

INFORME FINAL DE ENSAYO CLÍNICO

1. PORTADA

Título del estudio: Ensayo clínico doble-ciego aleatorizado controlado con placebo para evaluar la eficacia en la sintomatología respiratoria leve-moderada de montelukast en pacientes con COVID persistente [PROYECTO E-SPERANZA COVID]

Producto en estudio:

Producto: Montelukast

Presentación: Montelukast/Pluralais® y en comprimidos Laboratorios Alter®, reacondicionado en cápsulas, a dosis de 10 mg V.O. una vez al día durante 4 semanas.

Enfermedad/Trastorno en estudio: COVID persistente

Diseño: Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego y multicéntrico, en pacientes con COVID persistente respiratorio con disnea como síntoma principal.

Promotor: Institut Universitari de Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, representado por su gerente el Dr. Josep Basora Gallisà.

Nº EudraCT: 2021-000605-24

Fase del ensayo clínico: Estudio clínico (fase III) con producto autorizado y comercializado, comparado con placebo.

Fecha de inicio del estudio (inclusión del primer paciente): 11 agosto 2021

Fecha de finalización del estudio (última visita del último paciente): 28 agosto 2023

Investigadora coordinadora: Dra. Betlem Salvador González

Monitorización: Cristina Miranda Jiménez y Pablo Serrano Irigoyen

Análisis estadístico: Oriol Cunillera Puertolas

Informe final: Ramon Monfà Escolà

Fecha del Informe final: 03-7-2024. El ensayo se ha realizado conforme al protocolo y a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, de conformidad con la Guía Tripartita Armonizada (ICH) para la Buena Práctica Clínica.

2. RESUMEN

<u>Nombre del promotor</u> Institut universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol)	<u>Individual Study Table Referring to part of the Dossier:</u> No Procede	<u>(For National Authority Use only)</u>
<u>Nombre del producto comercial</u> Pluralais	<u>Volume:</u> No Procede	
<u>Nombre del principio activo</u> Montelukast	<u>Page:</u> No Procede	
<u>Título del estudio</u> Ensayo clínico doble-ciego aleatorizado controlado con placebo para evaluar la eficacia en la sintomatología respiratoria leve-moderada de montelukast en pacientes con COVID persistente [PROYECTO E-SPERANZA COVID]		
<u>Investigadores:</u> Xavier Calero Ribera, Alex Trepas González, Marta Via Vidal, Zully Karin Amaya Carrera, M Jesús Gallardo Guerra, Arnau Segura Anducas, Nancy Castillo Elinan, Cristina Armengol Mercader, Yolanda Sanz Gonzalez, Laura Romera Liébana, Pere Simonet Aineto, Isabel Zamora Casas, Carles Rubio Ripollès, M ^a Antonia Coll Bosch, Maria del Mar Gili Riu, Pere Torán Montserrat y Rosa Magallón Botaya.		
<u>Centros participantes en el estudio:</u> CAP 17 de Setembre, CAP Just Oliveras, CAP Molí Nou, CAP Camps Blancs, CAP Can Moritz, CAP Corbera, CAP El Pla, CAP Vinyets, CAP Montnegre, CAP Raval Nord, CAP Maria Bernades, CAP Amadeu Torner, CAP Florida, CAP Martí i Julià, CAP La Sagrera, CAP El Maresme y CS Arrabal.		
<u>Publicación (referencia):</u> Protocolo: Mera-Cordero F, Bonet-Monne S, Almeda-Ortega J, García-Sangenís A, Cunillera-Puértolas O, Contreras-Martos S, Alvarez-Muñoz G, Monfà R, Balanzo-Joué M, Morros R, Salvador-Gonzalez B. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial to assess the efficacy of montelukast in mild to moderate respiratory symptoms of patients with long COVID: E-SPERANZA COVID Project study protocol. Trials. 2022 Jan 6;23(1):19. doi: 10.1186/s13063-021-05951-w. Erratum in: Trials. 2022 Feb 9;23(1):130. doi: 10.1186/s13063-022-06073-7. PMID: 34991703; PMCID: PMC8733792. Resultados: Pendiente		
<u>Periodo de estudio</u> Fecha inclusión primer paciente: 11/08/2021 Fin ensayo: 28/08/2023. Finalización anticipada por la imposibilidad de captar nuevos pacientes candidatos a formar parte del estudio.		<u>Fase de desarrollo:</u> Ensayo clínico fase III
<u>Objetivos:</u> <u>Principal:</u> Determinar la eficacia de 10 mg de montelukast cada 24 horas vía oral, versus placebo, durante 4 semanas en la mejora de la calidad de vida en el paciente con infección por SARS-CoV-2 y clínica respiratoria persistente (más de 1 mes de evolución y menos de 12 meses) leve-moderada, según la escala COPD Assessment Test (CAT). <u>Objetivos secundarios:</u> <ul style="list-style-type: none">• Evaluar el efecto de montelukast versus placebo en la mejora de la capacidad al esfuerzo según el test “1min sit-to-stand”.• Evaluar el efecto de montelukast versus placebo en la desaturación de O₂ ≥ 4% con el esfuerzo (test “1min sit-to-stand”).• Evaluar el efecto de montelukast versus placebo en la mejora del grado de afectación funcional post-COVID.• Evaluar el efecto de montelukast versus placebo en la mejora de otra sintomatología en paciente con infección por SARS-CoV-2 y síntomas persistentes de más de 1 mes de evolución del tipo: astenia, cefalea, confusión mental ageusia, y anosmia.		

- Evaluar el efecto de montelukast versus placebo en la mortalidad.
- Evaluar el efecto de montelukast versus placebo en el uso de recursos asistenciales: visitas a atención primaria, urgencias de atención primaria y/u hospital, ingresos hospitalarios.
- Evaluar el efecto de montelukast versus placebo en la reducción de días de incapacidad laboral.
- Evaluar el efecto de montelukast versus placebo en efectos secundarios de la medicación.
- Evaluar si los anticuerpos antinucleares son predictores de respuesta a montelukast.
- Evaluar la calidad de vida de la sintomatología respiratoria según la escala CAT al mes de finalizar el tratamiento.

Metodología

Ensayo clínico aleatorizado, fase III, paralelo, doble-ciego y multicéntrico.

El ensayo pretende comparar la mejora en la calidad de vida de los pacientes con COVID persistente asociado a sintomatología respiratoria tratados con montelukast versus a los tratados con placebo después de recibir un comprimido diario de 10 mg durante 4 semanas.

Aleatorización:

Los pacientes fueron asignados secuencialmente a medida que entraron en el estudio. La aleatorización de los pacientes se realizó mediante asignación del código de tratamiento más pequeño disponible en el centro. La aleatorización de tratamientos se realizó por bloques. La dispensación del tratamiento mediante este método aseguraba el correcto balance entre grupos en una proporción 1:1.

La participación de un paciente en el ensayo constó de 4 visitas:

VISITA 1: Visita basal, presencial. Día de inclusión (día 1). Se asignaba el tratamiento de estudio y se explicaba al paciente que debería tomarlo diariamente durante 28 días. Se evalúa la calidad de vida basal mediante el test CAT, así como también se evalúa el grado de disnea al esfuerzo y desaturación de oxígeno, medido según el test 1 min sit-to-stand y el grado de afectación funcional post-COVID (PCFS).

VISITA 2 (día 7): Se contactaba por teléfono al paciente para realizar un seguimiento de su evolución. Se realizaba las escalas CAT y PCFS de forma telefónica.

VISITA 3 (día 14): Se citaba presencialmente al paciente al centro de salud para realizar un seguimiento de su evolución. Se realizaba las escalas CAT, PCFS y test sit-to-stand.

VISITA 4 (día 21): Se contactaba por teléfono al paciente para realizar un seguimiento de su evolución. Se realizaba las escalas CAT y PCFS de forma telefónica.

VISITA 5 (día 28): Se citaba presencialmente al paciente al centro de salud para realizar un seguimiento de su evolución. El paciente devolvía el envase de la medicación y se hacía recuento para valorar adherencia. Se realizaba las escalas CAT, PCFS y test sit-to-stand.

VISITA 6 (día 56): Se contactaba por teléfono al paciente para realizar un seguimiento de su evolución. Se realizaba las escalas CAT y PCFS de forma telefónica. Fin de la participación.

Número de pacientes (previstos y analizados):

Previstos: 284

Reclutados: 86

Analizados: Seguridad (86), Análisis por Intención de Tratar (86)

Diagnóstico y principales criterios de inclusión

Criterios de inclusión:

- Individuos ≥ 18 y ≤ 80 años con infección por SARS-CoV-2 (determinación prueba de detección de SARS-CoV-2 positiva (RT-PCR, test antigénico o equivalente < 10 días desde el inicio de los síntomas) atendidos en Atención Primaria.
- Sintomatología respiratoria persistente (más de 1 y menos de 12 meses de evolución)
- Disnea leve-moderada: puntuación al comienzo del estudio según escala Medical Research Council modificada (mMRC) de 1 a 3.
- El paciente acepta participar en el estudio y tomar la medicación asignada durante las 4 semanas.
- Firma el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Criterios de gravedad: fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$, saturación $\text{O}_2 < 93\%$.

- Pacientes con neumonía en fase aguda/subaguda por SARS-Cov-2.
- Pacientes que han requerido ingreso hospitalario por SARS-Cov-2.
- Enfermedad respiratoria crónica: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), asma, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS), insuficiencia respiratoria crónica por cualquier causa, oxigenoterapia domiciliaria.
- Uso de montelukast o zafirlukast \leq 30 días previos a la inclusión.
- Uso de gemfibrozilo.
- Hipersensibilidad al montelukast, intolerancia a la lactosa o a cualquiera de los excipientes del tratamiento de ensayo.
- Neoplasia maligna activa, tratamiento con quimioterapia actual o reciente (<6 meses).
- Antecedentes médicos de infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) o cualquier estado inmunocomprometido grave.
- Pacientes que han estado en un ensayo clínico los 30 días previos al estudio.
- Embarazo o planificación de embarazo.
- Madre en periodo de lactancia.
- Cualquier otra condición por la que, a juicio del investigador principal, se considere que el sujeto no podrá realizar los procedimientos de ensayo.

Medicación de estudio:

Se trata de un ensayo doble-ciego, paralelo, con producto autorizado y de bajo nivel de intervención.

El acondicionamiento y etiquetado de la medicación del estudio fue realizado por el Servicio de Farmacia del Hospital de Bellvitge. Posteriormente, la custodia y distribución de la medicación se realizaba a través del Servicio de Farmacia de Atención Primaria de Costa de Ponent (Metropolitana Sud).

Sustancia en ensayo, dosis y modo de administración

- Producto de ensayo: Montelukast
- Dosis: 10 mg/comprimido. Administración 1 comprimido (10 mg)/ 24 horas / 28 días
- Modo de administración: oral

Sustancia control, dosis y modo de administración.

- Producto de referencia: Placebo
- Dosis: 10 mg/comprimido. Administración 1 comprimido (10 mg)/ 24 horas / 28 días
- Modo de administración: oral

Criterios de evaluación:

Variables de eficacia:

PRINCIPAL:

Calidad de vida de la sintomatología respiratoria según la escala CAT a las 4 semanas de iniciar el tratamiento. Se trata de una escala autoadministrada validada para cuantificar y monitorizar el impacto de la EPOC en el bienestar y la vida diaria. Consta de 8 ítems (de 0 a 5 puntos), y una puntuación total de 0-40 (0-9 leve, 10-20 moderada, 21-30 severa y 31-40 muy severa). Se considera clínicamente significativa una diferencia de 2 o más puntos en el estado de salud.

SECUNDARIAS:

- Capacidad al esfuerzo según el 1min sit-to-stand test: número de repeticiones realizadas.
- Desaturación de $O_2 \geq 4\%$ con el esfuerzo (1min sit-to-stand test).
- Grado de afectación funcional post-COVID-19.
- Astenia según escala de Likert de 10 puntos.

- Cefalea según escala de Likert de 10 puntos.
- Confusión mental según escala de Likert de 10 puntos.
- Ageusia según escala de Likert de 10 puntos.
- Anosmia según escala de Likert de 10 puntos.
- Número de consultas relacionadas con clínica COVID-19 en atención primaria (presenciales y no presenciales, servicios sanitarios públicos y/o privados) según interrogatorio y revisión de historia clínica durante el periodo de estudio.
- Número de visitas a urgencias en atención primaria relacionadas con clínica COVID-19 (servicios sanitarios públicos y/o privados) según interrogatorio y revisión de historia clínica durante el periodo de estudio.
- Número de visitas a urgencias hospitalarias relacionadas con clínica COVID-19 (servicios sanitarios públicos y/o privados) según interrogatorio y revisión de historia clínica durante el periodo de estudio.
- Número de ingresos hospitalarios relacionados con clínica COVID-19 durante el periodo de estudio.
- Mortalidad
- Días de incapacidad laboral transitoria por motivos relacionados con el COVID-19 durante el periodo de estudio.
- Adherencia a la medicación.
- Valor anticuerpos antinucleares basal.
- Calidad de vida de la sintomatología respiratoria según la escala CAT al mes de finalizar el tratamiento.

Variables de seguridad:

- Número de acontecimientos adversos graves.
- Número de acontecimientos adversos no graves relacionados con la medicación de estudio.

Las evaluaciones de las variables de seguridad se realizarán en todas las visitas del ensayo.

Métodos estadísticos

POBLACIONES:

Seguridad: Grupo de pacientes que han firmado el consentimiento y cumplen los criterios de selección.

Intención de Tratar (ITT): Grupo de pacientes que hayan sido aleatorizados a uno de los grupos de tratamiento y hayan recibido al menos una dosis del tratamiento asignado.

Por Protocolo (PP): Grupo de pacientes que han seguido el protocolo establecido, tienen todas las valoraciones de eficacia, un correcto cumplimiento del tratamiento y no hayan cometido ninguna violación del protocolo.

TAMAÑO MUESTRAL:

En los datos publicados por Wang et al. para evaluar una intervención en pacientes EPOC estables [Wang et al. Observation of the curative effect of device-guided rehabilitation on respiratory function in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. Medicine 2019;98(8): e14034. doi:10.1097/MD.00000000000014034], se observó una desviación estándar común ponderada de la puntuación CAT de 5.69.

