

**Comprimidos de Dosis Fijas
de Montelukast y Levocetirizina
en la Rinitis Alérgica**





Rinitis alérgica, una enfermedad frecuente

La rinitis alérgica (RA) es una de las enfermedades más comunes y generalmente persiste durante toda la vida. Es un trastorno sintomático que se caracteriza por estornudos, prurito nasal y obstrucción del flujo de aire con secreción nasal clara. Los síntomas se producen después de la exposición a alérgenos y a la inflamación mediada por inmunoglobulina E. Tiene una fuerte tendencia hereditaria con un historial familiar de alergias; sin embargo, los factores ambientales también pueden desencadenar una reacción alérgica latente.



Tratamiento de la rinitis alérgica según las Guías ARIA (*Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*)

Para los casos leves y persistentes, las Guías recomiendan antihistamínicos orales o intranasales, descongestivos o corticosteroides intranasales. Para los casos de rinitis moderada a grave, la recomendación de primera línea son los corticosteroides intranasales en combinación con antihistamínicos orales o intranasales, con descongestivos intranasales como tratamiento de segunda línea. **El montelukast y la levocetirizina son tratamientos diarios que alivian los síntomas durante 24 horas en pacientes con RA intermitente o persistente.**



Ventajas del montelukast y la levocetirizina

El montelukast es un potente antagonista específico de los receptores de leucotrienos y un tratamiento eficaz y bien tolerado para la inflamación de las vías respiratorias, tanto en pacientes con RA estacional o perenne sin asma como en individuos en los que la RA es comórbida con asma. Por su parte, la levocetirizina es un antihistamínico H1 no sedante, eficaz para los síntomas de alergia y que es bien tolerado; mejora la calidad de vida, alivia los síntomas y reduce el costo general de la enfermedad. La combinación levocetirizina y montelukast es beneficiosa y su efecto es equivalente al de los corticosteroides intranasales. **Cuando el montelukast y la levocetirizina se administran de forma concomitante, son más eficaces para mejorar los síntomas de la rinitis que la monoterapia.**



Farmacocinética del montelukast y la levocetirizina

El montelukast se metaboliza de forma extensa y menos del 0.2% administrado por vía oral se recupera en la orina. Por el contrario, la principal vía de excreción de la levocetirizina y sus metabolitos es la orina, que representa una media del 85.4% de la dosis administrada. No es necesario ajustar la dosis de montelukast al administrarlo junto con teofilina, prednisona, descongestivos o inductores de la enzima CYP. La dosis terapéutica de levocetirizina no inhibe las isoenzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 de CYP y no activa las isoenzimas 1A2, 2C9 y 3A4 de UGT1A o CYP. Por lo tanto, **es muy poco probable que exista una interacción farmacocinética entre el montelukast y la levocetirizina.**



Farmacocinética similar entre la CDF y los comprimidos separados de montelukast/levocetirizina

El comprimido de combinación de dosis fijas (CDF) de montelukast y levocetirizina mostró perfiles de tolerabilidad y farmacocinética comparables a los comprimidos administrados por separado, en el presente estudio y en ensayos anteriores. Ni la concentración máxima ni el área bajo la curva a la última concentración detectable fueron significativamente influenciadas por las diferentes intervenciones.



Mejoría del cumplimiento con la CDF de montelukast/levocetirizina

La CDF de 10 mg/5 mg de montelukast/levocetirizina puede mejorar el cumplimiento, en comparación con la administración de los dos comprimidos por separado.



Para los pacientes con RA que requieran un tratamiento combinado, la CDF de montelukast y levocetirizina será una opción terapéutica conveniente.

Comparación de la farmacocinética y la tolerabilidad de montelukast/levocetirizina administrados como una combinación de dosis fijas y como comprimidos separados

El objetivo del estudio de Kim y col. fue evaluar la farmacocinética y la tolerabilidad de la combinación de dosis fija (CDF) de montelukast y levocetirizina en un período determinado, en comparación con los comprimidos separados de montelukast 10 mg y levocetirizina 5 mg, en un segundo período, con una semana de descanso entre ambos períodos.

