo o en combinación con antihistamínicos orales. Revisión sistemática

| TÍTULO | AUTORES FUENTE | DISEÑO | n | CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS | GRUPOS - MEDICAMENTOS - DOSIS Y TIEMPO | DESENLACES A MEDIR |
|--|--|--|--------|---|---|--|
| Efficacy and safety of fixed-dose loratadine/Montelukast in seasonal allergic rhinitis: effects on nasal congestion. | Prenner B, Anolik R et al. Allergy Asthma Proc 2009; 30:263-269. | Fase III, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, doble-ciego, doble enmascarado, controlado con placebo | n=1095 | 15 años o más, con 2 años de historia de rinitis alérgica y pruebas dérmicas positivas de alergia al polen. TNSS≥42 | Grupo A: (n=363) Loratadina 10 mg + Montelukast 10 mg y placebo de Pseudoefedrina, una dosis al día por 15 días. Grupo B: (n=369) Pseudoefedrina (PSE) 240 mg y placebo Montelukast/Loratadina una vez al día por 15 días. Grupo C: (n=363) Placebo Pseudoefedrina + placebo Montelukast/Loratadina una vez al día por 15 días. | Primario: porcentaje de cambio desde la medición basal en los días 2 - 15 de la evaluación matinal del puntaje nocturno de congestión nasal. Secundario: cambios en el pico de flujo nasal inspiratorio (PNIF) sobre el tiempo. |

| TÍTULO | AUTORES FUENTE | DISEÑO | n | CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS | GRUPOS - MEDICAMENTOS - DOSIS Y TIEMPO | DESENLACES A MEDIR |
|---|--|--|-------|---|--|--|
| Efficacy of loratadine-Montelukast on nasal congestion in patients with seasonal allergic rhinitis in an environmental exposure unit. | Day JH, Briscoe MP, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2009; 102:328-338. | Fase III, aleatorizado dosis única, de grupos paralelos, doble-ciego, doble enmascarado, controlado con placebo. | n=379 | 18 años o más, con historia de rinitis alérgica estacional debida a ragweed (ambrosía) por al menos dos estaciones consecutivas | Grupo A: (n=127) Loratadina 10 mg + Montelukast 10 mg una dosis. Grupo B: (n=126) Fenilefrina 10 mg una dosis. Grupo C: (n=126) Placebo una dosis. | Primario: congestión nasal expresada como el promedio del cambio entre la medición basal y todos los puntos medidos en el tiempo durante las primeras 6 horas de evaluación. Secundario: Inicio de acción (Momento en el cual hubo una reducción estadísticamente significativa del puntaje de congestión nasal); cambios en TNSS y TSS de cada |

Rinitis alérgica: tratamiento con Montelukast sólo o en combinación con antihistamínicos orales. Revisión sistemática

| TÍTULO | AUTORES FUENTE | DISEÑO | n | CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS | GRUPOS - MEDICAMENTOS - DOSIS Y TIEMPO | DESENLACES A MEDIR |
|---|--|---|------|---|--|---|
| Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. | Ciebiada M, Gorska-Ciebiada M, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97:664-671. | Aleatorizado, doble-ciego, cruzado, controlado con placebo. | n=40 | 18 a 65 años de edad, con rinitis alérgica persistente de acuerdo con la clasificación ARIA, durante al menos dos años. | Grupo A: (n=20). Montelukast solo, Desloratadina sola, Ambos agentes o Placebo. Grupo B: (n=20). Montelukast solo, Levocetirizina sola, Ambos agentes o Placebo. Los pacientes fueron tratados por períodos de 6 semanas con cada tratamiento, teniendo intervalos de dos semanas entre cada uno. En total fueron 4 períodos de 6 semanas. | Primario: puntaje de síntomas diurnos nasales, incluidos congestión nasal, estornudos, prurito y descarga nasal. Secundario: evaluación global por el médico, puntaje de síntomas oculares nocturnos, TSS, concentración |

| TÍTULO | AUTORES FUENTE | DISEÑO | n | CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS | GRUPOS - MEDICAMENTOS - DOSIS Y TIEMPO | DESENLACES A MEDIR |
|--|--|--|------|---|---|--|
| | | | | | | de proteína catiónica eosinofílica en el fluido de lavado nasal. |
| Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation. | Kurowski M, Kuna P, et al. Allergy 2004; 59:280-288. | Doble-ciego, aleatorizado de grupos paralelos, controlado con placebo. | n=60 | 18 a 35 años, con historia de rinitis alérgica estacional por dos años o más. | Seis semanas de tratamiento profiláctico + seis semanas durante la estación. Grupo A:(n=11) Placebo durante la profilaxis y Montelukast 10 mg y Cetirizina 10 mg en la estación. Grupo B: (n=11) Montelukast 10 mg + placebo de | Puntaje diario de síntomas de rinoconjuntivitis en la fase de polen, conteo de células inflamatorias, niveles de proteína catiónica eosinofílica en el fluido del lavado nasal |

