



INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Montelukast 10mg tableta
Institución que lo solicita:	Seguro Social de Salud – ESSALUD
Indicación solicitada:	Tratamiento de pacientes mayores de 12 años con asma (estadios: intermitente, persistente, leve, moderado y severo) cuando se asocia a rinitis alérgica y no ha alcanzado el control con terapia habitual
Número de casos anuales:	No especifica
Motivo de la Solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <u>Criterios complementarios:</u> (No indica)

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Montelukast
Formulación propuesta para inclusión	Montelukast 10mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	12 Registros Sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME²:	Budesonida 100mcg/dosis spray nasal

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes mayores de doce años con asma y rinitis alérgica, que no han alcanzado el control con terapia habitual ¿cuál es la eficacia del tratamiento con montelukast?

P	Pacientes mayor de doce años con asma y rinitis alérgica, que no ha alcanzado el control con terapia habitual
I	Montelukast tableta vía oral
C	Corticosteroide inhalados (beclometasona, budesonida, fluticasona) Corticosteroide intranasal (budesonida)
O	Número de exacerbaciones Exacerbaciones que requirieron el uso de glucocorticoides orales Días sin medicamento de rescate

¹ SI-DIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: Mayo 2018

² Resolución Ministerial N°399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Mayo 2018

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**Tipos de estudios:**

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA).
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos).

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática fue realizada hasta mayo 2018

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<p>(Asthma OR "Asthma"[Mesh]) AND (("Allergic Rhinitides" OR "Allergic Rhinitis") OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh]) AND (("MK 0476" OR MK0476 OR Singulair OR montelukast OR "sodium 1-(((1-(3-(2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropylacetate") OR "montelukast" [Supplementary Concept]) AND ((Beclomethasone OR Beclometasone OR Asmabec OR Beclocort OR Bemedrex OR Sanasthmax OR Becloturmant OR Beclovent OR Becloforte OR Becodisk OR Becotide OR Sanasthmyl OR Bronchocort OR Junik OR Qvar OR Ecobec OR Beclazone OR Ventolair OR Prolair OR Filair OR Aerobec OR Respocort OR Vanceril OR Aldecin OR Budesonide OR Pulmicort OR Rhinocort OR Budesonide OR Horacort OR Flovent OR Fluticasone OR Flixotide OR Flovent) OR ("Beclomethasone"[Mesh] OR "Budesonide"[Mesh] OR "Fluticasone"[Mesh]))</p> <p>Resultado: 38</p> <p>Filtros: Meta-Analysis: 0 Systematic Reviews: 2 Randomized Controlled Trial: 13</p>	0 MET/RS 2 ECAs

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.



IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El *asma* es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes, se le podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible.⁴

El asma severa corresponde a aquellos pacientes cuyos síntomas persisten a pesar de recibir tratamiento con altas dosis de corticoides inhalados y agonistas beta-2 de acción larga, y que presentan más de dos episodios de exacerbaciones al año que requieren corticoides orales. En los casos de asma severa, el tratamiento puede orientarse de acuerdo a los "fenotipos de asma", que son grupos con características clínicas y fisiopatológicas similares. El fenotipo más frecuente es el asma alérgica, en la cual las exacerbaciones son desencadenadas por alérgenos y se debe a mecanismos mediados por la inmunoglobulina E (IgE).⁵

Hay una relación temporal entre el comienzo de la rinitis alérgica y el asma, precediendo habitualmente la rinitis al desarrollo del asma. Se ha demostrado que la rinitis alérgica y no alérgica es un factor de riesgo para padecer asma. Así mismo, padecer rinitis agrava el asma, empeora su control, sus síntomas y aumenta el consumo de recursos sanitarios.⁶

La heterogeneidad al momento de definir el diagnóstico, al igual que las diferentes condiciones ambientales, puede explicar las amplias diferencias en cuanto a la prevalencia e incidencia del asma entre las diferentes regiones del mundo. A pesar de las dificultades al diagnóstico, el asma parece ser una enfermedad muy frecuente, alcanza una prevalencia de 6.1 a 24% dependiendo la población estudiada y la metodología utilizada, por ejemplo, la prevalencia tiende a ser mayor si el diagnóstico se hace por autorreporte del paciente y menor cuando lo efectúa un médico. En algunos países ha aumentado y en otros, disminuido, con fluctuaciones importantes que parecen ser secundarias a factores ambientales, mientras que en Nueva Zelanda la prevalencia de asma alcanza prevalencias por encima del 30%, en Latinoamérica la media se estima en 17%, pero con fluctuaciones entre los países que van de 5% en algunas ciudades de México a 30% en Costa Rica. La alta prevalencia en países como Brasil y Costa Rica lleva a una carga socioeconómica para los sistemas de salud y la sociedad, por lo que se entiende que en algunos escenarios el asma se considera un problema de salud pública.⁷

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en los niños y se estima que uno de cada cinco menores peruanos padece esta enfermedad.⁸ Alrededor de 265000 niños menores de cinco años tienen asma, encontrándose la mayoría de los casos en las ciudades de Lima y Callao, seguidas por Chimbote, Chiclayo, Ica y Piura.⁹

⁴ GEMA. Guía Española para el manejo del asma. [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2018]. URL disponible en: http://www.insn.gob.pe/sites/default/files/transparencia/disposiciones-emitidas/GEMA_4.2_final.pdf

⁵ ESSALUD. Instituto de Evaluación de tecnologías en salud e investigación-IETSI. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°042-SDEPFYOTS-DTS-IETSI-2017 eficacia y seguridad de omalizumab en niños y adolescentes con diagnóstico de asma alérgica severa no controlada.

⁶ GEMA. Guía Española para el manejo del asma. [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2018]. URL disponible en: http://www.insn.gob.pe/sites/default/files/transparencia/disposiciones-emitidas/GEMA_4.2_final.pdf

⁷ Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios. Rev Alerg Mex. 2017;64(2):188-197

⁸ MINSAL. Sala de Prensa MINSAL: asma es la enfermedad crónica más frecuente en niños. [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2018]. URL disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/index.asp?op=51¬a=22768>

⁹ Essalud. Uno de cada cinco niños sufre de asma en el Perú. [Internet]. [Publicado el 02/06/2017] [Fecha de consulta: abril 2018]. URL disponible en: <http://www.essalud.gob.pe/essalud-uno-de-cada-cinco-ninos-sufre-de-asma-en-el-peru/>