Para realizar un estudio de superioridad de montelukast frente a placebo con un análisis por intención de tratamiento, basando el cálculo muestral en estos datos, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta inferior al 0,2 en un contraste bilateral, se requieren, para detectar la diferencia en puntuaciones al seguimiento de 2 unidades, 142 individuos en el grupo tratamiento y 142 en el grupo control (asumiendo una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis descriptivo se expresó mediante la media y desviación estándar para las variables cuantitativas y en frecuencia absoluta y frecuencia relativa para las variables cualitativas, con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Se analizó la asociación entre toma o no de Montelukast mediante análisis bivariante de las distintas variables basales recogidas según asignación a los grupos de toma o no de montelukast. Se utilizó el test de Wilcoxon para la comparación de variables cuantitativas, y el test chi-cuadrado para la comparación de variables cualitativas (o el test de Fisher en caso de distribuciones extremas en las tablas cruzadas). En todas las comparaciones se consideró un nivel de significación de 5%.

RESULTADOS DE EFICACIA:

Las características demográficas y clínicas de la población aleatoria coincidieron bien entre los grupos.

Análisis variable principal población por intención de tratar: Los resultados obtenidos en cuanto a la calidad de vida después de haber finalizado el tratamiento de estudio mostraron una mejora estadísticamente significativa en el grupo de pacientes asignados al grupo control tratados con placebo. Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas tanto para los valores resultantes de la escala CAT en la visita del día 28, como en el cálculo del cambio entre esta misma visita y los resultados de la visita basal, tanto por lo que hace referencia al cambio absoluto como al cambio relativo. La mediana de la reducción de la escala CAT y con ella la mejora de calidad de vida, era de 3 puntos y 1 punto en los grupos montelukast y placebo respectivamente ($p=0.0017$). Si tenemos en cuenta que consideramos una mejora de por lo menos 2 puntos en la escala CAT, como una mejora clínicamente significativa, también tenemos una mayor proporción de pacientes que muestran esta mejora en el grupo placebo en comparación al grupo tratado con montelukast, 69.8% y 46.5% respectivamente ($p=0.049$).

Análisis variables secundarias población por intención de tratar: Tampoco se consiguió ver mejora para aquellos pacientes tratados con montelukast para las diferentes variables secundarias. No se detectan diferencias en el grado de afectación funcional post-COVID (PCFS) a los 28 días ni tampoco en la prueba 1-min-sit-to-stand a los 28 días. No se detectan diferencias en el número de repeticiones realizadas entre los grupos (23.70 ± 14.89 en grupo placebo y 21.26 ± 7.13 en el grupo montelukast; $p=0.354$), la mejora respecto a la situación basal (3.33 ± 12.96 en grupo placebo y 1.51 ± 4.73 en el grupo montelukast; $p=0.414$) ni en la desaturación de O_2 post-ejercicio entre grupos (0.46 ± 1.42 en grupo placebo y 0.83 ± 1.42 en el grupo montelukast; $p=0.239$) o respecto a basal (1.38 ± 2.61 en grupo placebo y 1.61 ± 2.41 en el grupo montelukast; $p=0.689$).

Análisis variables secundarias población por protocolo: Debido a la limitación del tamaño muestral, todos los análisis fueron realizados únicamente mediante la población por intención de tratar.

RESULTADOS DE SEGURIDAD:

La proporción de pacientes que notificaron acontecimientos adversos fue equivalente entre ambos grupos. Del grupo de pacientes tratados con montelukast, la mayoría de los eventos estaban relacionados con el medicamento y fueron leves. Los eventos adversos relacionados con la administración del tratamiento más frecuentes fueron los asociados a trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso. Únicamente dos pacientes requirieron la retirada del tratamiento, potencialmente porque era intolerante a la lactosa sin tener la confirmación, siendo este componente excipiente de ambos grupos de tratamientos del estudio.

No hubo ningún acontecimiento adverso grave durante el transcurso del ensayo.

CONCLUSIONES:

Los resultados del estudio muestran que el tratamiento con montelukast durante 28 días con una dosis de 10 mg/día no es efectivo para el tratamiento de la COVID persistente asociada a sintomatología respiratoria con disnea como síntoma principal. Asimismo, el tratamiento de estudio se considera que tiene un buen perfil de seguridad. El tratamiento experimental no ha mostrada ni una mejora en la calidad de vida de los pacientes ni tampoco en el resto de las variables secundarias analizadas en el estudio.

El hecho de haber podido reclutar únicamente 86 de los 284 necesarios, aproximadamente el 30% de la muestra, hace que debamos tener en cuenta esta limitación y tomar estos resultados y conclusiones con cautela.

Fecha del informe: 03/07/2024

3. TABLA DE CONTENIDOS DEL INFORME

1. PORTADA	1
2. RESUMEN	2
3. TABLA DE CONTENIDOS DEL INFORME	7
4. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES.....	10
5. ASPECTOS ÉTICOS	11
5.1 COMITÉ ÉTICO INDEPENDIENTE (CEI).....	11
5.2 DIRECTRICES ÉTICAS DEL ESTUDIO	11
5.3 INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE	11
6. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO	12
7. INTRODUCCIÓN	13
8. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	15
9. PLAN DEL ESTUDIO	15
9.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y DESCRIPCIÓN DEL PLAN DEL ESTUDIO	15
9.2 DISCUSIÓN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO Y DE LA ELECCIÓN DE LOS CONTROLES.....	16
9.3 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO	16
9.3.1 Criterios de inclusión.....	16
9.3.2 Criterios de exclusión	16
9.3.3 Criterios para la discontinuación y sustitución de los pacientes retirados.....	17
9.4. TRATAMIENTOS EN ESTUDIO	17
9.4.1. Tratamientos administrados	17
9.4.2. Detalles del producto en investigación.....	17
9.4.3. Método de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento.....	17
9.4.4. Selección de las dosificaciones en el estudio	18
9.4.5. Selección y cronología de la pauta para cada paciente	18
9.4.6. Descripción del ciego	18
9.4.7. Terapia principal y terapias concomitantes	18
9.4.8. Cumplimiento del tratamiento	18
9.5. VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD.....	19
9.5.1. Medidas de eficacia y seguridad valoradas y cronograma	19
9.5.2. Adecuación de las medidas	21
9.5.3. Variable principal de eficacia	22
9.5.4. Medidas de la concentración del fármaco	22
9.6. GARANTÍA DE CALIDAD	22

9.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DEFINIDOS EN EL PROTOCOLO Y DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	22
9.7.1. Plan de análisis estadístico.....	22
9.7.2. Justificación del tamaño de la muestra	23
9.8. CAMBIOS EN EL DESARROLLO DEL ESTUDIO O EN LOS ANÁLISIS PLANIFICADOS.....	23
10. POBLACIÓN EN ESTUDIO.....	23
10.1. SUJETOS RECLUTADOS.....	23
10.2. DESVIACIONES DE PROTOCOLO	24
11. RESULTADOS DE EFICACIA	26
11.1 CONJUNTO DE DATOS ANALIZADOS	26
11.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y OTRAS.....	26
11.3 MEDIDAS DE CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO	31
11.4 RESULTADOS Y CONCLUSIONES SOBRE EFICACIA.....	31
12.1 DURACIÓN DE LA EXPOSICIÓN AL PRODUCTO EN ESTUDIO	36
12.2 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	36
12.2.1 Resumen de acontecimientos adversos	36
12.3 FALLECIMIENTOS Y REACCIONES O ACONTECIMIENTOS ADVERSOS/AS GRAVES O INESPERADOS	42
12.4 EVALUACIÓN CLÍNICA VARIABLES LABORATORIO	42
12.5 CONSTANTES VITALES Y OTRAS OBSERVACIONES RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD	42
12.6 CONCLUSIONES ACERCA DE LA SEGURIDAD	42
13. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GLOBALES	43
14. TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS REFERENCIADOS, NO INCLUIDOS EN EL TEXTO	43
14.1 TABLAS Y GRÁFICOS ADICIONALES VARIABLE PRINCIPAL	43
15. REFERENCIAS.....	47
16. APÉNDICES	49
16.1 ESCALA CAT (COPD Assessment Test).....	49
16.2 LISTADO PACIENTES.....	50
16.3 FICHA TÉCNICA PLURALAIS / MONTELUKAST	52
16.4 CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Esquema del estudio	21
Tabla 2 Inclusión pacientes por centro	24
Tabla 3 Listado de desviaciones de protocolo	25
Tabla 4 Características demográficas.....	26
Tabla 5 Criterios de inclusión, duración, estadio y gravedad de la enfermedad.....	27
Tabla 6 Grado de afectación funcional post-COVID-19 (PCFS) Visita Basal.....	27
Tabla 7 Otros síntomas basales de COVID persistente	28
Tabla 8 Medidas en el esfuerzo basales prueba 1 min sit-to-stand	28
Tabla 9 Enfermedades concomitantes / relevantes al inicio del ensayo	29
Tabla 10 Prevención y tratamiento de la COVID-19 en el inicio del ensayo	29
Tabla 11 Medicación concomitante al inicio del ensayo	30
Tabla 12 Tabaquismo	31
Tabla 13 Adherencia tratamiento asignado	31
Tabla 14 Resultados eficacia variable principal	32
Tabla 15 Resultados grado de afectación funcional post-COVID (PCFS)	33
Tabla 16 Resultados prueba 1-min-sit-to-stand	33
Tabla 17 Resultados síntomas asociados a la enfermedad.....	34
Tabla 18 Características de los pacientes expuestos al tratamiento según grupos de edad	36
Tabla 19 Características de los pacientes expuestos al tratamiento según grupos de edad	36
Tabla 20 Eventos adversos según lenguaje MedDRA (SOC) en pacientes del grupo placebo	37
Tabla 21 Eventos adversos según lenguaje MedDRA (SOC) en pacientes del grupo montelukast	38
Tabla 22 Listado de los eventos adversos (EA) con posible relación descritos en el cuaderno de recogida de datos en pacientes del grupo placebo	40
Tabla 23 Listado de los eventos adversos (EA) con posible relación descritos en el cuaderno de recogida de datos en pacientes del grupo montelukast.....	41
Tabla 24 Resultados desglosados Escala CAT visita basal y día 28.....	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Flowchart	24
Figura 2 Evolución (hasta día 28) de la puntuación total Escala CAT según grupo de exposición y tiempo desde el inicio de los síntomas.....	45
Figura 3 Evolución (hasta día 56) de la puntuación total Escala CAT según grupo de exposición y tiempo desde el inicio de los síntomas.....	46

4. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

AA: Acontecimiento Adverso

AAG: Acontecimiento Adverso Grave

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

BPC: Buena Práctica Clínica

CAT: Escala COPD Assessment Test

CEIm: Comité Ético de Investigación con medicamentos

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos

CRDe: Cuaderno de Recogida de Datos electrónico

ICH: International Conference on Harmonisation

ICS: Institut Català de la Salut

IQR: Rango Intercuartil

ITT: Población por Intención de Tratar

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

mMRC: Escala Medical Research Council modificada

RA: Reacción adversa

RAGI: Reacción adversa Grave e Inesperada

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

SD: Desviación Estándar

SOC: System Organ Class de la clasificación MedDRA

PP: Población por protocolo

5. ASPECTOS ÉTICOS

5.1 COMITÉ ÉTICO INDEPENDIENTE (CEI)

El ensayo y sus modificaciones han sido revisadas y aprobadas por el Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) del IDIAP Jordi Gol.

5.2 DIRECTRICES ÉTICAS DEL ESTUDIO

El ensayo se ha realizado conforme al protocolo y a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, de conformidad con la Guía Tripartita Armonizada (ICH) para la Buena Práctica Clínica. Se garantizó el anonimato y la confidencialidad de los datos de todos los pacientes, asignándoles un código de ensayo individual mediante el cual se identificaron todos sus datos. Ningún dato que revelase la identidad del paciente fue registrado electrónicamente. En cada centro, se completó por parte de los investigadores un listado que relaciona el código de paciente con sus datos personales y quedó custodiado en el centro.

Los datos introducidos en el CRD electrónico se transcribieron a partir de los documentos fuente. La participación en el ensayo y los datos recogidos en él se encuentran registrados también en la historia clínica del paciente.

No fue necesaria la contratación de una póliza de seguros específica para el estudio, puesto que el ensayo fue catalogado como de bajo nivel de intervención, de modo que la realización de este queda cubierta por la propia póliza que disponen los centros de salud participantes, la cual cubre los daños y perjuicios que pueda sufrir un sujeto como consecuencia de la actividad asistencial que desempeñe el centro y que dicha póliza cubra los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención.

5.3 INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

En la visita basal, antes de cualquier procedimiento de ensayo, se procedió a explicar el ensayo y leer delante del paciente la hoja de información al paciente, aclarando cualquier duda que pudiera surgir durante su lectura. Se procedió al final a averiguar la comprensión del paciente de la información facilitada y en caso de que el paciente aceptase participar en el ensayo se procedió a recoger la firma del paciente en el consentimiento informado.

El consentimiento se documentó mediante la firma y la fecha del paciente en el formulario correspondiente, junto con la firma y la fecha de la persona encargada de la exposición del ensayo y solicitud del consentimiento.

Se firmaron dos copias del consentimiento informado. Una copia se la quedó el paciente y otra el investigador, que la archivó en el archivo del investigador junto con el resto de los documentos del ensayo. Asimismo, el investigador documentó en la historia clínica del paciente que éste aceptó participar en el ensayo clínico y que firmó el consentimiento informado.

6. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO

Promotor	Institut Universitari de Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, representada por su gerente la Dra. Concepció Violan. C/Gran Via Corts Catalanes 587 àtic 08007 Barcelona
Investigadora coordinadora	Dra. Betlem Salvador González
Investigadores principales	Cada centro contó con un investigador principal que gestionó y supervisó la realización del ensayo en su centro. Dr. Xavier Calero Ribera (CAP 17 de Setembre), Dr. Alex Trepal González (CAP Just Oliveras), Dra. Marta Via Vidal (CAP Molí Nou), Dra. Zully Karin Amaya Carrera (CAP Camps Blancs), Dra. M ^a Jesús Gallardo Guerra (CAP Can Moritz), Dr. Arnau Segura Anducas (CAP Corbera), Dra. Nancy Castillo Elinan (CAP El Pla), Dra. Cristina Armengol Mercader (CAP Vinyets), Dra. Yolanda Sanz Gonzalez (CAP Montnegre), Dra. Laura Romera Llebana (CAP Raval Nord), Dr. Pere Simonet Aineto (CAP Maria Bernades), Dra. Isabel Zamora Casas (CAP Amadeu Torner), Dr. Carles Rubio Ripollès (CAP Florida), Dra. M ^a Antonia Coll Bosch (CAP Martí i Julià), Dra. Maria del Mar Gili Riu (CAP La Sagrera), Dr. Pere Torán Montserrat (CAP El Maresme) y Dra. Rosa Magallón Botaya (CS Arrabal).
Monitorización	La gestión del ensayo se ha llevado a cabo desde la Unidad de Estudio del Medicamento (UEM) del IDIAP Jordi Gol, así como también la monitorización de los centros de Cataluña. La monitorización del CS Arrabal (Zaragoza) se ha llevado a cabo por el Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IISA). Gestor del proyecto: Ramon Monfà Escolà (rmonfa@idiapjgol.info) Monitora Cataluña: Cristina Miranda Jiménez (cmiranda@idiapjgol.org) Monitor Aragón: Pablo Serrano Irigoyen (pserrano@iisaragon.es)
Preparación de los productos en estudio	Se ha utilizado medicación comercial, la cual se reacondicionó con el fin de conseguir el doble-ciego. El acondicionamiento de las cápsulas y proceso de crear el ciego, se hizo en el Servicio de Farmacia del Hospital de Bellvitge. Posteriormente la custodia y distribución de la medicación se hizo a través del Servicio de Farmacia de Atención Primaria de Costa de Ponent (Hospital Duran i Reynals).
Farmacovigilancia	A cargo del promotor, IDIAP Jordi Gol (UEM). Responsables: Dra. Rosa Morros Pedrós / Dra. Silvia Fernández
CRD	REDCap IDIAPJGol
Estadística	Oriol Cunillera Puertolas (IDIAPJGol – USR Costa de Ponent)
Informe final	Ramon Monfà Escolà (IDIAPJGol - UEM)

7. INTRODUCCIÓN

Desde el 10 de mayo de 2020 hasta el 10 de marzo de 2021 se notificaron en España un total de 2.944.732 casos de enfermedad por coronavirus (COVID-19) ¹. El 7,2% de los casos requirieron ingreso hospitalario, el 0,7% en cuidados intensivos y el 1,4% fueron exitus ¹.

En los pacientes con síntomas leves y moderados, desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación transcurren dos semanas de media, y 3-6 semanas cuando la enfermedad ha sido grave o crítica ².

A medida que se dispone de más experiencia en el manejo de los pacientes con COVID-19, y aumenta el número de casos, de seguimiento y evolución de los mismos, se ha hecho evidente la existencia de pacientes con síntomas persistentes, más de 4 semanas de evolución desde el inicio de los síntomas, lo que se ha denominado COVID persistente ³⁻⁸. Algunos estudios estiman que el COVID-19 persistente afecta al 10% de los pacientes con COVID-19 ⁹. La probabilidad de presentar esta enfermedad no parece estar relacionada con la gravedad de la fase aguda ⁷. Algunos factores de riesgo asociados a mal pronóstico en la fase aguda (sexo masculino, mayor edad o comorbilidad) no parecen ser factores relacionados con la presentación de COVID-19 persistente.

Los datos actuales sugieren que los pacientes con COVID persistente son principalmente mujeres (78,9%), de 30 a 59 años (86,9%), y solo el 8,43% habían ingresado previamente en un hospital ¹⁰. Un 65% de los pacientes con COVID de larga duración pueden tener síntomas durante al menos 6 meses ¹⁰.

La COVID persistente es una enfermedad multiorgánica. La disnea es uno de los síntomas más frecuente, que también incluyen tos, cefalea, artralgia, fiebre, dolor abdominal, astenia, confusión mental y manifestaciones cutáneas ¹⁰⁻¹². También es frecuente una mayor dependencia en las actividades de la vida diaria, incluido el cuidado personal y las actividades sociales.

Aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de las causas subyacentes en la fase aguda del SARS-CoV-2, hay un gran desconocimiento en la COVID persistente ^{6,8}. No está claro si los síntomas crónicos se deben a las consecuencias de la infección por SARS-CoV-2 en múltiples órganos o a efectos indirectos, como la hiperactivación del sistema inmunitario o al desarrollo de autoinmunidad ⁸.

El SARS-CoV-2 penetra en la célula humana utilizando como receptor la enzima- convertidor de la angiotensina 2 (ACE-2), presente fundamentalmente en pulmón, pero también en corazón, riñón, intestino y endotelio vascular entre otros ¹³.

El proceso inflamatorio producido a nivel pulmonar y extrapulmonar, y la respuesta inmunitaria desencadenada han sido identificados como importantes mecanismos en la fisiopatología de la COVID-19 ¹⁴.

La estimulación de macrófagos u otro 'presentador de antígenos' produce la liberación de citocinas proinflamatorias: interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8), factor de necrosis tumoral (TNF), interferón-gamma (IFN) y factor activador de plaquetas (PAF). Las citocinas tienen un papel relevante en la aparición del 'síndrome de respuesta inflamatoria sistémica' y otras características clínicas de COVID-19, y están también en el centro del desarrollo de la inflamación ¹⁴. Cuando el SARS-CoV-2 infecta el cuerpo, la respuesta inflamatoria juega un papel antiviral, pero la fuerte tormenta de citocinas debido a un desequilibrio en la respuesta puede causar un daño enorme a los pacientes. Por lo tanto, la adopción de

estrategias que supriman eficazmente la tormenta de citocinas es una vía esencial para prevenir el deterioro de los pacientes con COVID-19 y salvar la vida de los pacientes, lo cual es de gran importancia para el tratamiento de los pacientes críticos y la reducción de la tasa de mortalidad ¹⁴.

Los antagonistas de leucotrienos (LTRA) tienen una acción broncodilatadora e inhiben la inflamación de las vías respiratorias, lo que resulta en una mejora de los síntomas de asma y de la rinitis alérgica. En el asma mejoran la función respiratoria, la frecuencia de inhalación del agonista β_2 inhalado, la inflamación de las vías respiratorias, la hiperreactividad de las vías respiratorias, la dosificación de corticoides inhalados, y reduce las exacerbaciones ¹⁹.

El montelukast bloquea la acción de sustancias como los leucotrienos C4, D4 y E4 actuando sobre el receptor CysLT1 a nivel de los pulmones y bronquios, uniéndose a él. Ello reduce la broncoconstricción causada por los leucotrienos resultando en menor inflamación ²⁰⁻²². El montelukast atenuó de manera eficaz tanto la inflamación pulmonar inducida por lipopolisacáridos en un modelo de ratón con SDRA, como en neutrófilos humanos ²¹.

Recientemente, distintas publicaciones refuerzan el posible uso del montelukast en la fase aguda de la COVID-19 por un posible efecto antivírico y antiinflamatorio ²³⁻²⁵.

La importancia de la pandemia de COVID-19 con su alto costo humanitario y económico, y el consiguiente aumento de COVID-19 persistente, requiere urgentemente terapias efectivas para reducir las complicaciones asociadas a esta infección. A mediados de mayo de 2020, nació la red 'COVID19 Persistente' en Cataluña, colectivo de afectadas y afectados persistentes por la COVID19, que agrupa actualmente más de 2.000 personas ²⁹. Posteriormente se constituyeron otros grupos de pacientes a nivel de España (COVID19 persistente, Covid persistente Madrid, Covid persistente Andalucía) y en otros países (Italia, Francia, Inglaterra, USA, etc). Ante la necesidad de abordar la sintomatología de estos pacientes y después de revisar las diferentes opciones terapéuticas disponibles, desde marzo de 2020 se ha utilizado como uso fuera de indicación el Montelukast a dosis de 10 mg/día en algunos pacientes, con buenos resultados, comentados recientemente en una publicación de una serie de casos³⁰: se inició tratamiento empírico con montelukast a dosis de 10 mg/día durante 28 días a 12 pacientes, todas ellas mujeres, con COVID-19 confirmada por PCR con síntomas de más de un mes de evolución desde el inicio de la clínica. Se realizó seguimiento telefónico para evaluar la mejora de la clínica con una escala numérica del 0 al 100 a las 3 semanas de inicio del tratamiento. Se observó una mejoría tanto de la sintomatología (disnea, dolor torácico, malestar, tos seca, y síntomas nasales) como de la reincorporación a la actividad laboral.

Ante estos datos, y dada la plausibilidad del beneficio de los antileucotrienos en reducir la cascada de citoquinas del proceso de inflamación producida en la infección por SARS-CoV-2, se plantea el ensayo clínico E-SPERANZA COVID, con la finalidad de demostrar la eficacia de montelukast frente a placebo, en la mejora de la calidad de vida de la sintomatología respiratoria en pacientes con COVID persistente (> 4 semanas).

8. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo principal:

Calidad de vida de la sintomatología respiratoria según la escala CAT a las 4 semanas de iniciar el tratamiento. Se trata de una escala autoadministrada validada para cuantificar y monitorizar el impacto de la EPOC en el bienestar y la vida diaria. Consta de 8 ítems (de 0 a 5 puntos), y una puntuación total de 0-40 (0-9 leve, 10-20 moderada, 21-30 severa y 31-40 muy severa). Se considera clínicamente significativa una diferencia de 2 o más puntos en el estado de salud.

Objetivos secundarios:

Evaluar si los pacientes tratados con montelukast muestran una mejora respecto los tratados con placebo para las siguientes variables secundarias:

- Capacidad al esfuerzo según el 1min sit-to-stand test: nº de repeticiones realizadas.
- Desaturación de $O_2 \geq 4\%$ con el esfuerzo (1min sit-to-stand test).
- Grado de afectación funcional post-COVID-19.
- Astenia según escala de Likert de 10 puntos.
- Cefalea según escala de Likert de 10 puntos.
- Confusión mental según escala de Likert de 10 puntos.
- Ageusia según escala de Likert de 10 puntos.
- Anosmia según escala de Likert de 10 puntos.
- Número de consultas relacionadas con clínica COVID-19 en atención primaria (presenciales y no presenciales, servicios sanitarios públicos y/o privados) según interrogatorio y revisión de historia clínica durante el periodo de estudio.
- Número de visitas a urgencias en atención primaria relacionadas con clínica COVID-19 (servicios sanitarios públicos y/o privados) según interrogatorio y revisión de historia clínica durante el periodo de estudio.
- Número de visitas a urgencias hospitalarias relacionadas con clínica COVID-19 (servicios sanitarios públicos y/o privados) según interrogatorio y revisión de historia clínica durante el periodo de estudio.
- Número de ingresos hospitalarios relacionados con clínica COVID-19 durante el periodo de estudio.
- Mortalidad
- Días de incapacidad laboral transitoria por motivos relacionados con el COVID-19 durante el periodo de estudio.
- Adherencia a la medicación.
- Calidad de vida de la sintomatología respiratoria según la escala CAT al mes de finalizar el tratamiento.

9. PLAN DEL ESTUDIO

9.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y DESCRIPCIÓN DEL PLAN DEL ESTUDIO

Ensayo clínico aleatorizado fase III, de grupos paralelos, doble ciego y multicéntrico, que compara el tratamiento con 10 mg de montelukast al día durante 4 semanas respecto a placebo en la mejora de la calidad de vida de pacientes afectados por COVID persistente con sintomatología respiratoria, con disnea como síntoma predominante.

Número de pacientes a incluir: 284 (142 por grupo).

9.2 DISCUSIÓN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO Y DE LA ELECCIÓN DE LOS CONTROLES

Ensayo clínico fase III, aleatorizado y doble ciego para evaluar la eficacia de montelukast frente a placebo en la mejora de la calidad de vida en pacientes con infección por SARS-CoV-2 con clínica respiratoria persistente leve-moderada.

En este ensayo no hay período de preinclusión o lavado. La aleatorización y dispensación del tratamiento se realizará en la misma visita de inclusión. Los pacientes no podrán iniciar el tratamiento hasta que se les haya obtenido la muestra de sangre para la analítica basal, la cual se programa durante la visita de inclusión para que sea realizada en las siguientes 24-48h. El periodo de tratamiento será de 28 días y se realizará una llamada de seguimiento a los 28 días de finalizar el tratamiento (2 meses desde el inicio del tratamiento) para revisar síntomas clínicos y finalizar el estudio.

Se utiliza placebo como comparador. Se ha preferido placebo a un comparador activo debido a la falta de evidencia existente para el tratamiento de este perfil de pacientes con síntomas persistentes. La dosis y pauta utilizada de la medicación en estudio es la recomendada y utilizada en la práctica clínica habitual en los pacientes asmáticos.

9.3 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO

9.3.1 Criterios de inclusión

Se buscaron pacientes con una infección por SARS-CoV-2, demostrada a partir de un test, que posteriormente a la fase aguda de la enfermedad siguieran mostrando síntomas de forma persistente, especialmente respiratorios, con disnea como síntoma principal, más allá de 1 mes y de la infección. A continuación, se detallan los criterios de inclusión establecidos:

- a) Individuos ≥ 18 y ≤ 80 años con infección por SARS-CoV-2 (determinación prueba de detección de SARS-CoV-2 positiva (RT-PCR, test antigénico o equivalente < 10 días desde el inicio de los síntomas) atendidos en Atención Primaria.
- b) Sintomatología respiratoria persistente (más de 1 y menos de 12 meses de evolución)
- c) Disnea leve-moderada: puntuación al comienzo del estudio según escala Medical Research Council modificada (mMRC) de 1 a 3 (Anexo 5).
- d) El paciente acepta participar en el estudio y tomar la medicación asignada durante las 4 semanas.
- e) Firma el consentimiento informado.

9.3.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión establecidos buscaban excluir pacientes de especial gravedad, así como también pacientes con patología respiratorias de base, previas a la infección por SARS-CoV-2. Los pacientes que presentaron alguno de los criterios listados a continuación no fueron incluidos en el estudio:

- a) Criterios de gravedad: fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$, saturación $\text{O}_2 < 93\%$.
- b) Pacientes con neumonía en fase aguda/subaguda por SARS-Cov-2.
- c) Pacientes que han requerido ingreso hospitalario por SARS-Cov-2.
- d) Enfermedad respiratoria crónica: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), asma, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS), insuficiencia respiratoria crónica por cualquier causa, oxigenoterapia domiciliaria.

- e) Uso de montelukast o zafirlukast \leq 30 días previos a la inclusión.
- f) Uso de gemfibrozilo.
- g) Hipersensibilidad al montelukast, intolerancia a la lactosa o a cualquiera de los excipientes del tratamiento de ensayo.
- h) Neoplasia maligna activa, tratamiento con quimioterapia actual o reciente (<6 meses).
- i) Antecedentes médicos de infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) o cualquier estado inmunocomprometido grave.
- j) Pacientes que han estado en un ensayo clínico los 30 días previos al estudio.
- k) Embarazo o planificación de embarazo.
- l) Madre en periodo de lactancia.
- m) Cualquier otra condición por la que, a juicio del investigador principal, se considere que el sujeto no podrá realizar los procedimientos de ensayo.

9.3.3 Criterios para la discontinuación y substitución de los pacientes retirados

Los pacientes podían retirar voluntariamente su consentimiento para participar en el estudio por cualquier motivo y en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones. El tratamiento de estudio se suspendía y no se llevaban a cabo más evaluaciones.