Rinitis alérgica: tratamiento con Montelukast sólo o en combinación con antihistamínicos orales. Revisión sistemática

| TÍTULO | AUTORES FUENTE | DISEÑO | n | CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS | GRUPOS - MEDICAMENTOS - DOSIS Y TIEMPO | DESENLACES A MEDIR |
|--|--|---|-------|---|--|---|
| | | | | | Cetirizina Grupo C: (n=19) Cetirizina 10 mg + placebo de Montelukast Grupo D: (n=19) Montelukast 10 mg + Cetirizina 10 mg en los dos períodos | durante la estación. |
| 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 | Nayak A, Philip G, et al. Ann Allergy Asthme Immunol 2002; 88:592-600. | Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial | n=907 | 15 a 85 años, sintomáticos durante el otoño y con historia de rinitis alérgica por más de dos años. | Grupo A: (n=155) Montelukast 10 mg. Grupo B: (n=301) Loratadina 10 mg Grupo C: (n=302) Loratadina 10 mg + Montelukast 10 mg Grupo D: (n=149) Placebo Dosis una vez al día por 2 semanas. | Primario: Puntaje de síntomas diurnos nasales, incluidos congestión nasal, rinorrea, prurito nasal y estornudos,. Secundarios: puntaje de síntomas |

| TÍTULO | AUTORES FUENTE | DISEÑO | n | CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS | GRUPOS - MEDICAMENTOS - DOSIS Y TIEMPO | DESENLACES A MEDIR |
|-----------|----------------|--------|---|--------------------------------|--|--|
| the fall. | | | | | | nocturnos, puntaje de síntomas oculares diurnos, síntomas diurnos nasales individuales, evaluación global por el médico, test de calidad de vida de rinoconjuntivitis. |

Rinitis alérgica: tratamiento con Montelukast sólo o en combinación con antihistamínicos orales. Revisión sistemática

| TÍTULO | AUTORES FUENTE | DISEÑO | n | CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS | GRUPOS - MEDICAMENTOS - DOSIS Y TIEMPO | DESENLACES A MEDIR |
|--|--|---|------|--------------------------------|---|---|
| A comparison of once a day fexofenadine versus the combination of Montelukast plus loratadine on domiciliary nasal peak flow and symptoms in seasonal allergic rhinitis. | Wilson AM, Orr LC, et al. Clin Exp All 2002; 32:126-132. | Aleatorizado, simple-ciego, doble-enmascarado, cruzado, controlado con placebo. | n=37 | □ 37 ± 2 años | Grupo A: Fexofenadina 120 mg una vez al día por 2 semanas. Grupo B: Loratadina 10 mg + Montelukast 10 mg una vez al día por 2 semanas. | Primario: Tasa de flujo nasal inspiratorio. Secundarios: Desenlaces de seguridad como descripción de efectos adversos. |

| TÍTULO | AUTORES FUENTE | DISEÑO | n | CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS | GRUPOS - MEDICAMENTOS - DOSIS Y TIEMPO | DESENLACES A MEDIR |
|--|--|--|-------|--|---|---|
| Concomitant Montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo controlled clinical trial. | Meltzer EO, Malmstrom K, et al. J Allergy Clin Immunol 2000; 105:917-922 | Aleatorizado dobleciego, de grupos paralelos, controlado con placebo | n=460 | 15 a 75 años con rinitis alérgica estacional primaveral durante al menos dos años. | Grupo A: (n=95) Montelukast 10 mg Grupo B: (n=90) Montelukast 20 mg Grupo C: (n=92) Loratadina 10 mg Grupo D: (n=90) Montelukast 10 mg + Loratadina 10 mg Grupo E: (n=91) Placebo Todos los tratamientos una vez al día por 2 semanas. | Primario: Puntaje de síntomas diurnos nasales incluyendo congestión, rinorrea, prurito y estornudos. Secundarios: Síntomas oculares, síntomas nocturnos, síntomas nasales diurnos individuales, evaluación global por médicos y pacientes. |

A continuación se describen los estudios incluidos para el análisis:

Estudio 1. Ciebiada 2013(14): este estudio encontró que la terapia combinada Levocetirizina + Montelukast disminuyó significativamente el puntaje total de síntomas nasales (TNSS) más que el placebo ($p < 0.001$), que el Montelukast solo ($p < 0.001$), y que la Levocetirizina sola ($p < 0.05$); la terapia combinada Desloratadina + Montelukast disminuyó significativamente el puntaje total de síntomas nasales (TNSS) más que el placebo ($p < 0.001$), que el Montelukast solo ($p < 0.05$), y que la Desloratadina sola ($p < 0.001$). Ver tabla 2.

Estudio 2. Horak 2010(15): 71 sujetos completaron el estudio; 34 grupo Montelukast 10mg + Loratadina 10mg y 37 del Grupo placebo. El tiempo promedio para el inicio de acción de la combinación en dosis única de Montelukast + Loratadina fue de 1h - 45min para obtener inicio de alivio de los síntomas totales (TSS); los síntomas en este momento disminuyeron en un 31% vs 16.3% ($p < 0.01$). Después de 4 horas de la primera dosis los puntajes de alivio de síntomas totales y síntomas nasales (TSS, TNSS) disminuyeron en un 48.3% con la terapia combinada vs 19% con placebo ($p < 0.01$). La combinación de Montelukast + Loratadina redujo la congestión nasal a las 2 horas (27.9% vs 12%) ($p < 0.01$); esta diferencia se mantuvo a las 4h (34.5% vs 8%) ($p < 0.01$). Adicionalmente la disminución del peso de las secreciones nasales fue de -1.47g vs -0.31g a las 4 horas respectivamente ($p < 0.01$). Ver tabla 2.

Estudio 3. Prenner 2009(16): La terapia combinada de Montelukast 10 mg + Loratadina 10 mg fue significativamente más efectiva que el placebo para disminuir los síntomas nocturnos ($p = 0.009$) a las dos semanas de tratamiento. El cambio total en el grupo Montelukast + Loratadina (-0.56) comparado con Pseudoefedrina (-0.57) no mostró diferencias significativas (IC 95% -0.08 - 0.10; $p = 0.79$). La combinación de Montelukast + Loratadina y la Pseudoefedrina fueron ambas más efectivas que el placebo en reducir el puntaje diurno de congestión nasal a las dos semanas ($p = 0.004$ y $p < 0.001$ respectivamente), sin diferencias significativas entre los dos tratamientos (IC 95% -0.04 - 0.15; $p = 0.246$). Ver tabla 2.