V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

FARMACOLOGÍA

a. FARMACODINAMIA¹⁰

Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad de receptor CysLT₁ (receptores de los leucotrienos cisteinílicos tipo 1). Los leucotrienos cisteinílicos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) son potentes eicosoídeos inflamatorios liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Estos importantes mediadores pro-asmáticos se unen a los receptores CysLT. El CysLT₁ que se encuentra en las vías respiratorias humanas (incluyendo las células del músculo liso de las vías respiratorias y los macrófagos de las vías respiratorias) y en otras células pro-inflamatorias (incluyendo eosinófilos y ciertas células madre mieloides). Se ha relacionado a los CysLT con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica. En el asma los efectos mediados por los leucotrienos incluyen broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos. En la rinitis alérgica, los CysLT se liberan de la mucosa nasal después de la exposición a los alérgenos durante las reacciones de la fase temprana y tardía y se asocian con los síntomas de la rinitis alérgica. Se ha demostrado que la exposición intranasal con CysLTs aumenta la resistencia nasal de las vías respiratorias y los síntomas de obstrucción nasal.

b. FARMACOCINÉTICA¹¹

Absorción

Montelukast se absorbe de forma rápida tras su administración oral. Tras la administración de los comprimidos de 10mg, la concentración plasmática máxima media (C_{máx.}) se obtiene en 3 horas (T_{máx.}) tras la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 64%. La biodisponibilidad oral y la C_{máx.} no se ven afectadas por una comida estándar. La seguridad y la eficacia se demostraron en ensayos clínicos en los que se administró un comprimido recubierto con película de 10mg, independientemente del momento de la ingestión de alimentos. Tras la administración de los comprimidos masticables de 5mg en adultos en ayunas la C_{máx.} se alcanza a las 2 horas. La biodisponibilidad oral media es del 73% y disminuye al 63% tras una comida estándar.

Distribución

Montelukast se une en más de un 99% a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución en estado de equilibrio de montelukast es en promedio de 8-11 litros. Los estudios en ratas con montelukast radiomarcado indican una distribución mínima a través de la barrera hematoencefálica. Además, las concentraciones de material radiomarcado 24 horas después de la dosis fueron mínimas en todos los demás tejidos.

Biotransformación

Montelukast se metaboliza ampliamente. En estudios con dosis terapéuticas, las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de montelukast son indetectables en estado de equilibrio en adultos y niños. Estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos indican que las enzimas del citocromo P450 3A4, 2A6 y 2C9 participan en el metabolismo de montelukast. Sobre la base de otros resultados in vitro en microsomas hepáticos humanos, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de montelukast no inhiben los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. La aportación de los metabolitos al efecto terapéutico de montelukast es mínima.

¹⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). MONTELUKAST [En línea]. [Fecha de consulta: mayo 2018]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es>

¹¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). MONTELUKAST [En línea]. [Fecha de consulta: mayo 2018]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es>



Eliminación

El aclaramiento plasmático promedio de montelukast es de 45mL/min en adultos sanos. Tras una dosis oral de montelukast radiomarcado, el 86% de la radiactividad se recuperó en heces y <0,2% se recuperó en orina. Este dato, unido a las estimaciones de la biodisponibilidad oral de montelukast, indica que montelukast y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente por vía biliar.

VI. TRATAMIENTO

a. **SUMARIOS**

UpToDate:^{12,13}

UpToDate en el capítulo "*Visión general del manejo del asma*" no indica el tratamiento del asma asociado con rinitis alérgica.

Sobre los agentes antileucotrienos UpToDate señala lo siguiente:

- Los leucotrienos son mediadores pro-inflamatorios derivados del ácido araquidónico que contribuyen a la patogénesis del asma. Los cisteinil leucotrienos (CysLT), LTC₄, LTD₄ y LTE₄, median los efectos pro-asmáticos tales como la broncoconstricción sostenida, la secreción del moco y el edema de las vías respiratorias.
- Los agentes antileucotrienos (también conocidos como agentes modificadores de leucotrienos) inhiben la acción de los leucotrienos bloqueando el receptor CysLT (por ejemplo: montelukast, zafirlukast, pranlukast) o interrumpiendo la producción de 5-lipoxigenasa (por ejemplo: zileuton).
- En algunos pacientes, los agentes antileucotrienos son efectivos como monoterapia en el tratamiento del asma persistente leve a moderada, aunque la eficacia media de los agentes antileucotrienos es menor que la de los glucocorticoides inhalados. Por lo tanto, los glucocorticoides inhalados son agentes preferidos como primera línea para el control, y los agentes antileucotrienos se consideran alternativas, particularmente en pacientes que tienen dificultad con la adherencia o la técnica de inhalador.
- Los pacientes difieren en su respuesta a los agentes antileucotrienos. Algunos pacientes responden de manera espectacular, mientras que otros no muestran ninguna respuesta.
- En pacientes que no responden, los agentes antileucotrienos mejoran la función pulmonar y la calidad de vida relacionada con los síntomas y disminuyen la frecuencia de las exacerbaciones y la necesidad de medicamento beta-agonistas. Por lo tanto, pueden ser útiles en pacientes que no pueden tolerar, que no están dispuestos a usar o que no han respondido a los glucocorticoides inhalados.
- Los agentes antileucotrienos pueden proporcionar un grado modesto de beneficio aditivo para los pacientes con asma persistente moderada o grave cuya enfermedad no se controla de manera adecuada solo con los glucocorticoides inhalados. Los antileucotrienos añadidos al tratamiento con glucocorticoides inhalados también pueden ser ahorradores de glucocorticoides, aunque este efecto es inconsistente entre los estudios.
- En los pacientes con asma que no se controlan adecuadamente con glucocorticoides inhalados, los beta-agonistas de acción prolongada (LABA) generalmente proporcionan mejoría superior en la función pulmonar en comparación con los agentes antileucotrienos. Sin embargo, las ventajas de los LABA sobre los agentes antileucotrienos en otros puntos finales son más modestas.
- Para evaluar la utilidad de un agente antileucotrieno en cualquier paciente individual, normalmente se realiza una prueba de uno a dos meses, independientemente de qué

¹² Christopher H Fanta, An overview of asthma management. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>.

¹³ Marc Peters-Golden, Antileukotriene agents in the management of asthma. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: mayo 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>.



agente se seleccione y si el modificador de leucotrienos se está utilizando como terapia de primera línea o complementaria.

- Los antagonistas del receptor de leucotrienos, montelukast, zafirlukast y pranlukast, generalmente son bien tolerados. Zileuton se asoció con efectos adversos más frecuentes, que incluye la inflamación del hígado e interacciones medicamentosas.

Dynamed¹⁴:

En la base de datos Dynamed Plus sobre el manejo farmacológico del asma, no se encuentra información sobre el uso de montelukast para el tratamiento de pacientes con asma asociado a rinitis alérgica.

BestPractice¹⁵:

En la base de datos BestPractice en su capítulo "*Asma en adultos*", no se encuentra información sobre el uso de montelukast para el tratamiento de pacientes con asma asociado a rinitis alérgica.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

INTERNACIONALES

GINA (2018)¹⁶

El Global Initiative for Asthma (GINA) en su guía de bolsillo para el manejo y la prevención del asma señala:

En pacientes adultos con asma y además cursan con rinitis y alergia al ácaro de polvo doméstico con exacerbaciones a pesar del uso de corticosteroides inhalados, considerar agregar a la terapia la inmunoterapia sublingual, siempre que FEV1 sea > 70%.