Los sujetos que se retirasen voluntariamente del estudio no eran reemplazados.

Los datos obtenidos hasta la retirada del paciente fueron incluidos en el análisis siempre y cuando el paciente no manifestase lo contrario en el momento de la retirada.

9.4. TRATAMIENTOS EN ESTUDIO

9.4.1. Tratamientos administrados

Una vez el paciente era incluido en el ensayo, se aleatorizaba a uno de los dos grupos de estudio. Cada grupo de tratamiento consistía en la administración de 1 cápsula al día (medicamento en investigación o placebo) durante 28 días. Los pacientes no podían iniciar el tratamiento de estudio hasta que se les había realizado la analítica sanguínea basal.

Experimental → montelukast 10 mg, vía oral una vez al día, por la noche, durante 4 semanas

Control → placebo, vía oral, una vez al día, por la noche, durante 4 semanas

9.4.2. Detalles del producto en investigación

9.4.2.1. Tratamientos experimentales

Montelukast 10 mg, frasco de 28 cápsulas. 1 cápsula al día, vía oral, por la noche, durante 4 semanas. Los comprimidos comerciales de montelukast 10mg se envasaron en cápsulas, con el fin de presentar el mismo aspecto que el placebo y garantizar el doble ciego.

9.4.2.2. Tratamiento control

Placebo (celulosa microcristalina), c.s.p 0.42g, frasco de 28 cápsulas. 1 cápsula al día, vía oral, por la noche, durante 4 semanas.

9.4.3. Método de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento

El listado de aleatorización fue realizado por un estadístico no implicado en el reclutamiento con un programa estadístico en bloques de 4 tratamientos, en una proporción de asignación

1:1. La distribución fue realizada por bloques con el fin de asegurar la proporcionalidad de tratamientos entre centros.

El listado de aleatorización se proporcionó al Servicio de Farmacia del Hospital de Bellvitge, quien acondicionó y etiquetó los tratamientos de ensayo acordes a este. Cada tratamiento fue identificado con un código único. Posteriormente se distribuyó la medicación a los centros a través del Servicio de Farmacia de Atención Primaria de Costa de Ponent. Los centros disponían de medicación en orden secuencial, y debían administrar el código más bajo disponible. Este código de medicación dispensado al paciente era anotado en el formulario de dispensación de medicación y en el CRD.

9.4.4. Selección de las dosificaciones en el estudio

Dosis de 10 mg por comprimido. Misma dosis que el envase comercial autorizado.

9.4.5. Selección y cronología de la pauta para cada paciente

Todos los pacientes recibían el mismo envase enmascarado con 28 comprimidos.

9.4.6. Descripción del ciego

Estudio doble ciego. Con el fin de garantizar el enmascaramiento, se acondicionó el tratamiento experimental (montelukast) y placebo para que presenten el mismo aspecto. El enmascaramiento del medicamento en investigación y el placebo se realizó mediante el uso del mismo envase y misma apariencia.

9.4.7. Terapia principal y terapias concomitantes

No se permitía el uso de montelukast o zafirlukast \leq 30 días previos a la inclusión. Ni durante el transcurso del estudio, más allá del tratamiento recibido según aleatorización.

Por otra parte, según ficha técnica el montelukast puede interaccionar con otros medicamentos, por ser sustrato de CYP 2C8 y en menor medida de 2C9 y 3A4. No se espera que las interacciones en el adulto sean clínicamente relevantes, a excepción de la interacción con gemfibrozilo, que podría producir un incremento de 4,4 veces la dosis de montelukast. Por este motivo el gemfibrozilo fue designado como medicación prohibida en el estudio.

Desde la inclusión del paciente en el ensayo hasta su finalización, se registraron todos los tratamientos concomitantes recibidos y su motivo. La administración de toda la medicación concomitante se registró en la sección de “Anexos – Medicación concomitante” del cuaderno de recogida de datos (CRD).

No procedió definir medicación de rescate.

9.4.8. Cumplimiento del tratamiento

La adherencia al tratamiento se evaluaba durante los contactos de seguimiento semanal y posteriormente se confirmaba con la devolución del envase por parte de los pacientes durante la última visita presencial a día 28, coincidiendo con la finalización del tratamiento.

9.5. VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD

9.5.1. Medidas de eficacia y seguridad valoradas y cronograma

9.5.1.1. Eficacia

Variable Principal:

Calidad de vida de la sintomatología respiratoria según la escala CAT a las 4 semanas de iniciar el tratamiento. Se trata de una escala autoadministrada validada para cuantificar y monitorizar el impacto de la EPOC en el bienestar y la vida diaria. Consta de 8 ítems (de 0 a 5 puntos), y una puntuación total de 0-40 (0-9 leve, 10-20 moderada, 21-30 severa y 31-40 muy severa). Se considera clínicamente significativa una diferencia de 2 o más puntos en el estado de salud.

Variabes Secundarias:

- Capacidad al esfuerzo según el 1min sit-to-stand test: número de repeticiones realizadas.
- Desaturación de O₂ \geq 4% con el esfuerzo (1min sit-to-stand test).
- Grado de afectación funcional post-COVID-19.
- Astenia según escala de Likert de 10 puntos.
- Cefalea según escala de Likert de 10 puntos.
- Confusión mental según escala de Likert de 10 puntos.
- Ageusia según escala de Likert de 10 puntos.
- Anosmia según escala de Likert de 10 puntos.
- Número de consultas relacionadas con clínica COVID-19 en atención primaria (presenciales y no presenciales, servicios sanitarios públicos y/o privados) según interrogatorio y revisión de historia clínica durante el periodo de estudio.
- Número de visitas a urgencias en atención primaria relacionadas con clínica COVID-19 (servicios sanitarios públicos y/o privados) según interrogatorio y revisión de historia clínica durante el periodo de estudio.
- Número de visitas a urgencias hospitalarias relacionadas con clínica COVID-19 (servicios sanitarios públicos y/o privados) según interrogatorio y revisión de historia clínica durante el periodo de estudio.
- Número de ingresos hospitalarios relacionados con clínica COVID-19 durante el periodo de estudio.
- Mortalidad
- Días de incapacidad laboral transitoria por motivos relacionados con el COVID-19 durante el periodo de estudio.
- Calidad de vida de la sintomatología respiratoria según la escala CAT al mes de finalizar el tratamiento.

*Las variables de ingreso hospitalario y mortalidad no se han podido valorar debido a que no han ocurrido episodios de este tipo a ningún paciente durante el transcurso del estudio.

9.5.1.2. Tolerabilidad y seguridad

Variabes de tolerabilidad y seguridad:

- Adherencia al tratamiento
- Número de acontecimientos adversos graves.
- Número de acontecimientos adversos no graves relacionados con la medicación de estudio.

9.5.1.3. Cronograma

Visita inicial: presencial. Día de inclusión (día 1).

Los datos basales serán recogidos en la consulta, por el propio médico/enfermera. Durante la cita con el médico el paciente recibirá información sobre el estudio, se le informará sobre la posibilidad de participar y, en caso de estar interesado, se le proporcionará el consentimiento informado para que lo lea y, en caso de seguir interesada, lo firme. Se revisará que el paciente cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y se le entregará la medicación de estudio instruyéndole sobre cómo tomarla. Se le comunicará la siguiente visita de seguimiento presencial y la llamada del día 7.

Se evaluará la calidad de vida de la sintomatología respiratoria (Escala de calidad de vida cuestionario CAT), el grado de disnea al esfuerzo y desaturación de oxígeno medida según escala sit-to-stand, el grado de afectación funcional post-COVID-19 (Escala de afectación funcional post-COVID-19) y la evolución del resto de síntomas (astenia, cefalea, confusión mental, ageusia, anosmia) mediante escala Likert 10 puntos. Se recogerá el uso de medicación concomitante.

Se realizará analítica basal, que incluye: hemograma completo, electrolitos, función renal, función hepática, proteína C-reactiva, creatin quinasa, ferritina, dímero-D, péptido natriurético tipo B, anticuerpos anti nucleares, anticoagulante lúpico, anticuerpos antiSARS-CoV-2 IgG y IgM.

Visitas telefónicas día 7 y 21

Mediante llamada telefónica se evaluará la calidad de vida de la sintomatología respiratoria (Escala de calidad de vida cuestionario CAT), el grado de afectación funcional post-COVID-19 (Escala de afectación funcional post-COVID-19) y la evolución del resto de síntomas (astenia, cefalea, confusión mental, ageusia, anosmia) mediante escala Likert 10 puntos. Se recogerá el número de visitas al centro de salud, urgencias de atención primaria y/u hospitalaria, y hospitalización desde la visita anterior, así como el uso de medicación concomitante, evaluación de acontecimientos adversos y cumplimiento con la medicación de estudio mediante interrogatorio dirigido.

Visitas presenciales día 14 y 28

En las visitas de seguimiento presenciales se evaluará la calidad de vida de la sintomatología respiratoria (Escala de calidad de vida cuestionario CAT), el grado de disnea al esfuerzo y desaturación de oxígeno medida según escala sit-to-stand, el grado de afectación funcional post-COVID-19 (Escala de afectación funcional post-COVID-19) y la evolución del resto de síntomas (astenia, cefalea, confusión mental, ageusia, anosmia) mediante escala Likert 10 puntos. Se recogerá el número de visitas al centro de salud, urgencias de atención primaria y/u hospitalaria, y hospitalización desde la visita anterior, así como el uso de medicación concomitante, evaluación de acontecimientos adversos y cumplimiento con la medicación de estudio mediante interrogatorio dirigido.

En la visita de fin de tratamiento (día 28) se pedirá al paciente que devuelva el frasco con la medicación de estudio, y se procederá a evaluar el grado de cumplimiento también mediante recuento de cápsulas.

Visita telefónica post tratamiento día 56.

Mediante llamada telefónica se evaluará la calidad de vida de la sintomatología respiratoria (Escala de calidad de vida cuestionario CAT), el grado de afectación funcional post-COVID-19 (Escala de afectación funcional post-COVID-19) y la evolución del resto de síntomas (astenia, cefalea, confusión mental, ageusia, anosmia) mediante escala Likert 10 puntos. Se recogerá el número de visitas al centro de salud, urgencias de atención primaria y/u hospitalaria, y hospitalización desde la visita anterior, así como el uso de medicación y evaluación de acontecimientos adversos.

Tabla 1 Esquema del estudio

Visitas	Visita inicial	Visita telf.	Visita presencial	Visita telf.	Presencial (Fin tto)	Telefónico Fin de estudio
Día	1	7	14	21	28	56
Consentimiento informado	X					
Elegibilidad (criterios de inclusión/exclusión)	X					
Datos demográficos y hábito tabáquico	X					
Antecedentes y medicación crónica*	X					
Tratamientos pautados previamente para la enfermedad	X					
Fecha de inicio de los síntomas	X					
Fecha prueba de determinación SARS-CoV-2 positiva	X					
Exploración física **	X					
Analítica sanguínea	X					
Aleatorización	X					
Dispensación de la medicación de estudio	X					
Escala de disnea mMRC	X					
Escala de calidad de vida cuestionario CAT	X	X	X	X	X	X
Grado de disnea al esfuerzo sit-to-stand	X		X		X	
Escala de afectación funcional post-COVID-19	X	X	X	X	X	X
Sintomatología según escala Likert 10 puntos (astenia, cefalea, confusión mental, ageusia y anosmia).	X	X	X	X	X	X
Número de visitas centro de salud, urgencias de atención primaria y /u hospitalaria	X	X	X	X	X	X

*ANTECEDENTES: Factores de riesgo cardiovascular: obesidad, hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), hipercolesterolemia. Enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, artropatía periférica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular. Otras patologías: tiroidea, enfermedad celíaca, patología autoinmune (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y otras artritis, síndrome Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal y colitis ulcerosa), abortos de repetición.

** EXPLORACIÓN FÍSICA: Temperatura, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria.

***Día 28 recuento de cápsulas

9.5.2. Adecuación de las medidas

En la primera visita se explicaban las pruebas/escalas que el paciente debía completar durante el estudio. Se procuró que todas las medidas y test realizados en un paciente fueran realizados por el mismo profesional durante todo el seguimiento de este.

9.5.3. Variable principal de eficacia

La variable principal escogida para el ensayo fue la Escala CAT (COPD Assessment Test) para medir la calidad de vida de los pacientes con COVID Persistente. Su puntuación general oscila entre 0 y 40, mediante responder 8 preguntas de 0 (no afectación) a 5 (afectación máxima). Las puntuaciones más altas indican que la EPOC tiene un mayor impacto en la salud y bienestar general del paciente. El CAT se correlaciona con la estrategia de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (GOLD), que describe un plan basado en evidencia para evaluar y tratar la EPOC. Se consideró oportuno utilizar dicha escala por el silogismo con la falta de aire que sufren los pacientes con sintomatología respiratoria persistente después de una infección por SARS-CoV-2 después de superar la fase aguda de la COVID-19.

9.5.4. Medidas de la concentración del fármaco

No Procede.

9.6. GARANTÍA DE CALIDAD

Para poder garantizar la calidad de los datos, el promotor adoptó un plan de monitorización con las siguientes medidas:

- Realización de una visita de inicio en cada centro, explicando el ensayo, las buenas prácticas clínicas y haciendo un entrenamiento de cómo utilizar el CRD.
- Seguimiento online por parte del monitor de todos los datos introducidos en el CRD.
- Realización de visitas de monitorización a todos los centros, revisando la consistencia de los datos y el seguimiento de las buenas prácticas clínicas por parte de los investigadores. Documentación de hallazgos mediante informes de monitorización.
- Realización de visitas de cierre en cada centro.

9.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DEFINIDOS EN EL PROTOCOLO Y DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

9.7.1. Plan de análisis estadístico

La evaluación de la eficacia se ha basado principalmente en el análisis por intención de tratar (ITT) de tal manera que cualquier evento en cualquier paciente se incluirá en el grupo al que se asignó al azar al paciente, y el análisis por protocolo (PP) se utilizará como un análisis secundario.

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de los resultados obtenidos. El análisis descriptivo se expresará mediante la media y desviación estándar para las variables cuantitativas y en frecuencia absoluta y frecuencia relativa para las variables cualitativas, con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Se analizó la asociación entre toma o no de Montelukast mediante análisis bivariante de las distintas variables basales recogidas según asignación a los grupos de toma o no de montelukast. Se utilizó el test de Wilcoxon para la comparación de variables cuantitativas, y el test chi-cuadrado para la comparación de variables cualitativas (o el test de Fisher en caso de distribuciones extremas en las tablas cruzadas). En todas las comparaciones se consideró un nivel de significación de 5%.