Estudio 4. Day 2009(17): Durante las primeras 6 horas de tratamiento la combinación de Loratadina + Montelukast tuvo mayor impacto que el placebo en la disminución del puntaje de congestión nasal ($p = 0.007$); Fenilefrina no fue diferente al placebo ($p = 0.23$). Comparado con Fenilefrina, la combinación Loratadina + Montelukast demostró una mayor eficacia en la disminución del puntaje de congestión nasal en las primeras 6 horas ($p < 0.001$). Los promedios de disminución en los puntajes fueron -0.90, -0.54 y -0.65 para Loratadina + Montelukast, Fenilefrina y placebo respectivamente. La combinación Loratadina +

Montelukast fue significativamente superior a los otros dos tratamientos en la disminución del puntaje global TNSS ($p < 0.002$); no hubo diferencias entre Fenilefrina y placebo. El inicio de acción del Loratadina + Montelukast se determinó en 2 horas 20 min. Ver tabla 2.

Estudio 5. Ciebiada 2006(18): Comparado con las mediciones basales y con placebo, el tratamiento con cada una de las dos combinaciones (Montelukast + Desloratadina o Montelukast + Levocetirizina) produjo significativa mejoría sobre el puntaje de los síntomas diurnos nasales, los síntomas oculares diurnos y el puntaje total de síntomas asociados a rinitis alérgica (TSS). Comparado con la monoterapia con Montelukast, la combinación Montelukast + Levocetirizina produjo mejoría significativa en el puntaje TSS ($P < 0.001$). Comparado con la monoterapia con Montelukast, la combinación Montelukast + Desloratadina produjo mejoría significativa en el puntaje TSS ($p < 0.001$). Ver tabla 2.

Estudio 6. Kurowski 2004(19): Resultados: El tratamiento combinado de Montelukast + Cetirizina fue efectivo en prevenir la aparición de muchos de los síntomas de la rinitis alérgica. Las principales diferencias se observaron en los puntajes de estornudos (2.20 ± 0.30 vs 0.92 ± 0.15 - $p = 0.0005$); prurito ocular (2.01 ± 0.40 vs 0.54 ± 0.16 - $p = 0.0007$); prurito nasal (1.63 ± 0.35 vs 0.53 ± 0.13 - $p = 0.005$); y rinorrea (1.72 ± 0.39 vs 0.41 ± 0.11 - $p = 0.0093$). El efecto profiláctico también fue significativo para la congestión nasal (1.83 ± 0.33 vs 0.93 ± 0.20 - $p = 0.02$). Ver tabla 2.

Estudio 7. Nayak 2002(20): En comparación a Loratadina y Montelukast administrados de forma aislada, la terapia combinada produjo mejoría en los puntajes diurnos de los síntomas. Comparado con placebo, todos los tratamientos activos fueron significativamente superiores: Montelukast -0.48 (IC95% -0.57, -0.40); Loratadina -0.52 (IC95% -0.58, -0.46); Montelukast + Loratadina -0.58 (IC95% -0.64, -0.51); Placebo -0.26 (IC95% -0.34, -0.17). Ver tabla 2.

Estudio 8. Wilson 2002(21): Tanto la fexofenadina como la combinación Loratadina + Montelukast mejoraron significativamente el promedio diario del flujo inspiratorio nasal ($p < 0.05$) aunque no se detectaron diferencias significativas entre los dos tratamientos. Ambos tratamientos mejoraron significativamente ($P < 0.05$) todos los síntomas estudiados; sin embargo, no hubo diferencias estadísticas entre los dos; esto incluyó el TNSS y la evaluación individual de cada síntoma. Ver tabla 2.

Estudio 9. Meltzer 2000(22): El tratamiento concomitante con Loratadina + Montelukast mejoró significativamente el puntaje de síntomas diurnos nasales incluyendo congestión, rinorrea, prurito y estornudos ($p < 0.001$) comparativamente con el placebo o con cualquiera de los agentes administrados de manera independiente.

Comparado con placebo, la combinación Loratadina + Montelukast mejoró significativamente los síntomas oculares, síntomas nocturnos, síntomas nasales diurnos individuales, la evaluación global por médicos y pacientes y los puntajes de la escala de calidad de vida.

La monoterapia con Montelukast aislado en dosis de 10 o 20 mg no fue significativamente diferente al placebo en cuanto al desenlace primario, aunque mostraron diferencias en varios de los desenlaces secundarios.

Tabla 2. Puntajes TNSS de los 9 estudios seleccionados

| Terapia | | COMBINADA (Montelukast + antihistamínico) | | | MONOTERAPIA (Placebo o antihistamínico o Montelukast) | | | <i>p</i> |
|------------------|--------------------------|---|-------|----|--|------|----|----------|
| ARTICULO | MEDICAMENTO | MEDI A | DS | N | MEDI A | DS | N | |
| Cieibada 2013 | Baseline | 7,95 | 0,68 | 20 | 7,95 | 0,68 | 20 | - |
| | MLK+CTZ VS PLACEBO | 2,14 | 0,55 | 20 | 4,99 | 0,76 | 20 | <0,001 |
| | MLK+CTZ VS CTZ | 2,14 | 0,55 | 20 | 3,02 | 0,64 | 20 | <0,001 |
| | MLK+CTZ VS MLK | 2,14 | 0,55 | 20 | 3,44 | 0,55 | 20 | <0,05 |
| | Baseline | 7,7 | 0,49 | 20 | 7,7 | 0,49 | 20 | - |
| | MLK+DLT VS PLACEBO | 3,04 | 0,4 | 20 | 5,73 | 0,6 | 20 | <0,001 |
| | MLK+DLT VS DLT | 3,04 | 0,4 | 20 | 3,74 | 0,54 | 20 | <0,001 |
| | MLK+DLT VS MLK | 3,04 | 0,4 | 20 | 3,6 | 0,48 | 20 | <0,05 |
| Horak 2010 | Baseline | 2,24 | 0,005 | 37 | 2,24 | 2,25 | 37 | 0,857 |
| | MLK+LTD VS PLACEBO 2H | 1,62 | - | 37 | 1,97 | - | 37 | <0,01 |