REINO UNIDO (2018)¹⁷

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en su guía de práctica clínica sobre asma, no indica tratamiento del asma asociado con rinitis alérgica.

ESPAÑA (2017)¹⁸

La guía española para el manejo del asma (GEMA) señala para el tratamiento de la rinitis alérgica, lo siguiente:

- La estrategia terapéutica de la rinitis alérgica incluye: educación del paciente, evitación de alérgenos y contaminantes, farmacoterapia e inmunoterapia alérgeno-específica. En la elección del tratamiento farmacológico se debe evaluar la eficacia, la seguridad, la relación coste-efectividad, las preferencias de los pacientes, la gravedad de la enfermedad y la

¹⁴ DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 114449, Asthma in adults and adolescents; [updated 2018 May 07, cited place cited date here]; [about 65 screens]. Available from <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=114449>

¹⁵ BestPractice [Internet]. Ibrahim I, Choong See K. BMJ British Medical Journal. Asthma in adults; [updated 2018, cited mayo 2018]; Available from <http://es.bestpractice.bmj.com>.

¹⁶ Global Initiative for Asthma. POCKET GUIDE FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION Pocket Guide for Health Professionals Updated 2018 (for Adults and Children Older than 5 Years). [cited mayo 2018]; Available from <http://ginasthma.org/2018-pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/>

¹⁷ National Institute for Health and Care Excellence NICE. Asthma. Clinical guideline; [updated 2017, cited mayo 2018]; Available from <https://cks.nice.org.uk/asthma>

¹⁸ Comité Ejecutivo de la GEMA. Guía española para el Manejo del Asma GEMA. [updated 2017, cited mayo 2018]; Available from <https://www.gemasma.com/>



presencia de comorbilidades. El tratamiento farmacológico de la rinitis alérgica debe incluir recomendaciones claras y de manera escalonada según la gravedad. (*Evidencia D*)

- Los **antihistamínicos H1 orales** mejoran los síntomas de la rinitis, tanto en adultos como en niños, incluyendo la rinorrea, los estornudos, el picor nasal y los síntomas oculares, aunque son menos efectivos en la obstrucción nasal. (*Evidencia A*)
- Los **antihistamínicos H1 de segunda generación** (no sedativos) (bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, mequitazina, mizolastina, rupatadina) presentan menos efectos secundarios y se deben usar con preferencia frente a los de primera generación (sedativa), en términos de eficacia pero sobre todo de seguridad. (*Evidencia B*)
- Los **antihistamínicos H1 tópicos** (azelastina, emedastina, epinastina, levocabastina, olopatadina) también se han mostrado eficaces en la rinitis y conjuntivitis alérgica. (*Evidencia A*)
- Los **glucocorticoides intranasales** (budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona) son fármacos antiinflamatorios muy potentes y eficaces en el tratamiento de la rinitis alérgica y no alérgica, tanto en adultos como en niños. La aplicación de glucocorticoides intranasales proporciona una elevada concentración del fármaco en la mucosa nasal, con un mínimo riesgo de efectos adversos sistémicos. Su eficacia sobre los síntomas de la rinitis alérgica, incluyendo la obstrucción nasal y los síntomas oculares, está bien documentada. Representan un tratamiento muy eficaz y de elección en la rinitis alérgica moderada-grave. (*Evidencia A*)
- Los glucocorticoides intranasales son superiores en eficacia a los antihistamínicos y a los antileucotrienos. (*Evidencia A*)
- La combinación de un glucocorticoide y un antihistamínico (propionato de fluticasona y azelastina) administrada por vía intranasal ha demostrado una eficacia superior a la administración por separado de cada fármaco, siendo considerada actualmente una de las indicaciones de primera línea en la rinitis alérgica moderada-grave. (*Evidencia B*)
- Los **glucocorticoides orales** (prednisona, metilprednisolona, deflazacort) en pautas de corta duración se pueden utilizar en casos de rinitis graves que no respondan a otros tratamientos. Los glucocorticoides intramusculares no se deben utilizar en el tratamiento de la rinitis alérgica por la posibilidad de aparición de efectos adversos graves.
- Los **descongestionantes intranasales** (fenilefrina, nafazolina, oximetazolina, tramazolina, xilometazolina) se pueden utilizar durante un periodo corto de tiempo en pacientes con obstrucción nasal importante. No se recomienda su uso en niños. Su uso prolongado (> 5 días) podría desencadenar una rinitis medicamentosa. (*Evidencia B*)
- Los **descongestionantes orales**, (fenilefrina, pseudoefedrina) solos o asociados a antihistamínicos orales (pseudoefedrina y cetirizina, pseudoefedrina y ebastina, pseudoefedrina y loratadina) no están exentos de efectos adversos sistémicos, aunque han demostrado eficacia. Se debe reservar su uso en pacientes en los que la aparición de dichos efectos adversos sea improbable. (*Evidencia C*)
- Los **antagonistas de los receptores de los leucotrienos** (montelukast) son eficaces en el tratamiento de la rinitis y conjuntivitis alérgica, tanto en adultos como en niños, aunque su eficacia es menor que la de los glucocorticoides intranasales o los antihistamínicos orales, por lo que constituyen una segunda línea de tratamiento. Son además eficaces en el tratamiento del asma, por lo que están indicados en pacientes en los que coexisten ambas. (*Evidencia A*)
- Los **anticolinérgicos tópicos** (bromuro de ipratropio) pueden utilizarse para mejorar la rinorrea refractaria a otros tratamientos en la rinitis perenne tanto en niños como en adultos y en el resfriado común. (*Evidencia B*)
- Las **cromonas tópicas** (nedocromil sódico) han mostrado una eficacia moderada en el tratamiento de la rinitis y conjuntivitis alérgicas. (*Evidencia A*)
- El anticuerpo monoclonal contra la IgE, **omalizumab** ha mostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica, sobre todo en pacientes que no experimentan un alivio suficiente a pesar de un tratamiento adecuado siguiendo las recomendaciones actuales. No obstante, en España no figura entre las indicaciones del fármaco en su ficha técnica. (*Evidencia B*)



- La **inmunoterapia con alérgenos** es eficaz y costo-efectiva en el tratamiento de la rinitis alérgica causada por pólenes y ácaros, en adultos y en niños, tanto en su forma de administración subcutánea, como con la oral (sublingual). Precisa para su indicación una correcta valoración de la naturaleza alérgica de la rinitis. Puede alterar el curso natural de la enfermedad alérgica respiratoria, disminuyendo la frecuencia de aparición de asma y previniendo nuevas sensibilizaciones. (*Evidencia A*)
- La inmunoterapia con alérgenos es eficaz para mejorar los síntomas de los pacientes en los que coexiste asma y rinitis. (*Evidencia B*)
- Las **medidas de evitación** de alérgenos de interior (ácaros, hongos), animales domésticos y alérgenos ocupacionales han demostrado una disminución de los niveles de exposición, pero muy poca mejoría en los síntomas y la evolución de la enfermedad. (*Evidencia A*)

AUSTRALIA (2016)¹⁹

El Consejo Nacional Australiano de Asma en su manual para el manejo del asma, no se encuentra información sobre el uso de montelukast para el tratamiento de pacientes con asma asociado a rinitis alérgica.