9.7.2. Justificación del tamaño de la muestra

En los datos publicados por Wang et al. para evaluar una intervención en pacientes EPOC estables [Wang et al. Observation of the curative effect of device-guided rehabilitation on respiratory function in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. Medicine 2019;98(8): e14034. doi:10.1097/MD.00000000000014034], se observó una desviación estándar común ponderada de la puntuación CAT de 5.69.

Para realizar un estudio de superioridad de montelukast frente a placebo con un análisis por intención de tratamiento, basando el cálculo muestral en estos datos, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta inferior al 0,2 en un contraste bilateral, se requieren, para detectar la diferencia en puntuaciones al seguimiento de 2 unidades, 142 individuos en el grupo tratamiento y 142 en el grupo control (asumiendo una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%).

9.8. CAMBIOS EN EL DESARROLLO DEL ESTUDIO O EN LOS ANÁLISIS PLANIFICADOS

El único cambio destacable fue la modificación de unos de los criterios de inclusión una vez iniciada la captación de pacientes. Aproximadamente un mes más tarde del inicio de la inclusión, se estimó oportuno modificar el criterio de inclusión b).

Inicialmente: "Síntomatología respiratoria persistente (más de 1 y menos de 3 meses de evolución)"

Modificación: "Síntomatología respiratoria persistente (más de 1 y menos de 12 meses de evolución)"

La modificación de este criterio se debió a que la mayoría de los investigadores y datos del momento indicaban que el perfil de paciente que queríamos reclutar para el estudio era propio especialmente de las primeras olas de COVID y no tanto de las últimas que estaban afectando en aquel momento. Este cambio facilitó la captación de pacientes para el estudio. Este mismo hecho más adelante propició que no hubiera nuevos pacientes para reclutar con las nuevas cepas de SARS-CoV-2, las cuales disminuyeron notablemente la incidencia de COVID persistente asociado a sintomatología respiratoria.

Respecto al análisis, puesto que no fue posible alcanzar el tamaño muestral deseado, no se consideró oportuno realizar el análisis de resultados con la población por protocolo por la baja cifra de pacientes reclutados.

10. POBLACIÓN EN ESTUDIO

10.1. SUJETOS RECLUTADOS

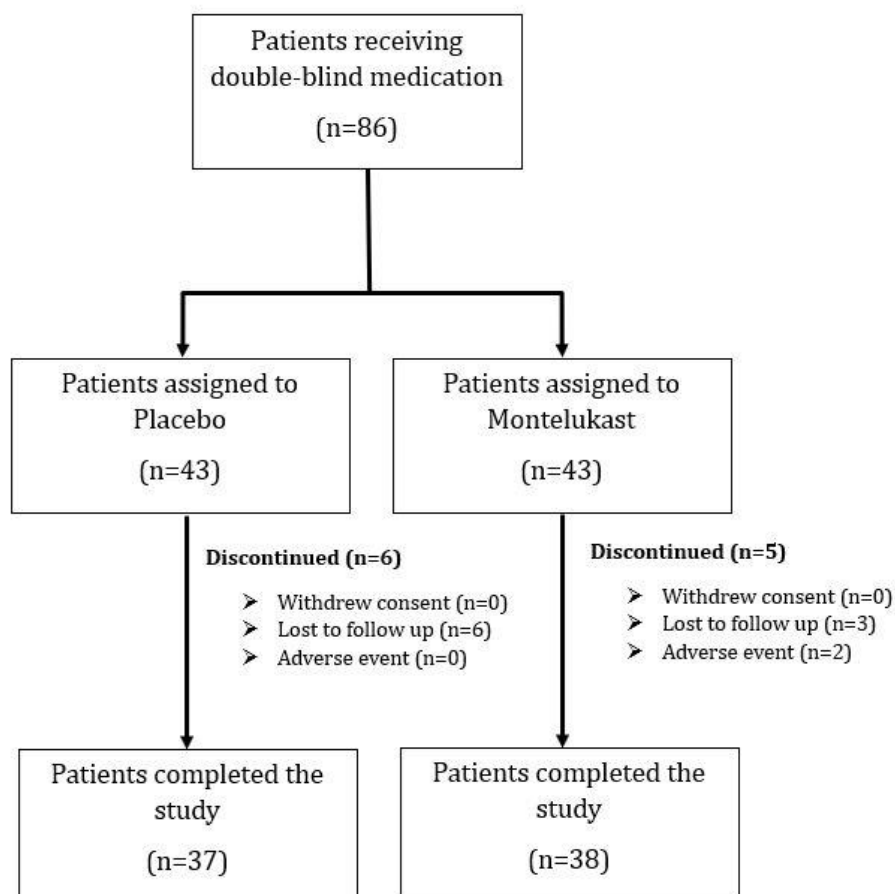
En total se propuso la participación a 87 pacientes que acudieron al centro de atención primaria afectados por su sintomatología persistente después de haber pasado la fase aguda de la COVID-19, de los cuales únicamente 1 no acabó entrando en el ensayo por haber estado hospitalizado previamente, de modo que cumplía con uno de los criterios de exclusión. La muestra final de sujetos reclutados y aleatorizados fue de 86 pacientes. Estos pacientes constituyeron la población ITT y la población de seguridad.

En total discontinuaron del estudio 11 pacientes, de los cuales 9 fueron pérdidas de seguimiento y 2 fueron retirados debido a efectos secundarios al tratamiento.

En la siguiente tabla se detalla el reclutamiento de pacientes en los diferentes centros participantes al estudio, así como en el diagrama de flujo de la distribución de pacientes.

Tabla 2 Inclusión pacientes por centro

Centro	Pacientes evaluados	Pacientes aleatorizados	Pacientes completados	Pacientes discontinuados
CAP 17 de Setembre	5	5	4	1
CAP Just Oliveras	13	13	9	4
CAP Molí Nou	6	6	6	0
CAP Camps Blancs	0	0	0	0
CAP Can Moritz	12	12	10	2
CAP Corbera	2	2	2	0
CAP El Pla	10	10	8	2
CAP Vinyets	2	2	2	0
CAP Montnegre	2	2	2	0
CAP Raval Nord	3	3	2	1
CAP Maria Bernades	1	1	1	0
CAP Amadeu Torner	2	2	2	0
CAP Florida	4	3	3	0
CAP Martí i Julià	2	2	2	0
CAP La Sagrera	1	1	1	0
CAP El Maresme	1	1	1	0
CS Arrabal	21	21	20	1
TOTAL	87	86	75	11

Figura 1 Flowchart

10.2. DESVIACIONES DE PROTOCOLO

Tabla 3 Listado de desviaciones de protocolo

Código Paciente	Fecha	Desviación
184-10	08/11/2022	En la visita basal se dispensa por error el tratamiento 024 (que está a punto de caducar). Se comenta con la investigadora, quién confirma que fue un error. Se lo comunicaron al paciente, que aún no había tomado ningún comprimido. El paciente devuelve el tratamiento 024 y se le dispensa el 299 con fecha de validez vigente.
187-2	07/06/2022	Las visitas de seguimiento no se adecuaron a la fecha de inicio de tratamiento. Se recordó a los investigadores que deben adecuarse siempre las visitas de seguimiento a la fecha de inicio del tratamiento.
187-4	12/09/2022	Se dispensó por error el tratamiento 273, que devolvió vacío el paciente 187-3. Al darse cuenta de ello al momento de iniciar el tratamiento, el paciente 187-4 devolvió el envase vacío y se le dispensó entonces el tratamiento 276. Se adaptaron las visitas al calendario del estudio a fecha de inicio del tratamiento.
190-3	08/07/2022 14/07/2022 21/07/2022 28/07/2022 25/08/2022	Las visitas de seguimiento de los días 7, 14, 21, 28 y 56 se realizaron en función de la fecha de inclusión y no según fecha de la analítica basal. Se recordó a los investigadores que el calendario de visitas debe ir en función de la fecha de inicio del tratamiento, justo después de realizarse la extracción de sangre para la analítica basal.
190-2 190-3 190-4	09/06/2022 01/07/2022 19/12/2022	A estos pacientes no se les dispensó el código de tratamiento más bajo, afectando así al orden establecido del listado de aleatorización. Se recordó a los investigadores que debían dispensar la medicación en orden creciente y que debían dispensar siempre el código de tratamiento más bajos.
180-4	05/04/2022	No se encontró el consentimiento informado (CI) del estudio principal de este paciente. En el Archivo del Investigador (AI) sí que se encuentra el CI del subestudio. El paciente no podría participar en el subestudio, si no hubiera consentido el estudio principal. Además, en la historia clínica consta que acepto participar en el estudio, consta su participación y seguimiento. Se considera que el paciente sí consintió.
226-1	07/06/2022	No se encontró el consentimiento informado (CI) del estudio principal de este paciente en el AI, pero sí que está archivado el CI del subestudio. El paciente no podría participar en el subestudio, si no hubiera consentido el estudio principal. Además, en la historia clínica consta que acepto participar en el estudio, consta su participación y seguimiento. Se considera que el paciente sí consintió a participar.
226-2	04/10/2022	Se le dispensó por error la medicación con código 154 (placebo), el cual caducó en agosto de 2022. Se gestionó la devolución de esta medicación del centro en Julio de 2022, pero por error se quedó un envase en el centro. Por error se dispensó este código más bajo en lugar de los nuevos enviados con fecha de caducidad vigente. Este hallazgo fue encontrado cuando ya había finalizado el tratamiento. El paciente no refirió ningún acontecimiento adverso durante el estudio.
177-6	13/06/2022	La visita del Día 28 se realizó 14 días antes de lo previsto. Se avisó a los investigadores de que deben ceñirse al calendario de estudio.

11. RESULTADOS DE EFICACIA

11.1 CONJUNTO DE DATOS ANALIZADOS

El ensayo finalizó sin alcanzar el tamaño de muestra deseado debido a la imposibilidad de encontrar nuevos pacientes que cumplieran con los criterios de selección del estudio.

Se incluyeron 86 pacientes, aproximadamente un tercio de la muestra total calculada, 43 asignados al grupo del placebo y 43 al grupo de tratamiento con montelukast, de los cuales 37 y 38 respectivamente, completaron el estudio y por los cuales se dispone del todo el conjunto de variables y datos.

Durante el transcurso del estudio no se realizó la apertura del ciego en ninguna circunstancia. Posteriormente al cierre a la base de datos, una persona independiente a la encargada del análisis de los datos unificó la base de datos del estudio con el listado de aleatorización, manteniendo aún el ciego de los tratamientos como "A" y "B". No fue hasta que se finalizó con el análisis de los datos del estudio y se dispuso del conjunto de los resultados del ensayo que se abrió del todo el ciego.

El análisis de los resultados se ha realizado mediante la población por intención de tratar (ITT) incluyendo a todos los pacientes aleatorizados. No se realizaron posteriores análisis con la población por protocolo (PP) debido a que la muestra final de pacientes fue bastante inferior a la esperada inicialmente y calculada en el tamaño muestral.

11.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y OTRAS

Variables demográficas

Del total de 86 personas, 68 fueron mujeres (79.1%) y 18 hombres (20.9%), con una mediana de edad de 46.5 años. No se detectaron diferencias en cuanto a sexo por grupo de tratamiento (74.4% mujeres en placebo y 83.7% en tratamiento; $p=0.426$), mientras que sí se encontraron diferencias en cuanto a la edad entre los grupos de pacientes, siendo significativamente mayores los pacientes asignados a placebo (edad mediana 51.0 [41.5, 56.5]) respecto a los asignados a montelukast (45.0 [38.5, 49.0]; $p=0.028$).

Tabla 4 Características demográficas

n analizada = 86		Placebo	Montelukast	p valor
Edad (median [IQR])		51.00 [41.50, 56.50]	45.00 [38.50, 49.00]	0.028
Sexo (%)	Femenino	32 (74.4%)	36 (83.7%)	0.426
	Masculino	11 (25.6%)	7 (16.3%)	

Factores de la enfermedad

Todos los pacientes aleatorizados presentaron una prueba diagnóstica positiva de COVID en la fase aguda sin diferencias en el tipo entre grupos (27.9% y 25.6 RT-PCR en grupo placebo y montelukast respectivamente y 76.7% test rápido de antígenos en ambos grupos).

En el momento de la inclusión se evaluó la severidad de la disnea según puntuación de la escala Medical Research Council modificada (mMRC): Grado 1 32.6% grupo placebo y 23.3% grupo montelukast, Grado 2 46.5% y 65.1% y Grado 3 20.9% y 11.6% respectivamente, sin diferencias entre grupos ($p=0.208$). Los grados 1 y 4 eran motivo de exclusión del estudio, ya que se pretendía incluir disnea leve-moderada.

Respecto a la duración de la enfermedad, el 56.1% en el grupo placebo y el 51.2% en grupo montelukast presentaba menos de 6 meses de evolución desde el inicio de los síntomas ($p=0.815$). Se estimó oportuno calcular esta variable puesto que se cambió el criterio de inclusión de máximo 3 meses de duración de los síntomas a hasta 12 meses de duración, con lo cual la temporalidad entre pacientes podía ser bastante diferente con el cambio.

Tabla 5 Criterios de inclusión, duración, estadio y gravedad de la enfermedad

	n analizada	Placebo	Montelukast	p valor
Método diagnóstico COVID	86	N (%)	N (%)	
Prueba positiva RT-PCR		12 (27.9%)	11 (25.6%)	1.00
Prueba positiva Test rápido antígenos		33 (76.7%)	33 (76.7%)	1.00
Disnea según escala mMRC	86	N (%)	N (%)	0.208
Grado 1		14 (32.6%)	10 (23.3%)	
Grado 2		20 (46.5%)	28 (65.1%)	
Grado 3		9 (20.9%)	5 (11.6%)	
Tiempo desde inicio síntomas	84	N (%)	N (%)	0.815
< 6 meses		23 (56.1%)	22 (51.2%)	
> 6 meses		18 (43.9%)	21 (48.8%)	

La mayor parte de los pacientes presentaron una afectación funcional post-COVID leve (46.5% grupo placebo y 48.8% grupo montelukast Grado 2 escala PCFS) o moderada (30.2% y 34.9% respectivamente Grado 3), sin diferencias significativas entre grupos de tratamiento ($p=0.827$).