| | | | | | | | | |
|---------------|-----------------------|------|------|-----|------|------|-----|-------------|
| | MLK+LTD VS PLACEBO 4H | 1,47 | - | 37 | 0,45 | - | 37 | <0,01 |
| Prenner 2009 | Baseline Placebo | 2,65 | - | 363 | 2,66 | - | 363 | - |
| | Baseline PSE | 2,65 | - | 363 | 2,66 | - | 369 | - |
| | MLK+LTD VS PLACEBO | 2,09 | - | 363 | 2,22 | - | 363 | 0,009 |
| | MLK+LTD VS PSE | 2,09 | - | 363 | 2,09 | - | 369 | 0,79 |
| Day 2009 | Baseline placebo | 2,81 | 0,41 | 127 | 2,75 | 0,44 | 126 | - |
| | Baseline PE | 2,81 | 0,41 | 127 | 2,83 | 0,39 | 126 | - |
| | MLK+LTD VS PLACEBO | 1,91 | - | 127 | 2,1 | - | 126 | 0,07 |
| | MLK+LTD VS PE | 1,91 | - | 127 | 2,29 | - | 126 | <0,001 |
| Kurowski 2003 | MLK+CTZ VS PLACEBO | 0,7 | - | 19 | 1,88 | - | 11 | <0,009 3 |
| | MLK+CTZ VS CTZ | 0,7 | - | 19 | 1,33 | - | 19 | <0,009 3 |
| | MLK+CTZ VS MLK | 0,7 | - | 19 | 1,15 | - | 11 | <0,009 3 |
| Cieibada 2006 | Baseline LCZ | 7,95 | 0,68 | 20 | 7,95 | 0,68 | 20 | - |
| | MLK+LCZ VS PLACEBO | 2,14 | 0,39 | 20 | 4,99 | 0,76 | 20 | <0,001 |
| | MLK+LCZ VS LCZ | 2,14 | 0,39 | 20 | 3,02 | 0,64 | 20 | <0,001 |
| | MLK+LCZ VS MLK | 2,14 | 0,39 | 20 | 3,44 | 0,55 | 20 | <0,001 |
| | Baseline DLT | 7,7 | 0,49 | 20 | 7,7 | 0,49 | 20 | - |
| | MLK+DLT /PLACEBO | 3,04 | 0,4 | 20 | 5,73 | 0,6 | 20 | <0,001 |
| | MLK+DLT /DLT | 3,04 | 0,4 | 20 | 3,74 | 0,54 | 20 | <0,001 |
| | MLK+DLT /MLK | 3,04 | 0,4 | 20 | 3,6 | 0,4 | 20 | <0,001 |
| Nayak 2002 | Baseline Placebo | 2,01 | 0,43 | 302 | 2,01 | 0,44 | 149 | - |
| | MLK+LTD VS PLACEBO | 1,21 | - | 302 | 1,75 | - | 149 | <0,001 |
| | Baseline MLK | 2,01 | 0,43 | 302 | 2,06 | 0,39 | 155 | - |
| | MLK+LTD VS MLK | 1,21 | - | 302 | 1,58 | - | 155 | <0,001 |

Rinitis alérgica: tratamiento con Montelukast sólo o en combinación con antihistamínicos orales. Revisión sistemática

| | | | | | | | | |
|--|-------------------------|------|------|-----|------|------|-----|--------|
| | Baseline LTD | 2,01 | 0,43 | 302 | 2,09 | 0,44 | 301 | - |
| | MLK+LTD VS LTD | 1.21 | - | 302 | 1.57 | - | 301 | <0,001 |
| Wilson 2002 | MLK+LTD VS PLACEBO | 4 | - | 37 | 7,4 | - | 37 | - |
| | MLK+LTD VS Fexofenadina | 4 | - | 37 | 5 | - | 37 | - |
| Meltzer 2000 | BASELINE PLACEBO | 2,13 | 0,42 | 90 | 2,07 | 0,4 | 91 | - |
| | MLK+LTD VS PLACEBO | 1.52 | - | 90 | 1,82 | - | 91 | <0,001 |
| | BASELINE MLK 10 | 2,13 | 0,42 | 90 | 2,12 | 0,38 | 95 | - |
| | MLK+LTD VS MLK 10 | 1.52 | - | 90 | 1,76 | - | 95 | <0,05 |
| | BASELINE MLK 20 | 2,13 | 0,42 | 90 | 2,02 | 0,39 | 92 | - |
| | MLK+LTD VS MLK 20 | 1.52 | - | 90 | 1,73 | - | 92 | <0,05 |
| | BASELINE LTD | 2,13 | 0,42 | 90 | 2,07 | 0,41 | 90 | - |
| | MLK+LTD VS LTD | 1.52 | - | 90 | 1,73 | - | 90 | <0,05 |
| MLK Montelukast, CTZ Cetirizina, DLT Desloratadina, LTD Loratadina, PE Pseudoefedrina, LCZ Levocetirizina. | | | | | | | | |

5.3 EVALUACION DE RIESGO DE SESGO

Se evaluó el riesgo de sesgo por dos metodologías: escala de Jadad y por la evaluación de riesgo de sesgo por dominios de Cochrane por medio del Review Manager 5.3®.