CANADÁ (2015)²⁰

El Comité Asesor de Guías y Protocolos de la British Columbia de Canadá en su guía de práctica clínica "*Asma en adultos: reconocimiento, diagnóstico y tratamiento*", no indica tratamiento del asma asociado con rinitis alérgica.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

En la búsqueda realizada en PubMed para responder a la pregunta clínica "*en pacientes mayores de doce años con asma y rinitis alérgica, que no ha alcanzado el control con terapia habitual ¿cuál es la eficacia del tratamiento con montelukast?*"; no se encontraron meta-análisis, ni revisiones sistemáticas, se encontraron cuatro ensayos clínicos controlados aleatorizados que respondieron la pregunta clínica, de los cuales dos se presentan en el informe por incluir un mayor número de pacientes en los estudios.

a. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

KATIAL (2010)²¹

Katial et al. realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, triple dummy, de grupos paralelos, con el objetivo de comparar la adición de montelukast a los pacientes que recibieron la combinación propionato fluticasona/salmeterol para el control del asma mientras experimentaban síntomas de asma y alergia. Además evaluaron el efecto del aerosol nasal acuoso de propionato de fluticasona y montelukast en el control de la rinitis alérgica.

Fueron aleatorizados en total 1385 pacientes sintomáticos con asma y rinitis alérgica estacional para recibir la combinación de propionato de fluticasona/sameterol 100/50 microgramos dos veces al día; propionato de fluticasona/salmeterol dos veces al día + aerosol nasal de propionato de fluticasona 200mg una vez al día; propionato de fluticasona/salmeterol dos veces al día + montelukast 10mg una vez al día; o montelukast una vez al día, durante 4 semanas.

¹⁹ National Asthma Council Australia. Australian Asthma Handbook. Management of asthma adults versión 1.2 2016. cited mayo 2018]; Available from <http://www.astmahandbook.org.au/management/adults>

²⁰ Ministry of Health. British Columbia. BCGuidelines. Asthma in adults-recognition, diagnosis and management. Octubre 2015. Cited e mayo 2018; available from: <https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/asthma-adults-fullguideline.pdf>

²¹ Katial RK, Oppenheimer JJ, Ostrom NK, Mosnaim GS, Yancey SW, Waitkus-Edwards KR, Adding montelukast to fluticasone propionate/salmeterol for control of asthma and seasonal allergic rhinitis. Allergy and Asthma Proc 2010 31(1):68-75

Table 1 Baseline demographics and pulmonary function for the intent-to-treat population

	Study Number							
	FSC + FPANS		FSC + MON		FSC		MON	
	575	578	575	578	575	578	575	578
<i>n</i>	182	168	182	165	180	157	181	170
Mean age, yr (SD)	34.9 (12.62)	36.2 (13.12)	33.0 (13.54)	36.6 (12.47)	34.5 (14.64)	37.4 (13.85)	34.5 (12.47)	36.7 (13.90)
Sex, F/M (%)	66/34	69/31	63/37	73/27	57/43	69/31	62/38	64/36
Race (<i>n</i>)								
White (%)	79	84	76	79	77	82	80	85
Black (%)	17	11	19	12	19	14	17	11
Other (%)	4	5	5	9	4	4	3	4
Duration of asthma, yr (SD)	18.5 (12.68)	18.8 (13.07)	16.8 (12.26)	18.0 (12.80)	18.1 (13.72)	20.4 (14.54)	18.7 (12.66)	17.8 (12.71)
FEV ₁ , L (SD)	2.73 (0.58)	2.68 (0.63)	2.75 (0.68)	2.66 (0.62)	2.82 (0.64)	2.65 (0.64)	2.78 (0.59)	2.79 (0.62)
FEV ₁ , % predicted (SD)	80.38 (8.41)	80.28 (8.91)	80.18 (8.65)	79.84 (8.09)	80.50 (8.37)	79.38 (8.33)	80.36 (8.03)	80.95 (8.29)
% Reversibility (SD)	11.54 (8.93)	12.71 (10.88)	13.30 (11.76)	12.46 (12.19)	11.76 (9.71)	11.35 (11.00)	11.15 (10.61)	10.10 (9.44)
% Symptom-free days (SE)	3.7 (0.83)	3.3 (0.83)	3.2 (0.76)	3.4 (0.92)	5.2 (1.04)	3.0 (0.72)	2.7 (0.64)	4.7 (1.05)
% Albuterol-free days (SE)	14.4 (1.83)	10.6 (1.63)	14.1 (1.90)	10.9 (1.77)	11.7 (1.56)	12.0 (1.81)	13.2 (2.01)	11.0 (1.64)

FEV₁ = forced expiratory volume in 1 s; FSC = fluticasone propionate/salmeterol combination; FPANS = fluticasone propionate aqueous nasal spray; MON = montelukast.

Los resultados del estudio mostraron que no se encontraron mejoras adicionales en el control general del asma cuando se agregó montelukast a la fluticasona/salmeterol. El tratamiento con fluticasona/salmeterol produjo mejoras significativas ($p < 0.001$) en todas las medidas clínicas e informadas por el paciente frente a montelukast. Fluticasona/salmeterol + fluticasona spray nasal fue superior a fluticasona/salmeterol + montelukast en la mejora de los síntomas nasales diurnos y nocturnos. Los eventos adversos fueron similares.

En pacientes con asma y rinitis alérgica, la adición de montelukast a fluticasona/salmeterol no proporcionó ningún beneficio adicional en el control del asma. Fluticasona/salmeterol dio como resultado una mejora superior en el control del asma en comparación con montelukast, fluticasona spray nasal también proporcionó un control superior de los síntomas nasales versus montelukast en pacientes alérgicos tratados con fluticasona/salmeterol para el asma.