Tabla 6 Grado de afectación funcional post-COVID-19 (PCFS) Visita Basal

	n analizada = 86	Placebo	Montelukast	p valor
Grado de afectación funcional post-COVID-19 (PCFS)		N (%)	N (%)	0.827
<u>GRADO 0</u> : No tengo ninguna limitación para mis actividades habituales, ni tampoco ningún síntoma relacionado con la infección.		1 (2.3%)	0 (0.0%)	
<u>GRADO 1</u> : A pesar de que aún tengo algún síntoma, tengo limitaciones muy leves para mis actividades, ya que puedo hacer todas las actividades básicas de la vida diaria.		7 (16.3%)	5 (11.6%)	
<u>GRADO 2</u> : Padezco ciertas limitaciones en las actividades, ya que, a pesar que puedo hacer las actividades básicas de la vida diaria, ocasionalmente las debo evitar, reducir o espaciar en el tiempo		20 (46.5%)	21 (48.8%)	
<u>GRADO 3</u> : Padezco limitaciones moderadas en mis actividades, ya que no puedo hacer todas las actividades básicas de la vida diaria. A pesar de ello, puedo tener cura de mi mismo/a sin necesitar ayuda		13 (30.2%)	15 (34.9%)	
<u>GRADO 4</u> : Padezco limitaciones importantes en las actividades, ya que no puedo hacer las actividades básicas de la vida diaria, y dado que no soy capaz de tener cura de mi mismo/a, necesito la ayuda de otra persona		2 (4.7%)	2 (4.7%)	

Los síntomas basales acompañantes de COVID persistente más frecuentes fueron la astenia (90.7% en placebo y 97.7% en montelukast), seguidos de la cefalea (76.2% y 62.8%) y la confusión mental (69.8% en ambos grupos). Estos mismos síntomas eran los descritos con mayor intensidad en el momento de puntuar la escala de Likert de 0-10: confusión mental

(7), astenia (7) y cefalea (6) en ambos grupos. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas ni en la presentación ni intensidad de los síntomas entre grupos.

La mayoría de los pacientes mostraban unos valores de temperatura normales sin fiebre.

Tabla 7 Otros síntomas basales de COVID persistente

	n analizada	Placebo	Montelukast	p valor
Presencia síntomas		N (%)	N (%)	
<i>Tos</i>	86	24 (55.8%)	24 (55.8%)	1.000
<i>Anosmia</i>	86	12 (27.9%)	14 (32.6%)	0.814
<i>Astenia</i>	86	39 (90.7%)	42 (97.7%)	0.357
<i>Cefalea</i>	85	32 (76.2%)	27 (62.8%)	0.269
<i>Ageusia</i>	86	7 (16.3%)	12 (27.9%)	0.298
<i>Confusión Mental</i>	86	30 (69.8%)	30 (69.8%)	1.000
<i>Otros síntomas</i>	84	32 (76.2%)	26 (61.9%)	0.238
Intensidad síntomas		Median [IQR]	Median [IQR]	
<i>Tos</i>	48	5.00 [3.00, 7.00]	5.00 [4.00, 7.25]	0.802
<i>Anosmia</i>	26	4.00 [3.00, 5.00]	6.00 [2.00, 7.75]	0.407
<i>Astenia</i>	80	7.00 [6.00, 8.00]	7.00 [6.00, 8.00]	0.802
<i>Cefalea</i>	59	6.00 [4.00, 7.00]	6.00 [4.00, 7.50]	0.736
<i>Ageusia</i>	19	3.00 [2.50, 4.00]	3.00 [2.75, 6.25]	0.518
<i>Confusión Mental</i>	59	7.50 [5.00, 8.00]	6.00 [6.00, 8.00]	0.558
<i>Otros síntomas</i>	56	7.00 [5.50, 8.00]	8.00 [6.00, 8.00]	0.920
Temperatura	84	36.3 [35.9, 36.6]	36.3 [35.8, 36.5]	0.200

La realización del test 1 min sit-to-stand permitía evaluar la capacidad de esfuerzo de los pacientes, la cual se podía ver comprometida debido a su condición de síntomas persistentes respiratorios con dificultades al realizar esfuerzos debido a la disnea presente.

No se detectaron diferencias en la frecuencia respiratoria, número de repeticiones o saturación de oxígeno basal entre grupos. Se presentan los resultados tanto en medias como medianas en la Tabla 8.

Tabla 8 Medidas en el esfuerzo basales prueba 1 min sit-to-stand

	n analizada	Placebo (n=43)	Montelukast (n=43)	p valor
Frecuencia respiratoria	85	16.0 [14.5, 20.0]	16.0 [14.0, 20.0]	0.532
Test 1min sit-to-stand test (realizado)	86	42 (97.7%)	43 (100.0%)	0.914
		Median [IQR]	Median [IQR]	
<i>Número de repeticiones realizadas</i>	85	19.0 [16.0, 23.8]	20.0 [16.0, 22.5]	0.815
<i>Valor inicial saturación O₂ (%)</i>	85	98.0 [97.0, 99.0]	98.0 [97.5, 99.0]	0.294
<i>Valor final saturación de O₂ (%)</i>	84	98.0 [96.0, 98.8]	98.0 [97.0, 98.0]	0.645
<i>Variación saturación O₂</i>	85	0.0 [0.00, 1.03]	0.00 [0.00, 1.01]	0.969
		Mean (SD)	Mean (SD)	
<i>Número de repeticiones realizadas</i>	85	20.5 (7.60)	19.1 (6.29)	0.372
<i>Valor inicial saturación O₂ (%)</i>	85	97.6 (1.69)	98.1 (1.03)	0.125
<i>Valor final saturación de O₂ (%)</i>	84	96.8 (2.35)	97.4 (1.40)	0.147
<i>Variación saturación O₂</i>	85	0.85 (1.89)	0.72 (1.47)	0.730
<i>Desaturación ≥ 4%</i>	85	4 (9.5%)	1 (2.4%)	0.356

Enfermedades concomitantes al inicio del ensayo

No se observaron diferencias basales entre las enfermedades de interés recogidas en el estudio. Destaca que un 46.5% de los pacientes en el grupo placebo y un 32.6% en el grupo montelukast presentaron algún factor de riesgo cardiovascular, pero sin embargo ningún paciente presentaba ninguna de las enfermedades cardiovasculares recogidas.

Tabla 9 Enfermedades concomitantes / relevantes al inicio del ensayo

	n analizada	Placebo	Montelukast	p valor
Factores de riesgo cardiovascular		N (%)	N (%)	
<i>Algún factor de riesgo cardiovascular</i>	86	20 (46.5%)	14 (32.6%)	0.270
<i>Obesidad (IMC>30)</i>	86	12 (27.9%)	10 (23.3%)	0.805
<i>Hipertensión arterial (HTA)</i>	86	9 (20.9%)	2 (4.7%)	0.053
<i>Diabetes Mellitus (DM)</i>	86	2 (4.7%)	0 (0.0%)	0.474
<i>Hipercolesterolemia*</i>	86	13 (30.2%)	7 (16.3%)	0.202
Enfermedades cardiovasculares		N (%)	N (%)	
<i>Cardiopatía isquémica</i>	86	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
<i>Enfermedad cerebrovascular</i>	86	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
<i>Arteriopatía periférica</i>	86	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	86	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
<i>Fibrilación auricular</i>	86	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Otras patologías		N (%)	N (%)	
<i>Patología tiroidea</i>	86	4 (9.3%)	6 (14.0%)	0.737
<i>Enfermedad celíaca</i>	86	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
<i>Patología autoinmune</i>	86	1 (2.3%)	2 (4.7%)	1.000
<i>Abortos de repetición</i>	86	1 (2.3%)	3 (7.0%)	0.609
<i>Otras patologías</i>	86	11 (25.6%)	9 (20.9%)	0.799
<i>Ninguna otra patología</i>	86	27 (62.8%)	26 (60.5%)	1.000

* Hipercolesterolemia definida como colesterol > 200 mg/dl o tratamiento activo

Tratamiento previo relevante para la enfermedad tratada en el estudio

A pesar de que no está del todo clara la evidencia que la vacunación contra la COVID-19 pueda llegar a prevenir el desarrollo de sintomatología persistente, se considera oportuno recoger la información del estado vacunal de los pacientes, así como también si estaban recibiendo algún tratamiento en el momento de la inclusión para tratar su sintomatología. No se detectaron diferencias en el estado vacunal o tipo de vacunas administradas respecto a la COVID, ni en el tratamiento actual para la COVID persistente.

Tabla 10 Prevención y tratamiento de la COVID-19 en el inicio del ensayo

	n analizada	Placebo	Montelukast	p valor
Vacuna COVID-19 administrada	86	N (%)	N (%)	0.218
<i>No</i>		1 (2.3%)	3 (7.0%)	
<i>Si, 1 dosis</i>		4 (9.3%)	8 (18.6%)	
<i>Si, 2 dosis</i>		18 (41.9%)	20 (46.5%)	
<i>Si, 3 dosis</i>		20 (46.5%)	12 (27.9%)	
Vacuna COVID-19	86	30 (69.8%)	29 (67.4%)	1.000
<i>Pfizer - BioNTech</i>	86	24 (55.8%)	19 (44.2%)	0.388
<i>Moderna</i>	86	3 (7.0%)	1 (2.3%)	0.609
<i>AstraZeneca</i>	86	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1.000
<i>Johnson & Johnson - Janssen</i>	86	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Tiene fecha de 1a vacuna	86	42 (97.7%)	40 (93.0%)	0.609
Tiene fecha de 2a vacuna	86	38 (88.4%)	32 (74.4%)	0.166
Tiene fecha de 3a vacuna	86	20 (46.5%)	12 (27.9%)	0.118
¿Toma algún tratamiento para la COVID?	80	9 (23.7%)	10 (23.8%)	1.000

Enfermedad previa relevante

Se consideró relevante recoger aquellos casos que previamente habían presentado patologías autoinmunes. Únicamente 3 pacientes del total de los reclutados habían presentado previamente alguna patología autoinmune: lupus eritematoso sistémico (1 paciente), artritis reumatoide (1 paciente), otras (1 paciente). Los casos de lupus eritematoso sistémico y de artritis reumatoide correspondían a pacientes asignados en el grupo de intervención y el caso de otras patologías autoinmunes en el grupo control.

Mantenimiento del tratamiento concomitante

En la Tabla 11 se detallan los tratamientos concomitantes más frecuentes al inicio del estudio. Las pautas de estos tratamientos no fueron alteradas por el hecho de participar en el ensayo. No se detectaron diferencias significativas entre grupos en cuanto a los diferentes tratamientos concomitantes.

Tabla 11 Medicación concomitante al inicio del ensayo

	n analizada	Placebo	Montelukast	p valor
Ansiolíticos	86	3 (7.0%)	4 (9.3%)	1.000
Antibióticos	86	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1.000
Antidepresivos	86	10 (23.3%)	5 (11.6%)	0.256
Antidiabéticos orales	86	3 (7.0%)	0 (0.0%)	0.240
Antihistamínicos	86	2 (4.7%)	0 (0.0%)	0.474
Antiinflamatorios no esteroideos	86	4 (9.3%)	3 (7.0%)	1.000
Antiulceroso	86	3 (7.0%)	4 (9.3%)	1.000
ARA II	86	5 (11.6%)	0 (0.0%)	0.065
Beta bloqueantes	86	2 (4.7%)	1 (2.3%)	1.000
Broncodilatadores inhalados	86	2 (4.7%)	3 (7.0%)	1.000
Calcioantagonistas	86	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1.000
Corticoide oral	86	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Corticosteroides inhalados	86	2 (4.7%)	3 (7.0%)	1.000
Diuréticos	86	3 (7.0%)	0 (0.0%)	0.240
Estatinas	86	7 (16.3%)	4 (9.3%)	0.518
Fibratos	86	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1.000
IECAs	86	5 (11.6%)	2 (4.7%)	0.430
Insulina	86	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Opiáceos mayores	86	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Opiáceos menores	86	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1.000
Otros antihipertensivos	86	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1.000
Prebióticos	86	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Vitamina D	86	5 (11.6%)	2 (4.7%)	0.430
Otros	86	17 (39.5%)	16 (37.2%)	1.000

Otros factores que puedan afectar la respuesta al tratamiento

No procede.

Otras variables que puedan ser relevantes

Se considera relevante el hábito tabáquico, ya que al tratarse de una patología respiratoria puede influir en los resultados. No hubo diferencias significativas basales entre los grupos.

Tabla 12 Tabaquismo

n analizada=86	Placebo	Montelukast	p valor
Hábito Tabáquico	N (%)	N (%)	
<i>Fumador activo</i>	9 (20.9%)	7 (16.3%)	0.423
<i>Exfumador (mínimo 1 año)</i>	15 (34.9%)	21 (48.8%)	
<i>Nunca fumador</i>	19 (44.2%)	15 (34.9%)	

11.3 MEDIDAS DE CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

La adherencia al tratamiento se valoró mediante interrogatorio en las visitas de seguimiento, y con el recuento de las cápsulas restantes durante la última visita presencial (Día 28), en la que los pacientes devolvían el envase de la medicación. No fue posible hacer el recuento de las cápsulas no tomadas en aquellos pacientes que no devolvieron el envase, ya sea porque se olvidaron de traerlo al día de la visita o porque no acudieron a ella.

La adherencia fue del 87.8% en el grupo de los pacientes asignados a placebo y del 90% en el grupo del montelukast.

Tabla 13 Adherencia tratamiento asignado

		Placebo	Montelukast	p valor
Adherencia	N (%)	36 (87.8%)	36 (90.0%)	1.000
Nº capsulas no tomadas	<i>Median [IQR]</i>	1.00 [1.00, 1.00]	1.50 [1.00, 2.50]	0.348
	<i>Mean (SD)</i>	1.20 (1.10)	2.00 (1.41)	0.391
Envase medicación devuelto	N (%)	29 (72.5%)	32 (82.1%)	0.457
Nº capsulas devueltas	<i>Median [IQR]</i>	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.867
	<i>Mean (SD)</i>	0.52 (1.45)	0.41 (1.07)	0.738

11.4 RESULTADOS Y CONCLUSIONES SOBRE EFICACIA

La variable principal, calidad de vida asociada a sintomatología respiratoria según la escala CAT, presentó unos resultados basales prácticamente iguales entre grupos. Los valores basales de ambos grupos para la mediana fueron de 17 sobre 40, mientras que la media fue ligeramente superior, sin mostrar diferencias significativas, en el grupo de montelukast que en el grupo placebo, 16.65 (6.21) y 17.65 (6.54) respectivamente. En este sentido pudimos asumir que la calidad de vida basal de los pacientes entre ambos grupos era equivalente.

Posteriormente, durante la visita del día 28, coincidiendo con la finalización del tratamiento de estudio, se volvió a recoger el resultado de la escala CAT para compararlo con el basal. En la Tabla 14 se recogen de forma detallada todos los resultados en medias y medianas, tanto separados entre visita basal y visita día 28, como el cálculo de la diferencia entre los mismos.