Como se puede observar en la evaluación hecha por escala de Jadad (Tabla 3), de los 9 estudios solo 2 presentaron baja calidad, Cieibada 2013 y Prenner 2009, ya que no describieron en el artículo el método de aleatorización ni el método de cegamiento a pesar que se describe en la metodología como aleatorizado doble ciego.

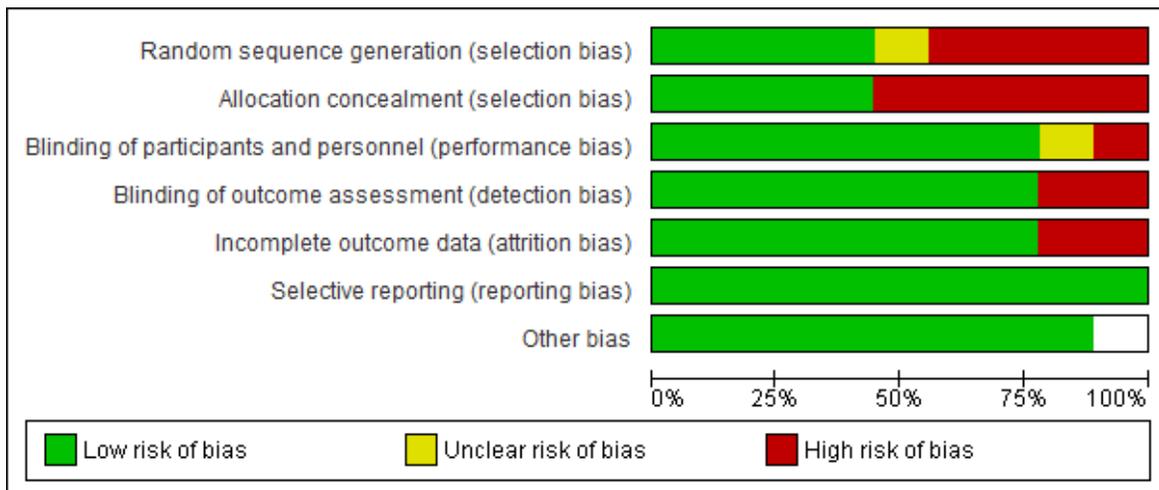
Tabla 3. Evaluación de riesgo de sesgo por la escala de Jadad.

| Escala de Jadad | Cieibada 2006 | Cieibada 2013 | Day 2009 | Horak 2010 | Kurowski 2004 | Meltzer 2010 | Nayak 2002 | Prenner 2009 | Wilson 2002 |
|---|------------------|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------|------------------|
| ¿El estudio se describe cómo aleatorizado? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado? | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| ¿Es adecuado el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización? | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| ¿El estudio se describe como doble ciego? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ¿Se describe el método de enmascaramiento (o cegamiento) y este método es adecuado? | 1 | -1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | -1 | 1 |
| ¿Es adecuado el método de enmascaramiento (o cegamiento)? | 1 | -1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | -1 | 1 |
| ¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos? | 1 | -1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Total | 5 | -2 | 7 | 7 | 5 | 7 | 7 | 1 | 5 |
| Interpretación | Adecuada calidad | Baja calidad | Adecuada calidad | Adecuada calidad | Adecuada calidad | Adecuada calidad | Adecuada calidad | Baja calidad | Adecuada calidad |

Se califica en las tres primeras preguntas 0= No y 1=Si, las otras preguntas se califican -1=No y 1=Si. Con 5 puntos o más tiene adecuada calidad.

Además se realizó evaluación del riesgo de sesgo por dominios sugerido por Cochrane, encontrando una evaluación global de bajo riesgo de sesgo, sin embargo, en los que mayormente se encontró alto riesgo de sesgo fueron en los dominios de la generación de la secuencia aleatoria y la ocultación de la asignación coincidente con la escala de Jadad. (Figura 3)

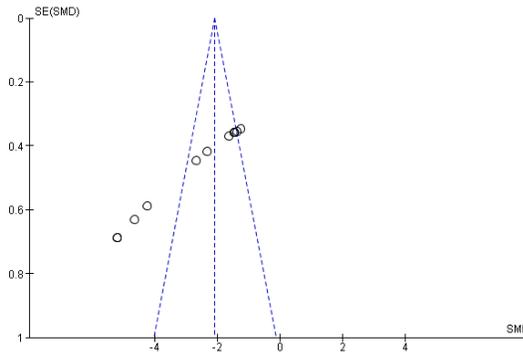
Figura 3. Evaluación de riesgo de sesgo de todos los estudios, evaluados por los investigadores por medio del riesgo de sesgo por dominios de Cochrane.



Sesgo de publicación

De acuerdo con el Funnel plot, se observa una asimetría hacia la izquierda, lo que indica que existe una posibilidad Moderada de cometerse el sesgo de publicación dado que los estudios menos precisos tienen resultados en una reducción significativa del puntaje TNSS, pero no hay una contraparte de resultados de estudios no precisos que muestren este mismo efecto. Ver figura 4.