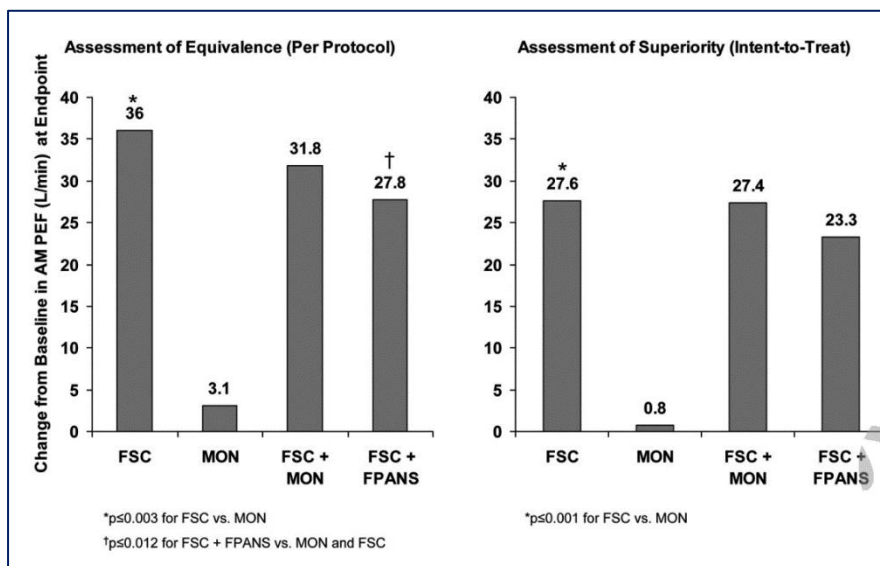


Figure. Mean change from baseline in morning peak expiratory flow (A.M. PEF; L/minute) by treatment.

Los investigadores del estudio concluyeron indicando que los resultados del estudio confirman aún más la eficacia de los corticosteroides tópicos (intranasales e inhalados), específicamente fluticasona propionato, tanto para la rinitis alérgica como para el asma. El control óptimo de la enfermedad en pacientes que simultáneamente experimentan asma y rinitis alérgica se debe lograr con la terapia más efectiva dirigida a cada enfermedad. Así mismo declararon que los investigadores principales son consultores, conferencistas y/o reciben subvenciones de GlaxoSmithKline.

NATHAN (2005)²²

Nathan et al. realizaron un estudio de cuatro semanas, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, con el objetivo de investigar prospectivamente el efecto de la rinitis en el asma en pacientes con rinitis alérgica estacional y asma persistente.

Los pacientes elegibles para el estudio tenían al menos 15 años de edad, tenían al menos dos temporales de alergia y una respuesta positiva de la prueba cutánea. Los pacientes también tenían un diagnóstico de asma persistente. Los pacientes que cumplieron los criterios de asma y rinitis fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes tres tratamientos para la rinitis durante 4 semanas:

1. Spray nasal acuosos de propionato de fluticasona 200ug cada día más una cápsula de placebo.
2. Tableta de montelukast sobre-encapsuladas 10mg cada día, más aerosol nasal acuoso de placebo.
3. Placebo para ambos tratamientos activos.

Los pacientes deberían autoadministrarse dos aerosoles por la vía nasal y una cápsula por la noche durante el periodo del estudio. Todos los medicamentos para el asma (excluyendo el hidrofluoroalcano de albuterol) se interrumpieron después de la aleatorización. Y cada paciente recibió fluticasona/salmeterol 100/50ug dos veces al día durante 4 semanas.

En total fueron examinados 1551 pacientes de los cuales 863 fueron asignados al azar a cada tratamiento, de ellos 805 pacientes completaron el estudio. Las discontinuaciones fueron similares en cada grupo:

7% en el grupo spray nasal de propionato de fluticasona más fluticasona/salmeterol;
6% en el grupo montelukast más fluticasona/salmeterol; y
8% en el grupo placebo más fluticasona/salmeterol.

Los resultados del estudio señalaron que la fluticasona spray nasal más fluticasona/salmeterol tuvo puntuaciones superiores para los síntomas nasales diurnos totales y específicos (congestión, rinorrea, estornudos y picazón) en comparación con montelukast más fluticasona/salmeterol y placebo más fluticasona/salmeterol. Montelukast mas fluticasona/salmeterol fue superior a placebo más fluticasona/salmeterol solo para síntomas nasales diurnos totales y, para picazón y estornudos.

El máximo flujo de expiración matutino, los síntomas de asma y el uso de albuterol (salbutamol) como rescate mejoraron significativamente ($p < 0.001$) en todos los grupos de tratamiento, pero las mejoras fueron comparables en todos los grupos de tratamiento.

²² Nathan, R.A., Yancy, S.W., Waitkus-Edwards, K.. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. Chest. 2005; 128: 1910–20.

**Table 1—Baseline Demographics and Pulmonary Function**

Variables	FPANS qd Plus FSC bid (n = 291)	Montelukast qd Plus FSC bid (n = 282)	Placebo qd Plus FSC bid (n = 290)
Mean age (SD), yr	35.8 (12.6)	34.4 (13.3)	35.7 (14.0)
Female/male gender, %	67/33	66/34	72/28
Ethnic origin, %			
White	76	77	74
African American	11	11	14
Hispanic	11	8	11
Asian	1	2	0
Other	1	1	1
Duration of asthma (SD), yr	18.1 (13.7)	16.7 (13.0)	16.5 (13.3)
FEV ₁ (SD), L	2.8 (0.7)	2.8 (0.6)	2.7 (0.6)
FEV ₁ % predicted (SD)	81.4 (10.8)	80.8 (10.2)	81.1 (9.9)
Percentage of reversibility (SD)	12.4 (11.0)	12.8 (12.2)	11.2 (10.1)
Percentage of symptom-free days (SE)	5.3 (1.0)	6.8 (1.0)	6.1 (1.0)
Percentage of albuterol-free days (SE)	17.4 (2.2)	18.3 (2.3)	16.5 (2.2)
Asthma therapy prior to study enrollment, No. (%)			
Short-acting β -agonists only	169 (61)	167 (61)	176 (65)
Non-ICS therapy	12 (4)	12 (4)	12 (4)
ICS therapy	58 (21)	58 (21)	54 (20)
FSC/concurrent ICS plus long-acting β -agonists	40 (14)	35 (13)	30 (11)
Data not available	12 (4)	10 (4)	18 (6)

Table 2—Mean Change From Baseline in Asthma End Points

Variables	FPANS qd Plus FSC bid (n = 250)	Montelukast qd Plus FSC bid (n = 247)	Placebo qd Plus FSC bid (n = 259)
Morning PEF (SE), L/min			
Baseline	361.3 (7.4)	367.2 (7.4)	362.4 (7.3)
End point*	34.0 (4.3) [†]	31.6 (4.3)	33.6 (4.3)
Evening PEF (SE), L/min			
Baseline	375.3 (7.7)	380.8 (7.7)	375.3 (7.6)
End point	24.9 (4.0) [†]	23.1 (4.0)	24.6 (3.9)
Percentage of symptom-free days (SE)			
Baseline	5.3 (1.0)	6.8 (1.0)	6.1 (1.0)
End point	20.6 (3.3) [†]	23.4 (3.2)	23.6 (3.3)
Percentage of albuterol-free days (SE)			
Baseline	17.4 (2.2)	18.3 (2.3)	16.5 (2.2)
End point	34.8 (3.5) [†]	36.4 (3.5)	31.6 (3.4)

*Average of the last 7 days of available on-treatment data.