Los resultados obtenidos en cuanto a la calidad de vida después de haber finalizado el tratamiento de estudio mostraron una mejora estadísticamente significativa en el grupo de pacientes asignados al grupo control tratados con placebo. Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas tanto para los valores resultantes de la escala CAT en la visita del día 28, como en el cálculo del cambio entre esta misma visita y los resultados de la visita basal, tanto por lo que hace referencia al cambio absoluto como al cambio relativo. Si tenemos en cuenta que consideramos una mejora de por lo menos 2 puntos en la escala CAT, como una mejora clínicamente significativa, también tenemos una mayor proporción

de pacientes que muestran esta mejora en el grupo placebo en comparación al grupo tratado con montelukast, 69.8% y 46.5% respectivamente. Estos resultados son consistentes con el hecho que la media de reducción de la puntuación entre ambas visitas fue de 3 en el grupo de pacientes que recibieron placebo y de 1 en el grupo tratado con montelukast. Tanto la media como la mediana de los resultados de la escala CAT en la visita del día 28 fueron estadísticamente mejores en el grupo control, la reducción absoluta y relativa fue significativamente inferior en los pacientes que recibieron montelukast. Adicionalmente se determinó estos resultados también estratificando según número de meses con síntomas que llevaban los pacientes en el momento de inclusión, sin llegar a alterar las conclusiones.

Tabla 14 Resultados eficacia variable principal (calidad de vida asociada a sintomatología respiratoria mediante escala CAT)

CALIDAD DE VIDA MEDIANTE ESCALA CAT (COPD Assessment Test)		Placebo	Montelukast	p valor
Visita Basal				
Resultado CAT	<i>Median [IQR]</i>	17.00 [12.00, 20.50]	17.00 [13.00, 21.50]	0.548
	<i>Mean (SD)</i>	16.65 (6.21)	17.65 (6.54)	0.469
Categorías	<i>Leve</i>	4 (9.3%)	3 (7.0%)	0.952
	<i>Moderada</i>	28 (65.1%)	27 (62.8%)	
	<i>Severa</i>	10 (23.3%)	12 (27.9%)	
	<i>Muy severa</i>	1 (2.3%)	1 (2.3%)	
Día 28				
Resultado CAT	<i>Median [IQR]</i>	12.00 [8.00, 16.50]	17.00 [11.50, 19.50]	0.020
	<i>Mean (SD)</i>	12.44 (7.43)	15.91 (7.18)	0.031
Categorías escala CAT	<i>Leve</i>	17 (39.5%)	8 (18.6%)	0.196
	<i>Moderada</i>	20 (46.5%)	26 (60.5%)	
	<i>Severa</i>	5 (11.6%)	7 (16.3%)	
	<i>Muy severa</i>	1 (2.3%)	2 (4.7%)	
Día 28 vs Basal				
Cambio absoluto	<i>Median [IQR]</i>	-3.00 [-7.50, -1.00]	-1.00 [-3.00, 1.50]	0.017
	<i>Mean (SD)</i>	-4.21 (6.26)	-1.74 (5.24)	0.051
Cambio relativo	<i>Median [IQR]</i>	-21.43 [-43.65, -7.63]	-3.57 [-26.50, 8.71]	0.009
	<i>Mean (SD)</i>	-24.70 (33.26)	-8.73 (28.68)	0.019
Mejoría ≥ 2		30 (69.8%)	20 (46.5%)	0.049
Cambio de categoría	<i>Empeora</i>	3 (7.0%)	4 (9.3%)	0.396
	<i>Se mantiene</i>	22 (51.2%)	27 (62.8%)	
	<i>Mejora</i>	18 (41.9%)	12 (27.9%)	

En cuanto a las otras escalas y pruebas utilizadas para medir la eficacia del tratamiento, tampoco se ha conseguido ver mejora para aquellos pacientes tratados con montelukast. No se detectan diferencias en el grado de afectación funcional post-COVID (PCFS) a los 28 días (Tabla 15) ni tampoco en la prueba 1-min-sit-to-stand a los 28 días no se detectan diferencias en el número de repeticiones realizadas entre los grupos (23.70 ± 14.89 en grupo placebo y 21.26 ± 7.13 en el grupo montelukast; $p=0.354$), la mejora respecto a la situación basal (3.33 ± 12.96 en grupo placebo y 1.51 ± 4.73 en el grupo montelukast; $p=0.414$) ni en la desaturación de O₂ post-ejercicio entre grupos (0.46 ± 1.42 en grupo placebo y 0.83 ± 1.42 en el grupo montelukast; $p=0.239$) o respecto a basal (1.38 ± 2.61 en grupo placebo y 1.61 ± 2.41 en el grupo montelukast; $p=0.689$) (Tabla 16).

Tabla 15 Resultados grado de afectación funcional post-COVID (PCFS)

		Placebo	Montelukast	p valor
PCFS (Basal)				0.827
	Grado 0	1 (2.3%)	0 (0.0%)	
	Grado 1	7 (16.3%)	5 (11.6%)	
	Grado 2	20 (46.5%)	21 (48.8%)	
	Grado 3	13 (30.2%)	15 (34.9%)	
	Grado 4	2 (4.7%)	2 (4.7%)	
PCFS (Día 28)				0.222
	Grado 1	3 (7.0%)	0 (0.0%)	
	Grado 2	10 (23.3%)	5 (11.6%)	
	Grado 3	20 (46.5%)	26 (60.5%)	
	Grado 4	8 (18.6%)	9 (20.9%)	
	No medurado	2 (4.7%)	3 (7.0%)	
Cambio PCFS				0.207
	Empeora	23 (53.5%)	27 (62.8%)	
	Estable	14 (32.6%)	13 (30.2%)	
	Mejora	4 (9.3%)	0 (0.0%)	
	No medurado	2 (4.7%)	3 (7.0%)	

Tabla 16 Resultados prueba 1-min-sit-to-stand

		Placebo	Montelukast	p valor
Visita Basal				
Nº de repeticiones	Median [IQR]	19.00 [16.00, 23.75]	20.00 [16.00, 22.50]	0.815
	Mean (SD)	20.45 (7.60)	19.09 (6.29)	0.372
Variación saturación	Median [IQR]	-0.00 [-1.03, -0.00]	-0.00 [-1.01, -0.00]	0.969
	Mean (SD)	-0.85 (1.89)	-3.03 (15.21)	0.356
Visita Día 28				
Nº de repeticiones	Median [IQR]	21.00 [16.00, 27.00]	20.00 [17.00, 23.50]	0.757
	Mean (SD)	23.70 (14.89)	21.26 (7.13)	0.354
Variación saturación	Median [IQR]	0.00 [0.00, 1.29]	1.01 [0.00, 1.55]	0.251
	Mean (SD)	0.46 (1.42)	0.83 (1.42)	0.239
Cambio Día 28 vs Basal				
Nº de repeticiones	Median [IQR]	2.00 [-1.00, 4.00]	1.00 [-1.00, 4.00]	0.692
	Mean (SD)	3.33 (12.96)	1.51 (4.73)	0.414
Variación saturación	Median [IQR]	1.02 [-0.53, 2.55]	1.02 [0.00, 2.09]	0.461
	Mean (SD)	1.38 (2.61)	1.61 (2.41)	0.689

Por último, en referencia a la sintomatología clínica acompañante no se detectaron diferencias entre los 2 grupos de tratamiento ni en la frecuencia de presentación de síntomas ni en intensidad de estos a los 28 días. Tampoco hubo cambios entre grupos en el momento de compararlo con las frecuencias respecto a la situación basal (Tabla 17).

Tabla 17 Resultados síntomas asociados a la enfermedad

	Placebo	Montelukast	p valor
Visita Basal			
Presencia			
Tos	24 (55.8%)	24 (55.8%)	1.000
Anosmia	12 (27.9%)	14 (32.6%)	0.814
Astenia	39 (90.7%)	42 (97.7%)	0.357
Cefalea	32 (76.2%)	27 (62.8%)	0.269
Ageusia	7 (16.3%)	12 (27.9%)	0.298
Confusión	30 (69.8%)	30 (69.8%)	1.000
Intensidad			
Tos	5.00 [3.00, 7.00]	5.00 [4.00, 7.25]	0.802
Anosmia	4.00 [3.00, 5.00]	6.00 [2.00, 7.75]	0.407
Astenia	7.00 [6.00, 8.00]	7.00 [6.00, 8.00]	0.802
Cefalea	6.00 [4.00, 7.00]	6.00 [4.00, 7.50]	0.736
Ageusia	3.00 [2.50, 4.00]	3.00 [2.75, 6.25]	0.518
Confusión	7.50 [5.00, 8.00]	6.00 [6.00, 8.00]	0.558
Visita Día 28			
Presencia			
Tos	22 (53.7%)	25 (62.5%)	0.561
Anosmia	8 (19.5%)	6 (15.0%)	0.808
Astenia	35 (85.4%)	37 (92.5%)	0.504
Cefalea	21 (52.5%)	23 (57.5%)	0.822
Ageusia	3 (7.3%)	5 (12.5%)	0.682
Confusión	25 (61.0%)	27 (67.5%)	0.704
Intensidad			
Tos	4.00 [2.00, 5.00]	4.00 [2.00, 7.00]	0.722
Anosmia	4.00 [2.75, 6.25]	2.50 [2.00, 6.00]	0.692
Astenia	6.00 [5.50, 8.00]	7.00 [5.00, 7.00]	0.387
Cefalea	5.00 [3.00, 7.00]	7.00 [2.50, 8.00]	0.595
Ageusia	4.00 [3.00, 4.00]	2.00 [2.00, 3.00]	0.539
Confusión	5.00 [3.00, 8.00]	6.00 [4.00, 7.00]	0.471
Cambio D28 vs Basal			
Tos			0.854
	8 (18.6%)	10 (23.3%)	
	19 (44.2%)	19 (44.2%)	
	14 (32.6%)	11 (25.6%)	
	2 (4.7%)	3 (7.0%)	
Anosmia			0.853
	2 (4.7%)	1 (2.3%)	
	29 (67.4%)	27 (62.8%)	
	10 (23.3%)	12 (27.9%)	
	2 (4.7%)	3 (7.0%)	
Astenia			0.919
	9 (20.9%)	7 (16.3%)	
	9 (20.9%)	8 (18.6%)	
	22 (51.2%)	25 (58.1%)	
	3 (7.0%)	3 (7.0%)	
Cefalea			0.388
	10 (23.3%)	14 (32.6%)	
	9 (20.9%)	13 (30.2%)	
	20 (46.5%)	13 (30.2%)	
	4 (9.3%)	3 (7.0%)	

Ageusia			0.599
	1 (2.3%)	0 (0.0%)	
	33 (76.7%)	30 (69.8%)	
	7 (16.3%)	10 (23.3%)	
	2 (4.7%)	3 (7.0%)	
Confusión			0.365
	5 (11.6%)	10 (23.3%)	
	15 (34.9%)	11 (25.6%)	
	21 (48.8%)	18 (41.9%)	
	2 (4.7%)	4 (9.3%)	

Conclusiones

El tratamiento con montelukast 10 mg/día durante 28 días en pacientes con COVID persistente y disnea respiratoria leve-moderada no mejoró la calidad de vida asociada a la sintomatología respiratoria respecto a placebo medida según la escala CAT. Tampoco se observaron diferencias en las variables secundarias Grado de afectación funcional post-COVID, capacidad de esfuerzo según número de repeticiones y variación en la saturación de oxígeno en el test 1-min-sit-to-stand, ni en la presencia o intensidad de los síntomas.

A partir del conjunto de resultados obtenidos, en ningún caso el grupo de pacientes tratados con montelukast han mostrado mejores resultados que el grupo de pacientes tratados con placebo, de hecho, en diferentes contrastes realizados, ha sido este segundo grupo el que ha mostrado una mejora de la enfermedad respecto a la condición basal una vez entraron al estudio. Este hecho nos lleva a concluir que la administración diaria de 10 mg de montelukast durante 28 días no es eficaz para el tratamiento de los pacientes con COVID persistente asociado a sintomatología respiratoria.

12. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

12.1 DURACIÓN DE LA EXPOSICIÓN AL PRODUCTO EN ESTUDIO

En el ensayo clínico se han incluido 86 pacientes aleatorizados 1:1 a grupo experimental *versus* grupo control. En el grupo experimental, el participante recibía montelukast 10 mg vía oral una vez al día (por la noche) durante 4 semanas, mientras que en el grupo control, el participante recibía placebo (celulosa microcristalina) vía oral con la misma posología que el brazo experimental.

Las características de los pacientes expuestos al menos a una dosis del tratamiento según sexo y edad se describen en las tablas 18 y 19, respectivamente.

Tabla 18 Características de los pacientes expuestos al tratamiento según grupos de edad

Sexo	Placebo	Montelukast	Total
Masculino	11	7	18
Femenino	32	36	68
Total	43	43	86

Tabla 19 Características de los pacientes expuestos al tratamiento según grupos de edad

Grupo de edad	Placebo	Montelukast	Total
18 - 20	0	0	0
21 - 30	3	4	7
31 - 40	7	10	17
41 - 50	11	22	33
51 - 60	18	6	24
61 - 70	3	1	4
71 - 80	1	0	1
Total	43	43	86

12.2 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

12.2.1 Resumen de acontecimientos adversos

Durante la realización de ensayo clínico no se informó de ningún evento adverso grave ni de ninguna reacción adversa grave en el total de 86 pacientes. Al tratarse de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención con un medicamento aprobado, en una patología leve-moderada, no era previsible reportar un número considerable de acontecimientos adversos graves durante el transcurso del ensayo, como así ha sido durante la realización del estudio, en el cual no se ha notificado ninguno. Todos los acontecimientos adversos reportados han sido de carácter no grave.

En el primer año del estudio, se informó de la retirada de tratamiento por problemas gastrointestinales en dos pacientes. Los acontecimientos fueron atribuidos a intolerancia a la lactosa no diagnosticada previamente por parte de los investigadores, y se recuperaron *ad integrum* una vez suspendido el fármaco. Se asoció dichos acontecimientos al tratamiento de estudio, puesto que en ambos tratamientos la lactosa es un excipiente de estos.

Además, se detectaron elevación de los valores de CKs en dos participantes, que disminuyeron en analíticas de control y no fueron atribuidas al tratamiento del estudio. También se detectó la elevación de CKs en un participante previo al tratamiento, que disminuyó drásticamente en la analítica de control, por lo que inició tratamiento del estudio. Todos estos eventos adversos no se detectaron durante el segundo año del ensayo clínico.