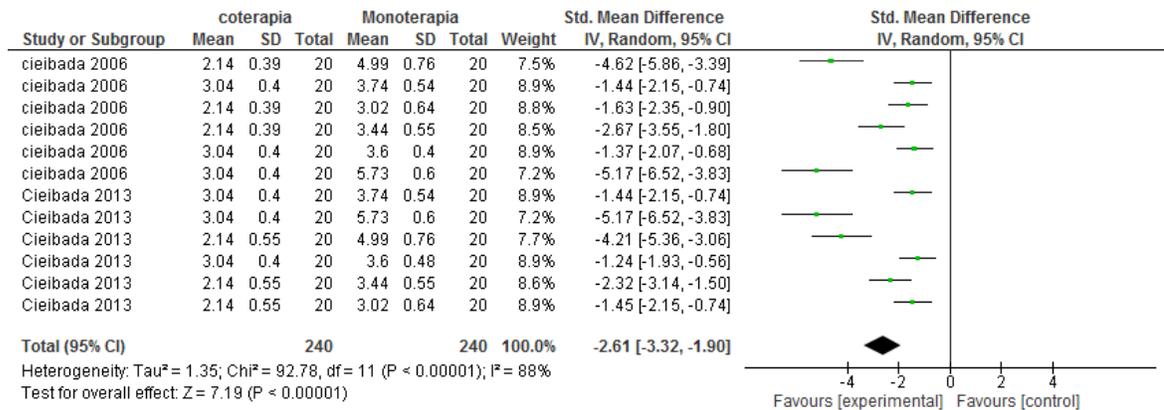
Figura 4. Funnel Plot. Evaluación sesgo de publicación



5.4 METAANÁLISIS

Dados los datos, se realizó un metaanálisis con los artículos de Cieibada 2006 y 2013, ya que, como se observó en la tabla 2, los otros estudios carecen de datos para ingresarlos:

Figura 5. Metaanálisis terapia combinada vs. monoterapia



Las intervenciones de Cieibada 2006 están distribuidas así de arriba abajo: MLK+LCZ VS PLACEBO, MLK+LCZ VS LCZ, MLK+LCZ VS MLK, MLK+DLT /PLACEBO, MLK+DLT /DLT, MLK+DLT /MLK. Cieibada 2013 de arriba abajo: MLK+CTZ VS PLACEBO, MLK+DLT VS MLK, MLK+CTZ VS MLK, MLK+DLT VS PLACEBO, MLK+DLT VS DLT, MLK+DLT VS MLK. Abreviaturas: MLK Montelukast, CTZ Cetirizina, DLT Desloratadina, LCZ Levocetirizina.

Como se puede observar, todas las intervenciones se encuentran a favor de la terapia combinada siendo la terapia combinada de montelukast más antihistamínicos orales tiene una reducción significativa del TNSS en -2,61 (-3.32 a -1,90) en comparación con la monoterapia con cada uno de estos

medicamentos de manera individual. El I² de Higgins, indica la proporción de la variación total que es atribuible a la heterogeneidad, en este metaanálisis es del 88% significando una alta heterogeneidad, por lo que se realizó el metaanálisis con efectos aleatorios para tener en cuenta la variabilidad entre los estudios e intra los estudios.

5.5 SEGURIDAD

De los 9 estudios, 4 no reportaron evaluación de seguridad: Cieibada 2013(14), Cieibada 2006(18), Kurowski 2003(19) y Wilson 2002(21). Los estudios de Horak 2010(15), Prenner 2009(16), Day 2009(17), Nayak 2002(20) y Meltzer 2000(22) reportaron como eventos adversos más frecuentes cefalea, náuseas, insomnio, boca seca, mareo, nerviosismo, taquicardia, prurito, infección de tracto respiratorio, para todos los grupos evaluados (monoterapia y terapia combinada); no reportaron eventos adversos serios asociados a los medicamentos de estudio como tampoco encontraron alteraciones de laboratorio durante los estudios.

6. DISCUSIÓN

La rinitis alérgica es un trastorno inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por prurito nasal, estornudos, rinorrea acuosa y obstrucción con congestión nasal, mediado por respuestas de hipersensibilidad temprana y tardía a alérgenos tanto internos como del exterior (6,8). La primera línea de manejo de la rinitis alérgica leve moderada y grave son los antihistamínicos y los antileucotrienos y sólo cuando la rinitis persiste o no responde al tratamiento, se combinan estos dos grupos medicamentosos o se combina con corticoides intranasales o cromonas(3).

Sin embargo, la rinitis alérgica es uno de los problemas de salud más comunes en la práctica general, sobretodo en la atención primaria(6,9), afectando de manera significativa la vida social, el desempeño escolar y la productividad laboral, especialmente en pacientes con enfermedad severa; de igual forma produce pérdida de la productividad, ausentismo escolar y laboral y elevados costos directos asociados al tratamiento(6,8).

En el mercado mundial se han realizado tabletas con la combinación de Montelukast y antihistamínicos, las cuales tienen múltiples estudios en RA; actualmente hay un estudio en curso en México (Clinical trials.gov MK-0476A-484); sin embargo las indicaciones en rinitis alérgica son limitadas al ser en rinitis moderada-severa y para retrasar el uso de corticosteroides(3), por lo que no está disponible para todos los pacientes.

Esta revisión sistemática de la literatura tuvo como objetivo reunir la evidencia acerca de la eficacia en rinitis alérgica, en términos de síntomas nasales, de la terapia combinada de Montelukast con un antihistamínico versus cada uno de ellos como monoterapia.

La eficacia estaba sustentada teóricamente por estudios de ciencias básicas, por su mecanismo de acción (Montelukast es antileucotrieno y los antihistamínicos inhiben la liberación de histamina), por lo que era de esperarse en los estudios, que esta eficacia fuera superior para el tratamiento combinado, ya que al tener un proceso alérgico como la RA, se generan dos mecanismos al tiempo: liberación de leucotrienos secundarios a la activación de las células CD4 (causantes del bloqueo nasal) y liberación de histamina por mastocitos y basófilos (causante de la rinorrea, estornudo y prurito nasal).