[†]p \geq 0.337 for FPANS plus FSC vs montelukast plus FSC and placebo plus FSC.

**Table 3—Asthma Outcomes in Patients with FEV₁ < 80% and ≥ 80% Predicted at Baseline**

Variables	FPANS qd Plus FSC bid (n = 111)	Montelukast QD Plus FSC bid (n = 122)	Placebo qd Plus FSC bid (n = 117)
FEV₁ < 80%			
Morning PEF (SE), L/min			
Baseline	341.2 (11.1)	343.0 (10.9)	346.7 (11.3)
End point*	34.9 (7.1)	32.2 (6.8)	38.4 (7.2)
Evening PEF (SE), L/min			
Baseline	354.1 (11.6)	355.4 (11.3)	359.7 (11.8)
End point	25.2 (6.5)	22.8 (6.3)	27.0 (6.7)
Percentage of symptom-free days (SE)			
Baseline	3.1 (1.1)	3.7 (1.1)	3.6 (1.2)
End point	17.0 (5.2)	21.4 (5.0)	23.0 (5.3)
Percentage of albuterol-free days (SE)			
Baseline	9.7 (3.3)	14.8 (3.2)	9.9 (3.3)
End point	36.6 (5.4)	39.0 (5.3)	38.0 (5.6)
FEV₁ ≥ 80%			
Morning PEF (SE), L/min			
Baseline	372.5 (9.5)	391.2 (10.0)	372.8 (9.3)
End point	37.9 (5.3)	34.2 (5.6)	32.2 (5.1)
Evening PEF (SE), L/min			
Baseline	388.6 (9.9)	407.5 (10.4)	387.3 (9.6)
End point	28.7 (5.0)	26.4 (5.3)	25.4 (4.8)
Percentage of symptom-free days (SE)			
Baseline	4.6 (1.5)	7.5 (1.6)	5.4 (1.5)
End point	23.5 (4.3)	24.5 (4.6)	22.9 (4.2)
Percentage of albuterol-free days (SE)			
Baseline	20.2 (3.1)	18.6 (3.2)	20.7 (3.0)
End point	38.2 (4.6)	38.6 (4.8)	30.8 (4.4)

*Average of the last 7 days of available on-treatment data.

Table 4—Mean Change From Baseline in Daytime Nasal Symptom Scores*

Variables	FPANS qd Plus FSC bid (n = 291)	Montelukast qd Plus FSC bid (n = 282)	Placebo qd Plus FSC bid (n = 290)
Total nasal symptom score			
Baseline	260.7 (4.6)	269.1 (4.7)	260.5 (4.5)
Change over weeks 1 and 2†	− 99.1 (5.8)‡	− 73.0 (6.0)§	− 60.7 (5.8)
Change over weeks 1 to 4	− 117.0 (6.2)‡	− 89.1 (6.4)§	− 73.7 (6.2)
Nasal congestion symptom score			
Baseline	71.5 (1.3)	73.0 (1.3)	71.3 (1.3)
Change over weeks 1 and 2	− 24.0 (1.6)‡	− 16.7 (1.6)	− 15.5 (1.6)
Change over weeks 1 to 4	− 29.0 (1.7)‡	− 20.7 (1.7)	− 19.1 (1.7)
Nasal itching symptom score			
Baseline	63.7 (1.5)	66.8 (1.6)	64.3 (1.5)
Change over weeks 1 and 2	− 24.0 (1.6)‡	− 18.7 (1.6)§	− 14.9 (1.6)
Change over weeks 1 to 4	− 28.8 (1.7)‡	− 22.8 (1.7)§	− 18.2 (1.7)
Rhinorrhea symptom score			
Baseline	65.7 (1.5)	66.6 (1.5)	66.0 (1.5)
Change over weeks 1 and 2	− 26.5 (1.6)‡	− 18.7 (1.7)	− 16.5 (1.6)
Change over weeks 1 to 4	− 30.7 (1.7)‡	− 22.7 (1.7)	− 19.6 (1.7)
Sneezing symptom score			
Baseline	59.8 (1.6)	62.7 (1.7)	59.0 (1.6)
Change over weeks 1 and 2	− 25.4 (1.6)‡	− 19.1 (1.7)§	− 14.7 (1.6)
Change over weeks 1 to 4	− 29.3 (1.7)‡	− 23.1 (1.7)§	− 17.6 (1.7)

*Data are presented as mean (SE).

†Primary efficacy outcome measure.

‡p ≤ 0.001 for FPANS plus FSC vs montelukast plus FSC and placebo plus FSC.

§p ≤ 0.048 for montelukast plus FSC vs placebo plus FSC.

||Secondary efficacy outcome measure.

Table 5—Mean Change From Baseline in Nighttime Nasal Symptom Scores*

Variables	FPANS qd Plus FSC bid (n = 291)	Montelukast qd Plus FSC bid (n = 282)	Placebo qd Plus FSC bid (n = 290)
Total nasal symptom score			
Baseline	4.37 (0.15)	4.53 (0.15)	4.33 (0.15)
Change over weeks 1 and 2	- 1.89 (0.11)†	- 1.34 (0.12)	- 1.20 (0.11)
Change over weeks 1 to 4	- 2.10 (0.11)†	- 1.60 (0.11)	- 1.41 (0.11)
Nasal congestion symptom score			
Baseline	1.30 (0.06)	1.37 (0.06)	1.25 (0.06)
Change over weeks 1 and 2	- 0.64 (0.04)†	- 0.49 (0.05)	- 0.46 (0.04)
Change over weeks 1 to 4	- 0.70 (0.04)†	- 0.56 (0.04)	- 0.52 (0.04)
Symptom score for difficulty in falling asleep			
Baseline	2.10 (0.05)	2.15 (0.05)	2.13 (0.05)
Change over weeks 1 and 2	- 0.77 (0.05)†	- 0.51 (0.05)	- 0.43 (0.04)
Change over weeks 1 to 4	- 0.86 (0.05)†	- 0.61 (0.05)	- 0.53 (0.05)
Symptom score for awakenings due to nasal symptoms			
Baseline	0.97 (0.06)	1.01 (0.06)	0.94 (0.06)
Change over weeks 1 and 2	- 0.47 (0.04)†	- 0.35 (0.04)	- 0.30 (0.04)
Change over weeks 1 to 4	- 0.54 (0.04)†	- 0.42 (0.04)	- 0.36 (0.04)

*Data are presented as mean (SE).

†p ≤ 0.002 for FPANS plus FSC vs montelukast plus FSC and placebo plus FSC.

Table 6—Patient-Rated Satisfaction With Therapy*

Overall Satisfaction With Study Medication	FPANS qd Plus FSC bid (n = 288)†	Montelukast qd Plus FSC bid (n = 281)	Placebo qd Plus FSC bid (n = 284)
Very satisfied	32	22	25
Satisfied	37	33	26
Slightly satisfied	14	13	14
Neutral	10	11	12
Slightly dissatisfied	3	7	7
Dissatisfied	3	8	10
Very dissatisfied	1	5	6

*Data are presented as %.