El estudio cruzado, aleatorizado, abierto, de dosis única, de dos secuencias, de dos períodos se realizó en 28 sujetos varones sanos, de entre 20 y 55 años (media de 25.96 años) y con un índice de masa corporal (IMC) de 19 a 28 kg/m² (media de 21.67 kg/m²); 27 pacientes completaron el estudio farmacocinético. En cada período, se administró por vía oral la CDF o tabletas separadas de montelukast/levocetirizina, y se recolectaron muestras de sangre seriadas para el análisis farmacocinético hasta 34 horas después de la dosificación. A cada muestra se le realizó cromatografía líquida para determinar la farmacocinética.

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon utilizando análisis no compartimentales. Se estimaron los intervalos de confianza (IC) del 90% de la relación de las medias geométricas (RMG) de la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y del área bajo la curva (ABC) hasta la última concentración detectable ($ABC_{\acute{u}ltima}$) para las dos intervenciones.

Durante el período de estudio, los investigadores observaron de cerca a los sujetos considerando la posibilidad de eventos adversos (EA), incluido el síndrome de hipersensibilidad a fármacos. Se realizaron evaluaciones de tolerabilidad para todos los individuos que recibieron el fármaco al menos una vez.

Los perfiles farmacocinéticos de las dos intervenciones fueron comparables. Para el montelukast, las RMG y los IC 90% para la $C_{m\acute{a}x}$ y $ABC_{\acute{u}ltima}$ fueron 0.9800 (0.8903 a 1.0787) y 1.0706 (0.9968 a 1.1498), respectivamente. Los valores correspondientes para levocetirizina fueron 0.9195 (0.8660 a 0.9763) y 1.0375 (1.0123 a 1.0634), respectivamente. Ambas intervenciones fueron bien toleradas (Figuras 1 y 2).

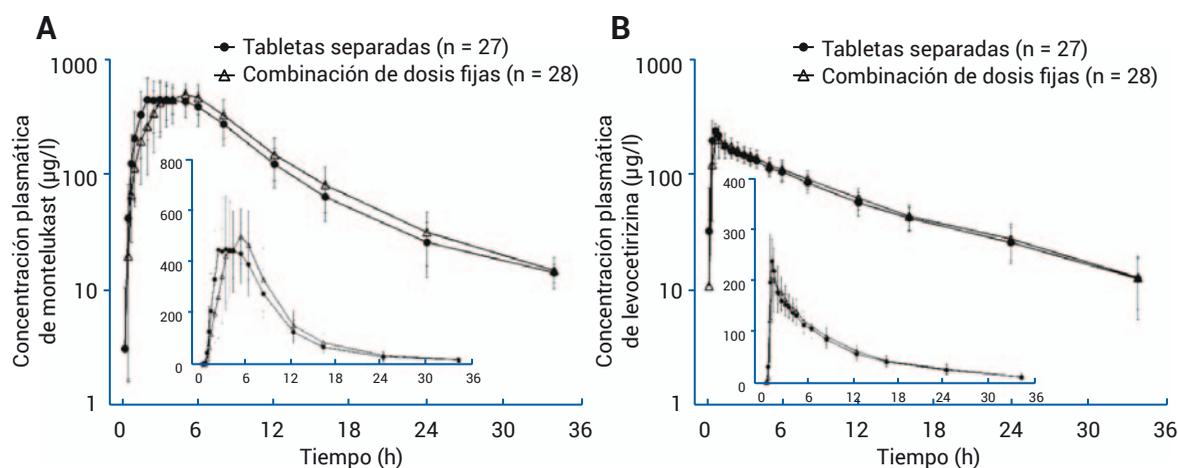


Figura 1. Comparación de la farmacocinética y la tolerancia a montelukast/levocetirizina.

Perfiles de concentración plasmática media-tiempo de (A) montelukast y (B) levocetirizina después de la administración de una dosis única de una combinación de dosis fijas o de comprimidos separados, en una escala semilogarítmica. El recuadro muestra los mismos datos en una escala lineal.

n, número de pacientes; h, horas.