En esta revisión se evaluaron nueve estudios, encontrando artículos con varias semanas u horas de tratamiento; la eficacia fue evaluada por medio del TNSS de cada uno de los tratamientos pre y post intervención, por lo que los diferentes estudios mostraron una mejoría estadísticamente significativa del TNSS pre y post tratamiento, así como también una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos (monoterapia vs terapia combinada).

En estos estudios se utilizó la terapia combinada como prevención o tratamiento de la rinitis alérgica; en los estudios donde evalúan el manejo como prevención, concluyeron que la combinación de Montelukast con un antihistamínico, seis semanas previas a la estación del polen, puede prevenir los síntomas y reducción de la inflamación de la mucosa durante la exposición; en los que lo usaron además como tratamiento, mejoró notoriamente los síntomas nasales, produciendo un rápido inicio de acción, remisión de síntomas y efecto prolongado. Por lo tanto, esta terapia podría ser sugerida como tratamiento de primera línea.

Cinco de los nueve estudios reportaron la seguridad del tratamiento combinado como también de la monoterapia, evidenciando los eventos adversos más frecuentes: cefalea, náusea, insomnio, boca seca, mareo, nerviosismo, taquicardia, prurito, infección de tracto respiratorio, los cuales son congruentes con los reportes a los entes reguladores y otros estudios (5).

Es por esta razón que utilizar la terapia combinada es un tratamiento eficaz y seguro para disminuir los síntomas de rinitis alérgica; sin embargo, queda al concepto de las sociedades científicas y el médico tratante, si esta combinación podrá ser utilizada como primera o segunda línea para el manejo de la rinitis alérgica.

Este estudio presentó varias limitaciones, una de ellas fue el idioma, ya que sólo se incluyeron estudios en inglés, español y portugués, sin conocer la evidencia publicada en otros idiomas que podrían aportar datos adicionales a los encontrados en esta investigación.

Una limitación importante fue la puntuación de la escala TNSS, la cual está estandarizada y validada mundialmente, se trata que el paciente puntué subjetivamente si sus síntomas nasales (prurito, obstrucción nasal, rinorrea y estornudos) eran leves, moderados o severos, por lo que al ser subjetivo puede pensarse que el síntoma es más severo de lo que realmente es; y aunque en los diferentes estudios aunque se puntuó igual, algunos sumaron los puntajes y otros los promediaron, por lo que no fueron iguales, no obstante es claro que puntajes más bajos indican una mejor presencia de síntomas nasales.

Aunque existen múltiples métodos para evaluar el sesgo de publicación, escogimos el funnel plot ya que es el más utilizado y recomendado por la colaboración Cochrane.

Otra limitación fue que se realizó el metaanálisis con sólo dos de los nueve estudios (Cieibada 2006 y Cieibada 2013)(14,18), ya que los demás autores no reportaron los datos suficientes para realizarlo (por ejemplo las desviaciones estándar), lo que limita la evidencia obtenida.

7. CONCLUSIONES

La terapia combinada de Montelukast con antihistamínico es eficaz, dado por la reducción significativa TNSS en -2,61 (-3,32 a -1,90), en comparación de la eficacia producida por alguno de estos medicamentos administrados en monoterapia.

Además la combinación de Montelukast con antihistamínico reporto ser igual de segura que con cada uno por separados en monoterapia.

Se recomienda que los futuros estudios reporten de manera completa los valores de las escalas de evaluación, las desviaciones estándar y los estudios que den negativo para poder reunir la evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baena Cagnani CE, Solé D, González Díaz SN, Zernotti ME, Sisul JC, Sánchez Borges M, et al. Actualización de rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA 2008). La perspectiva latinoamericana. *Rev Alerg México*. 56(2):56-63.
2. Ruby Pawankar SM, Chika Ozu SK. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Assoc Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;1:157-67.
3. Jean Bousquet. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:147-336.
4. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378(December 17/24/31):2112-22.
5. Van Hoecke H, Vandebulcke L, Van Cauwenberge P. Histamine and Leukotriene Receptor Antagonism in the Treatment of Allergic Rhinitis An Update. *Drugs*. 2007;67(18):2717-26.
6. Wheatley LM, Togias A. Allergic Rhinitis. *N Engl J Med*. 372(5):456-63.
7. Ibiapina C da C, Sarinho ESC, Camargos PAM, Andrade CR de4, Cruz Filho ÁAS da. Allergic Rhinitis: epidemiological aspects, diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2008;34(4):230-40.
8. Arévalo Herrera M, Reyes MA, Victoria L, Villegas A, Badiel M, Herrera S. Asma y rinitis alérgica en pre-escolares en Cali. 15 de enero de 2014 [citado 12 de junio de 2016]; Disponible en: <http://bibliotecadigital.univalle.edu.co/handle/10893/6822>
9. Alfredo Mendoza Amatlil GMC. Rinitis alérgica. *Rev Soc Boliv Pediatría*. 2002;41(1):50-3.
10. Sanjay N. Mandhane, Jigar H. Shah, Rajammanar Thennati. Allergic rhinitis: an update on disease, present treatments and future prospects. *Int Immunopharmacol*. 2011;11:1646-62.
11. Togias A. Current reviews of allergy and clinical immunology rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1171-83.