†p < 0.001 for FPANS plus FSC vs montelukast plus FSC and placebo plus FSC.

Los investigadores concluyeron el estudio señalando que en los pacientes con asma persistente tratados con fluticasona/salmeterol, la adición de montelukast o fluticasona spray nasal para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, no produjo mejoras adicionales en el control general del asma en comparación con fluticasona/salmeterol solo. Sin embargo, la fluticasona spray nasal proporcionó un control superior de rinitis en comparación con montelukast. Así mismo declararon que el estudio fue financiado por GlaxoSmithKline.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

LAW S (2017)²³

Law S. et al. realizaron una revisión sistemática (narrativa) con el objetivo de evaluar sistemáticamente la evidencia de la literatura publicada de estudios de diferentes diseños para investigar la asociación entre los eventos neuropsiquiátricos y los agentes modificadores de leucotrienos.

²³ Law SWY, Wong AYS, Anand S, et al. Neuropsychiatric Events Associated with Leukotriene- Modifying Agents: A Systematic Review. Drug Saf 2017; 41:253-265. doi:10.1007/s40264-017-0607-1

El *resultado primario* de interés se definió como las condiciones suicidas, que incluía suicidio consumado, intento de suicidio, idea suicida y autolesión, ya sea presentadas por separado o como un resultado combinado. Los *resultados secundarios* incluyeron otros eventos neuropsiquiátricos como alucinaciones, psicosis, trastornos de la personalidad, agitación, hostilidad, irritabilidad, depresión, ansiedad, trastornos del estado de ánimo, hiperactividad, deterioro cognitivo, trastornos del sueño, anomalías del sueño, convulsiones y temblor.

La revisión incluyó 33 estudios entre ellos se incluyeron:

- Estudios de cohortes (n=2)
- Estudios casos y controles anidados (n=2)
- Estudios de farmacovigilancia (n=10)
- Series temporales interrumpidas (n=2)
- Serie de casos (n=1)
- Informes de casos (n=6)
- Revisión de informes de casos (n=1)
- Resúmenes de congreso (n=9)

De los artículos incluidos, 12 informaron condiciones suicidas como uno de los resultados; debido a la heterogeneidad de los diferentes diseños de estudios, los resultados no pudieron agruparse en un meta-análisis.

Los resultados de la revisión señalaron que cuatro estudios observacionales no encontraron una asociación significativa, mientras que 10 estudios de farmacovigilancia usando diferentes bases de datos globales detectaron señales. En particular, algunos estudios sugieren que la advertencia de la FDA emitida en el 2008 podría haber influenciado en la tasa de notificaciones de los eventos neuropsiquiátricos. El riesgo de eventos neuropsiquiátricos no se cuantificó, debido a la falta de ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales que investiguen la asociación. Los investigadores concluyeron la revisión señalando que se debe realizar estudios epidemiológicos de alta calidad para evaluar la asociación y cuantificar el riesgo, no solo en niños, sino también en adultos.

b. ENSAYOS CLÍNICOS

NATHAN (2005)²⁴

En el estudio realizado por Nathan et al. se indica que en general todos los tratamientos fueron bien tolerados, y la incidencia de eventos adversos fueron similares en todos los grupos:

	Fluticasona spray más fluticasona/salmeterol	Montelukast más fluticasona/salmeterol	Placebo más fluticasona/salmeterol
Incidencia	36%	40%	42%
Cefalea	9%	14%	13%
Dolor de garganta	3%	4%	3%
Epistaxis	3%	2%	4%
Dispepsia	2%	4%	2%
Dolor de espalda	2%	1%	3%

c. PRESCRIBIR

2011²⁵

La revista francesa Prescrire en su publicación realizada en el 2011, señala que en junio del 2011, el Centro de Farmacovigilancia del país Vasco español advirtió sobre los efectos

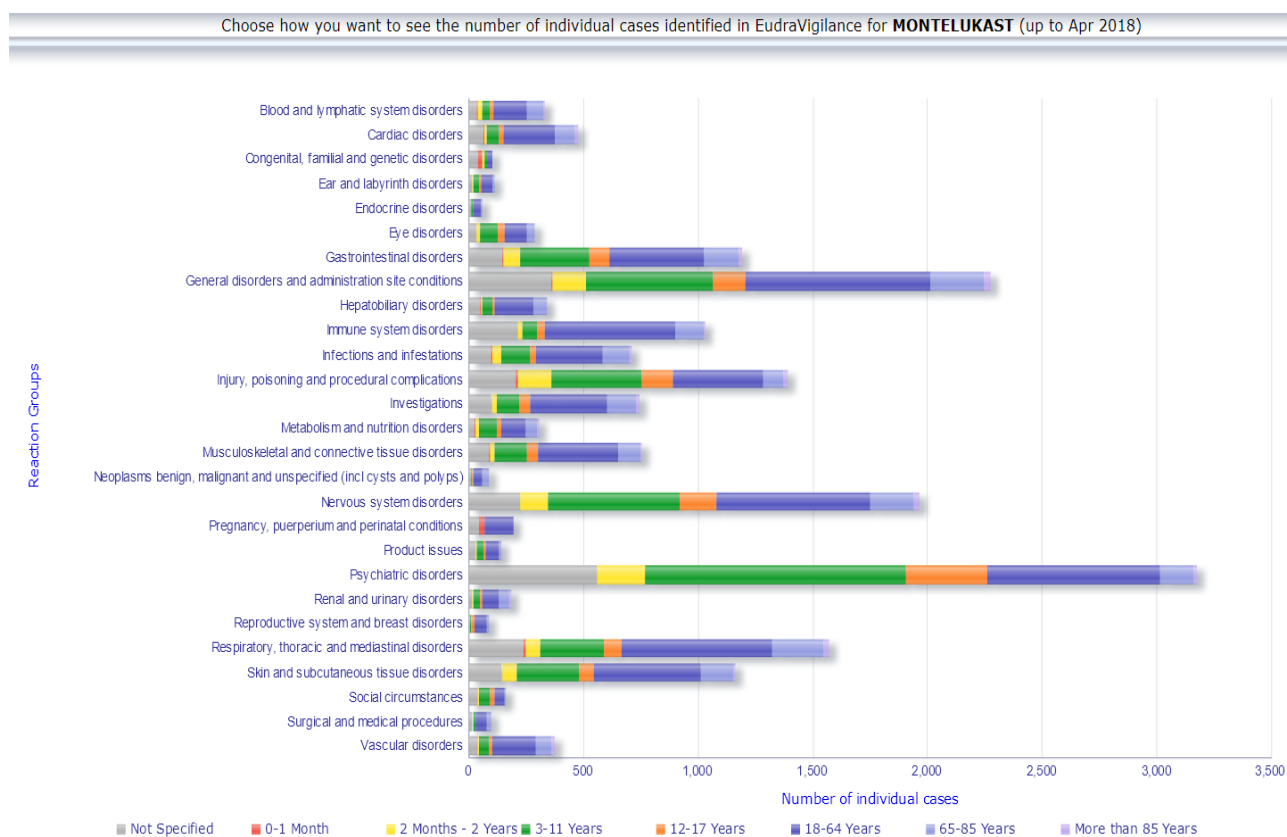
²⁴ Nathan, R.A., Yancy, S.W., Waitkus-Edwards, K.. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. Chest. 2005; 128: 1910–20.