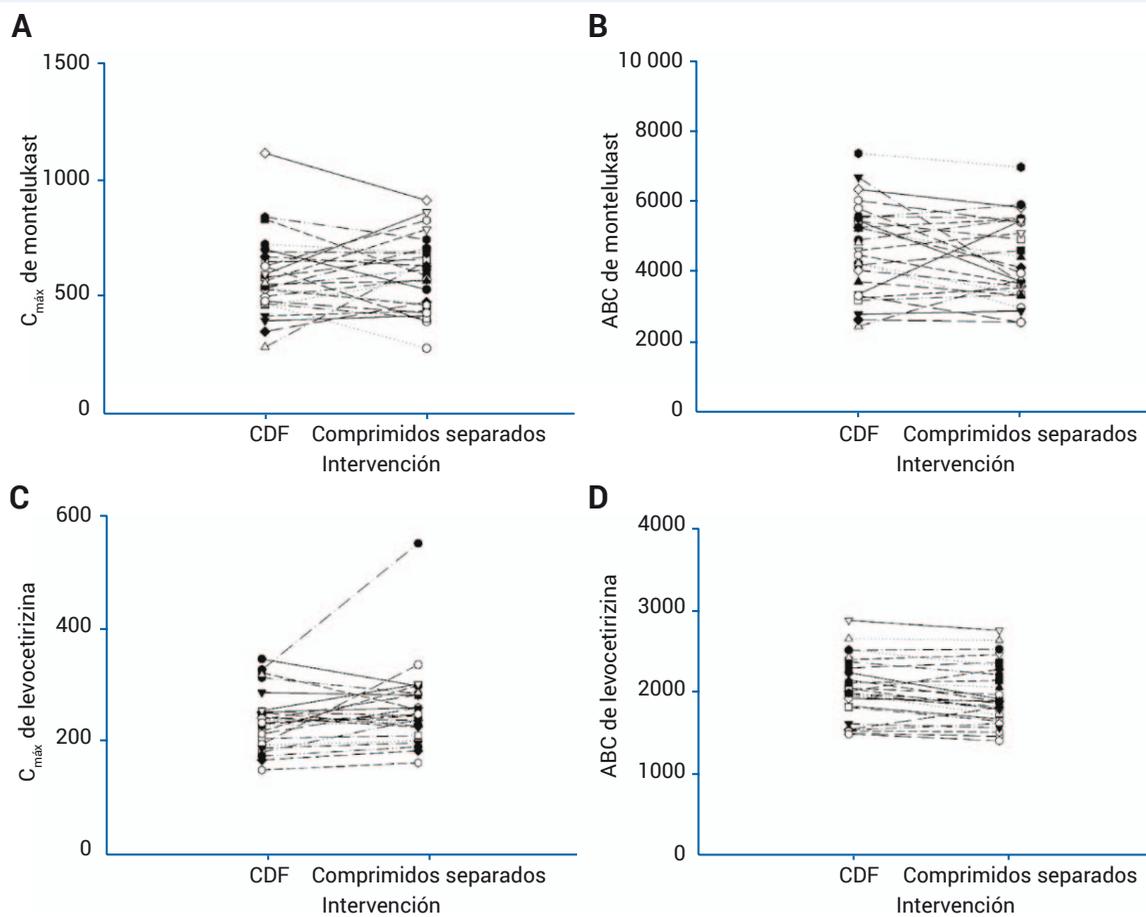


Figura 2. Comparación de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de montelukast/levocetirizina. Comparaciones individuales de (A) la $C_{m\acute{a}x}$ de montelukast, (B) el $ABC_{\acute{u}ltima}$ de montelukast, (C) la $C_{m\acute{a}x}$ de levocetirizina y (D) la $ABC_{\acute{u}ltima}$ de levocetirizina después de la administración oral de una dosis única de la CDF o comprimidos separados. Cada símbolo y línea representan un aspecto individual evaluado en el estudio. $C_{m\acute{a}x}$, concentración plasmática máxima; $ABC_{\acute{u}ltima}$, área bajo la curva de concentración desde el tiempo cero hasta el último momento cuantificable; CDF, combinación de dosis fijas.

No se observaron EA graves ni casos de síndrome de hipersensibilidad a fármacos durante el estudio, y ningún individuo se retiró de la investigación debido a EA.

En conclusión, los perfiles de farmacocinética y tolerabilidad del montelukast y la levocetirizina después de una sola administración oral fueron comparables entre la CDF y los comprimidos por separado. Para los pacientes con RA que requieran un tratamiento combinado, un solo comprimido de montelukast y levocetirizina será una opción terapéutica conveniente.