12. Berger WE. Pediatric Allergic Rhinitis: Antihistamine Selection. *Clin Pediatrics*. 2005;44:655-64.
13. Jadad AR. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
14. Ciebiada M, Barylski M, Ciebiada MG. Nasal eosinophilia and serum soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(2):e58-62.
15. Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P. Onset of action of loratadine/montelukast in seasonal allergic rhinitis patients exposed to grass pollen. *Arzneimittelforschung*. 2010;60(2):249.
16. Prenner B, Anolik R, Danzig M, Yao R. Efficacy and safety of fixed-dose loratadine/montelukast in seasonal allergic rhinitis: effects on nasal congestion. *Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc*. junio de 2009;30(3):263-9.
17. Day JH, Briscoe MP, Ratz JD, Danzig M, Yao R. Efficacy of loratadine-montelukast on nasal congestion in patients with seasonal allergic rhinitis in an environmental exposure unit. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. abril de 2009;102(4):328-38.
18. Ciebiada M, Górska-Ciebiada M, DuBuske LM, Górski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. noviembre de 2006;97(5):664-71.
19. Kurowski M, Kuna P, Górski P. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation. *Allergy*. marzo de 2004;59(3):280-8.
20. Nayak AS, Philip G, Lu S, Malice M-P, 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 Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. junio de 2002;88(6):592-600.

21. Wilson AM, Orr LC, Coutie WJR, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of once daily fexofenadine versus the combination of montelukast plus loratadine on domiciliary nasal peak flow and symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* enero de 2002;32(1):126-32.
22. 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, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* mayo de 2000;105(5):917-22.

A. ANEXO: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA AMPLIADA

Se realizó la búsqueda de la literatura con los siguientes términos MESH:

((((((((((("rhinitis, allergic"[MeSH Terms] OR ("rhinitis"[All Fields] AND "allergic"[All Fields]) OR "allergic rhinitis"[All Fields] OR ("rhinitis"[All Fields] AND "allergic"[All Fields]) OR "rhinitis, allergic"[All Fields]) OR ("rhinitis"[MeSH Terms] OR "rhinitis"[All Fields])) OR ("rhinitis, allergic"[MeSH Terms] OR ("rhinitis"[All Fields] AND "allergic"[All Fields]) OR "allergic rhinitis"[All Fields] OR ("rhinitis"[All Fields] AND "allergic"[All Fields]) OR "rhinitis, allergic"[All Fields])) OR ("rhinitis, allergic"[MeSH Terms] OR ("rhinitis"[All Fields] AND "allergic"[All Fields]) OR "allergic rhinitis"[All Fields] OR ("allergic"[All Fields] AND "rhinitis"[All Fields]))) AND (((((((("pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "drugs"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR ("drug effects"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "drug effects"[All Fields])) OR ("anti-allergic agents"[Pharmacological Action] OR "anti-allergic agents"[MeSH Terms] OR ("anti-allergic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-allergic agents"[All Fields] OR ("anti"[All Fields] AND "allergy"[All Fields] AND "drugs"[All Fields]) OR "anti allergy drugs"[All Fields])) OR ("anti-allergic agents"[Pharmacological Action] OR "anti-allergic agents"[MeSH Terms] OR ("anti-allergic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-allergic agents"[All Fields] OR ("anti"[All Fields] AND "allergic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti allergic agents"[All Fields])) OR ("anti-allergic agents"[Pharmacological Action] OR "anti-allergic agents"[MeSH Terms] OR ("anti-allergic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-allergic agents"[All Fields] OR ("anti"[All Fields] AND "allergic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti allergic agents"[All Fields])) OR ("histamine h1 antagonists"[Pharmacological Action] OR "histamine h1 antagonists"[MeSH Terms] OR ("histamine"[All Fields] AND "h1"[All Fields] AND "antagonists"[All Fields]) OR "histamine h1 antagonists"[All Fields])) OR

("histamine antagonists"[Pharmacological Action] OR "histamine antagonists"[MeSH Terms] OR ("histamine"[All Fields] AND "antagonists"[All Fields]) OR "histamine antagonists"[All Fields] OR ("histamine"[All Fields] AND "antagonist"[All Fields]) OR "histamine antagonist"[All Fields])) OR (h1[All Fields] AND antagonist[All Fields] AND non[All Fields] AND sedating[All Fields])) AND (((("leukotriene antagonists"[Pharmacological Action] OR "leukotriene antagonists"[MeSH Terms] OR ("leukotriene"[All Fields] AND "antagonists"[All Fields]) OR "leukotriene antagonists"[All Fields] OR ("leukotriene"[All Fields] AND "antagonist"[All Fields]) OR "leukotriene antagonist"[All Fields]) OR ("anti-asthmatic agents"[Pharmacological Action] OR "anti-asthmatic agents"[MeSH Terms] OR ("anti-asthmatic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-asthmatic agents"[All Fields] OR ("anti"[All Fields] AND "asthmatic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti asthmatic agents"[All Fields])) OR ("Montelukast"[Supplementary Concept] OR "Montelukast"[All Fields])) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields])) NOT (("steroids"[MeSH Terms] OR "steroids"[All Fields]) OR ("adrenal cortex hormones"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "cortex"[All Fields] AND "hormones"[All Fields]) OR "adrenal cortex hormones"[All Fields] OR "corticosteroids"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms]) NOT (("omalizumab"[MeSH Terms] OR "omalizumab"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]) NOT (("cromolyn sodium"[MeSH Terms] OR ("cromolyn"[All Fields] AND "sodium"[All Fields]) OR "cromolyn sodium"[All Fields] OR ("sodium"[All Fields] AND "cromoglycate"[All Fields]) OR "sodium cromoglycate"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]) AND "humans"[MeSH Terms]