²⁵ "Montelukast: troubles psychiques" Rev Prescrire 2011 ; 31 (337) : 827

psicológicos secundarios de montelukast. Se han notificado 461 eventos adversos atribuidos a montelukast en España hasta junio del 2011, de los cuales 145 (31.4%) fueron trastornos mentales, 91 casos involucraron a niños menores de 12 años. Los trastornos más comunes fueron: nerviosismo (40 veces), insomnio (36), pesadillas (24), agresividad (16), alucinaciones (15), agitación (11). Los trastornos psicológicos son parte del perfil de eventos adversos de montelukast. La Agencia Canadiense de Medicamentos informó en el 2009, 13 informes de pensamientos y comportamientos suicidas o autolesiones. Otras 29 observaciones se referían a depresión, hostilidades o trastornos psicóticos atribuidos a montelukast. 26 pacientes eran menores de 18 años.

d. EUDROVIGILANCIA²⁶

En la base de datos Eudrovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta abril del 2017 se reportaron 9189 casos de sospecha de reacciones adversas para montelukast, divididos de la siguiente forma:



e. VIGIACCES²⁷

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que desde 2006 hasta el 2018 se recuperaron 19514 registros que reportaron 35966 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento montelukast divididos de la siguiente forma:

²⁶ Montelukast. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. Disponibles en: <http://adrreports.eu>.

²⁷WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: JUNIO 2018]. URL disponibilidad en: <http://www.vigiaccess.org/>



	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	Psychiatric disorders	6439
2	General disorders and administration site conditions	4741
3	Nervous system disorders	4427
4	Gastrointestinal disorders	3174
5	Skin and subcutaneous tissue disorders	2729
6	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2707
7	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1539
8	Injury, poisoning and procedural complications	1503
9	Immune system disorders	1177
10	Investigations	1162
11	Infections and infestations	1011
12	Cardiac disorders	771
13	Eye disorders	571
14	Product issues	552
15	Vascular disorders	535
16	Metabolism and nutrition disorders	488
17	Blood and lymphatic system disorders	433
18	Renal and urinary disorders	334
19	Hepatobiliary disorders	305
20	Social circumstances	298
21	Ear and labyrinth disorders	233
22	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	220
23	Reproductive system and breast disorders	187
24	Surgical and medical procedures	148
25	Congenital, familial and genetic disorders	118
26	Neoplasms benign, malignant and unspecified	88
27	Endocrine disorders	76

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. CONSUMOS

No se encontró datos de consumo de montelukast en los reportes realizados por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud entre enero y marzo del 2018 (1er trimestre)²⁸.

b. COSTOS

	Coste del tratamiento y comparación con otras alternativas		
	Montelukast 10mg tableta	Budesonida 100mcg/dosis spray nasal	Loratadina 10mg tableta
Posología	10mg/día	200mcg/día	10mg/día
Dosis diarias necesarias por paciente	1 dosis	2 dosis	1 dosis
Dosis mensuales por paciente	30 dosis	60 dosis	30 dosis
Precio Unitario S/.	4.00 ²⁹	63.29 ³⁰	0.06 ³¹
Costo por mes S/.	120.00	63.29	1.80

²⁸ DIGEMID/MINSA. Análisis detallado de la disponibilidad de P.F., D.M. Y P.S. [En línea]. [Fecha de consulta: junio 2018]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=821>

²⁹ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público: farmacia del centro médico municipal Belén) [Internet]. [Fecha de consulta: junio 2018]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

³⁰ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector privado-mediana) [Internet]. [Fecha de consulta: junio 2018]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

³¹ Publicación de Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Establecimiento de salud del MINSA Agosto 2017 [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>



X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

En la revisión realizada en las agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria³², se encontraron las siguientes indicaciones:

Montelukast	
FDA	<ul style="list-style-type: none"> · Profilaxis y tratamiento crónico del asma en pacientes de 12 meses o más. · Prevención aguda de la broncoconstricción inducida por el ejercicio en pacientes mayores de 6 años de edad. · Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional en pacientes mayores de 2 años de edad, y rinitis alérgica perenne en pacientes mayores de 6 meses de edad.
AEMPS	<ul style="list-style-type: none"> · Montelukast comprimidos está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes con asma persistente de leve a moderada, no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los β-agonistas de acción corta "a demanda" no permiten un control clínico adecuado del asma. · En aquellos pacientes asmáticos en los que montelukast comprimidos está indicado para el asma, montelukast comprimidos también puede proporcionar alivio sintomático de la rinitis alérgica estacional. · Montelukast comprimidos también está indicado en la profilaxis del asma cuando el componente principal sea la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos³³, no se encuentra incluido el medicamento montelukast.

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)³⁴ no se encuentra incluido el medicamento montelukast.

XI. CONCLUSIÓN

En la revisión de sumarios y guías de práctica clínica no se encontró información en el que se recomienda que el uso de montelukast para el tratamiento del asma asociado a la rinitis alérgica, es más efectivo que el tratamiento con corticosteroides inhalados o intranasales, ellos señalan que el control más efectivo del asma asociado a rinitis alérgica se logra con la terapia dirigida a cada enfermedad. De igual manera en la revisión y análisis de los ensayos clínicos controlados aleatorizados, no se encontró evidencia que el uso de montelukast para el tratamiento del asma asociado a la rinitis alérgica sea más efectivo que la budesonida 100mcg/dosis spray nasal.

En base a la revisión y análisis de la evidencia respecto al medicamento Montelukast tableta para el tratamiento de pacientes mayores de 12 años con asma (estadios: intermitente, persistente, leve, moderado y severo) cuando se asocia a rinitis alérgica y no ha alcanzado el control con terapia habitual, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional

³² Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID/MINSA. Agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria [En línea]. [Fecha de consulta: marzo 2018]. URL disponible en: <https://bvccenadim.digemid.minsa.gob.pe/enlaces/agencias-reguladoras-de-paises-de-alta-vigilancia-sanitaria>

³³ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. 2017 [Accessed junio 2018]; Available: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1

³⁴ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: junio 2018



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), por no existir hasta el momento de la evaluación de este medicamento, suficiente evidencia disponible que muestre mayores beneficios de eficacia, seguridad y costos que la alternativa existente (budesonida 100mcg/dosis spray nasal) en el PNUME vigente.