Los eventos adversos fueron recogidos en el cuaderno de recogida de datos, indicando en todos los casos su posible causalidad. Según protocolo se definió:

- **Acontecimiento Adverso relacionado:** La relación temporal del acontecimiento adverso con la medicación en estudio indica una relación causal posible y no puede ser explicado por factores tales como el estado clínico del paciente, intervenciones terapéuticas.
- **Acontecimiento Adverso no relacionado:** La relación temporal del acontecimiento adverso con la medicación del estudio indica una relación causal improbable, o bien otros factores (medicación o condiciones concomitantes), otras intervenciones terapéuticas proporcionan una explicación satisfactoria para el acontecimiento.

Según los datos recogidos en el CRD, se estima como causalidad relacionada, todos aquellos casos que el investigador indique en el apartado causalidad las opciones: “Posible”, “Probable” o “Definitiva”. Mientras que no se considera relacionado por aquellos casos que el investigador indique las opciones: “Improbable” o “No Relacionado”.

Descripción de los eventos adversos

En las siguientes tablas 20 y 21, se describen los eventos adversos según su intensidad y causalidad informados por los equipos investigadores de los diferentes centros participantes. Los eventos adversos se han codificado en el lenguaje MedDRA (SOC) según la versión 25.0 española. La intensidad se divide en leve, moderado y severo. La causalidad se divide en relacionados (R) o no relacionados (NR) según criterios definidos previamente.

Tabla 20 Eventos adversos según lenguaje MedDRA (SOC) en pacientes del grupo placebo

	Leve		Moderado		Severo		Total		Total
	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R + NR
Exploraciones complementarias	1 (2.3%) 184-1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)
Infecciones e infestaciones	0 (0.0%)	1 (2.3%) 180-1	0 (0.0%)	1 (2.3%) 193-5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.7%)	2 (4.7%)
Trastornos cardiacos	0 (0.0%)	1 (2.3%) 184-6	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	0 (0.0%)	1 (2.3%) 193-2	1 (2.3%) 184-6	1 (2.3%) 193-10	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	2 (4.7%)	3 (7.0%)
Trastornos del sistema nervioso	3 (7.0%) 177-2 180-10 180-10	2 (4.7%) 180-11 184-6	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (9.3%)	2 (4.7%)	6 (14.0%)

Trastornos gastrointestinales	2 (4.7%) 184-12 190-2	2 (4.7%) 181-3 184-10	1 (2.3%) 180-9	1 (2.3%) 193-10	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.0%)	3 (7.0%)	6 (14.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	2 (4.7%) 184-7 184-7	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.7%)	0 (0.0%)	2 (4.7%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1 (2.3%) 184-7	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)
Trastornos psiquiátricos	1 (2.3%) 184-12	0 (0.0%)	1 (2.3%) 187-2	1 (2.3%) 184-6	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)	3 (7.0%)
Trastornos renales y urinarios	1 (2.3%) 193-10	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1 (2.3%) 184-7	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%) 177-2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.7%)
Trastornos vasculares	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%) 193-5	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)
Total general	12 (27.9%)	7 (16.3%)	4 (9.3%)	5 (11.6%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	16 (37.2%)	13 (30.2%)	29 (67.4%)

R: relacionado con el tratamiento. NR: no relacionado con el tratamiento.

Tabla 21 Eventos adversos según lenguaje MedDRA (SOC) en pacientes del grupo ontelukast

	Leve		Moderado		Severo		Total		Total
	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R + NR
Exploraciones complementarias	1 (2.3%) 184-2	2 (4.7%) 193-13 193-13	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	2 (4.7%)	3 (7.0%)
Infecciones e infestaciones	1 (2.3%) 187-7	1 (2.3%) 181-2	0 (0.0%)	2 (4.7%) 188-1 193-11	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	3 (7.0%)	4 (9.3%)
Trastornos cardíacos	1 (2.3%) 180-12	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)
Trastornos del sistema inmunológico	0 (0.0%)	1 (2.3%) 188-2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)
Trastornos del sistema nervioso	2 (4.7%) 180-5 184-9	0 (0.0%)	1 (2.3%) 180-2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.0%)	0 (0.0%)	3 (7.0%)
Trastornos gastrointestinales	5 (11.6%) 184-9 187-7	1 (2.3%) 180-8	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (9.3%) 187-1 189-1	0 (0.0%)	9 (20.9%)	1 (2.3%)	10 (23.3%)

	187-7 190-3 190-3				189-1 189-1				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	0 (0.0%)	1 (2.3%) 178-2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)
Trastornos renales y urinarios	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%) 180-2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.7%) 193-11 193-11	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.7%)	2 (4.7%)
Total general	10 (23.3%)	6 (14.0%)	1 (2.3%)	5 (11.6%)	4 (9.3%)	0 (0.0%)	15 (34.9%)	11 (25.6%)	26 (60.5%)

R: relacionado con el tratamiento. NR: no relacionado con el tratamiento.

Análisis de los eventos adversos

En la rama de tratamiento montelukast, se reportaron un total de 26 acontecimientos adversos, de los cuales 11 de ellos no fueron atribuibles al tratamiento. De los 43 pacientes que constituían este grupo, 18 (41.9%) reportaron algún evento adverso. Mientras que en el grupo placebo este porcentaje fue del 44.2%, 19 pacientes del total de 43 reportaron AA.

En relación con los eventos adversos relacionados, un 23.3% fueron leves, un 2.3% moderados y el 9.3% fueron catalogados como severos. Estos resultados van en consonancia con lo indicado en la ficha técnica de Montelukast en la que se explica que en los ensayos clínicos realizados los efectos adversos fueron por lo general leves y se produjeron con mayor frecuencia en pacientes tratados con el medicamento que con placebo. Los eventos adversos relacionados con el medicamento notificados con más frecuencia fueron los relacionados con los trastornos gastrointestinales, sucedieron en el 20.9% de los pacientes, seguido de los trastornos del sistema nervioso (7.0%). Dentro de los eventos adversos asociados a problemas gastrointestinales, se encuentran la diarrea, la sequedad de boca, y el dolor abdominal entre otros, que ya se encontraban descritos en la ficha técnica. Además, se notificaron como eventos adversos relacionados: cefalea, mareo y somnolencia. Estos últimos eventos adversos, que están relacionados con trastornos del sistema nervioso, también se habían descrito previamente en la ficha técnica.

La alta proporción de eventos no relacionados es debida a que el perfil de paciente del estudio es un perfil bastante complicado, con síntomas persistentes desde hace muchos meses y en muchos casos cambiantes, de modo que ha sido una dificultad añadida el discernir entre aquellos acontecimientos propios de la patología de aquellos con posible efecto causal por el tratamiento.

Listado de los eventos adversos por paciente

A continuación, en las tablas 22 y 23 se detallan los listados de los eventos adversos posiblemente relacionados por paciente según el grupo de tratamiento administrado. En los casos que se indica resolución desconocida o no se especifica fecha de fin del evento, es debido a la imposibilidad de contactar con el paciente una vez ha finalizado su participación al estudio, ya sea porque finalizado el último contacto de seguimiento establecido en el calendario de visitas o porque el paciente ha sido una discontinuación prematura por pérdida de seguimiento sin ser posible recuperar esta información y cerrar la información del evento.

Tabla 22 Listado de los eventos adversos (EA) con posible relación descritos en el cuaderno de recogida de datos en pacientes del grupo placebo

ID	Sexo	Edad	EA ¹ reportado	EA PT ²	Fecha de inicio	Fecha de finalización	EA intensidad	EA casualidad	Med. concomitante ³	Resultado
177-2	F	61	cefalea vespertina	Cefalea	2022-02-06	2022-02-17	Leve	Posible	Si	Recuperado
180-9	F	62	diarrea	Diarrea	2022-06-01	2022-06-14	Moderado	Posible	No	Recuperado
180-10	F	59	cefalea	Cefalea	2022-06-20	2022-06-20	Leve	Posible	No	Recuperado
180-10	F	59	mal sabor de boca	Disgeusia	2022-06-20	2022-06-20	Leve	Posible	No	Recuperado
180-14	F	54	somnolencia	Somnolencia	2023-03-29	-	Moderado	Probable	No	No recuperado
184-1	F	34	elevación CK	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	2021-09-30	2021-10-28	Leve	Posible	No	Desconocido
184-6	F	51	Sudoración	Hiperhidrosis	2021-12-04	2021-12-15	Moderado	Posible	No	Recuperado
184-7	M	57	Tos	Tos	2022-04-15	-	Leve	Posible	No	Desconocido
184-7	M	57	Mucosidad	Secreción	2022-04-15	-	Leve	Posible	No	Desconocido
184-7	M	57	dolor muscular empeine	Mialgia	2022-04-23	-	Leve	Posible	No	Desconocido
184-7	M	57	dolor torácico mecánico	Dolor torácico	2022-04-23	-	Leve	Posible	No	Desconocido
184-12	F	34	nauseas	Náuseas	2023-06-22	2023-07-06	Leve	Posible	No	Recuperado
184-12	F	34	refiere insomnio o mayor dificultad para dormir desde que esta tomando medicación. También coincide días de más calor con lo que no sabe si achacarlo al tto o no	Insomnio	2023-06-29	-	Leve	Posible	No	No recuperado
187-2	F	45	insomnio solamente	Insomnio	2022-06-07	2022-06-27	Moderado	Probable	No	Recuperado
190-2	M	48	diarrea	Diarrea	2022-06-10	2022-06-12	Leve	Posible	No	Recuperado
193-10	F	53	Mucha micción	Polaquiuria	2022-03-03	-	Leve	Probable	No	Desconocido

1.- Evento Adverso / 2.- Preferred term / 3.- Medicación concomitante

Tabla 23 Listado de los eventos adversos (EA) con posible relación descritos en el cuaderno de recogida de datos en pacientes del grupo montelukast.

ID	Sexo	Edad	EA ¹ reportado	EA PT ²	Fecha de inicio	Fecha de finalización	EA intensidad	EA casualidad	Med. concomitante ³	Resultado
180-2	F	45	cefalea	Cefalea	2022-02-10	2022-02-11	Moderado	Posible	Si	Recuperado
	F	54	mareo	Mareo	2022-05-13	2022-05-13	Leve	Posible	No	Recuperado
180-12	M	35	palpitaciones	Palpitaciones	2022-10-05		Leve	Posible	No	No recuperado
184-2	M	61	elevación CK	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	2021-10-06	2021-10-13	Leve	Posible	No	Recuperado
184-9	F	46	Desde inicio del tratamiento más sueño	Somnolencia	2022-10-26	-	Leve	Posible	No	Desconocido
	F	46	Sequedad de boca	Boca seca	2022-10-26	-	Leve	Posible	No	Desconocido
187-1	F	43	molestias digestivas	Molestia abdominal	2022-03-14	2022-03-28	Severo	Probable	No	Recuperado
187-7	F	51	bronquitis no relacionado al estudio	Bronquitis	2023-01-05	2023-01-09	Leve	Probable	Si	Recuperado
187-7	F	51	diarrea	Diarrea	2023-01-05	2023-01-09	Leve	Probable	Si	Recuperado
187-7	F	51	flatulencia	Flatulencia	2023-01-05	2023-01-09	Leve	Probable	Si	Recuperado
189-1	F	48	flatulencias	Flatulencia	2022-03-24	2022-04-04	Severo	Probable	No	Recuperado con efectos residuales
189-1	F	48	distensión abdominal	Distensión abdominal	2022-03-24	2022-04-04	Severo	Probable	No	Recuperado con efectos residuales
189-1	F	48	estreñimiento	Estreñimiento	2022-03-24	2022-04-04	Severo	Probable	No	Recuperado con efectos residuales
190-3	F	47	Diarrea	Diarrea	2022-07-24	2022-07-27	Leve	Probable	No	Recuperado
190-3	F	47	dolor abdominal	Dolor abdominal	2022-07-24	2022-07-27	Leve	Probable	No	Recuperado

1.- Evento Adverso / 2.- Preferred term / 3.- Medicación concomitante

12.3 FALLECIMIENTOS Y REACCIONES O ACONTECIMIENTOS ADVERSOS/AS GRAVES O INESPERADOS

Durante la realización de este ensayo clínico no se registró ningún fallecimiento, tampoco se notificó a la responsable de farmacovigilancia ningún evento adverso grave.

12.4 EVALUACIÓN CLÍNICA VARIABLES LABORATORIO

Se detectaron elevaciones en los valores de CKs en dos participantes (184-1, 184-2) después de haber iniciado el tratamiento de estudio, puesto que en ambos casos realizaron la analítica basal más tarde de lo esperado habiendo iniciado el tratamiento, por ello se pudo identificar estos hallazgos. Se programaron analíticas de control acto seguido y en estas los valores de las CKs ya disminuyeron, habiendo seguido con el tratamiento de estudio durante este periodo, de modo que se concluyó que estos parámetros inusuales o fueron atribuidas al tratamiento del estudio. En un tercer paciente (193-13) se documentó una elevación de CKs en la analítica basal, que disminuyó el valor de forma drástica hasta valores normales en una posterior analítica de control, por lo que siguió con el tratamiento de estudio sin ninguna incidencia destacable.

No se detectaron más alteraciones destacables en las analíticas del estudio.

12.5 CONSTANTES VITALES Y OTRAS OBSERVACIONES RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD

No se detectaron alteraciones en las determinaciones de los signos vitales de los pacientes, así como tampoco en las exploraciones físicas u otras observaciones relativas a la seguridad.

12.6 CONCLUSIONES ACERCA DE LA SEGURIDAD

Durante el transcurso del estudio no se han notificado problemas de seguridad. Los riesgos potenciales identificados en relación con la exposición al producto en investigación se describen en la información de referencia actual en la ficha técnica (apéndice 16.3).

En el ensayo clínico se retiró el tratamiento de estudio únicamente a dos pacientes por problemas gastrointestinales no graves, que se recuperaron *ad integrum* una vez retirado. Los investigadores responsables atribuyeron el evento adverso al tratamiento a estudio bajo la sospecha de intolerancia a la lactosa, excipiente de ambos tratamientos de estudio.

La mayoría de los acontecimientos adversos que se notificaron en el grupo de pacientes tratados con montelukast fueron los relacionados con la medicación, y dentro de estos, los que se notificaron con más frecuencia fueron acontecimientos adversos leves. Dichos eventos adversos relacionados con el tratamiento que se reportaron ya estaban descritos en la ficha técnica, como por ejemplo, el dolor abdominal, diarrea o el dolor de cabeza. Durante el transcurso del ensayo no se notificaron eventos adversos graves. Estos hallazgos son los esperados, ya que se trata de un ensayo de bajo nivel de intervención.

La proporción de pacientes que notificaron acontecimientos adversos fue equivalente entre ambos grupos. Del grupo de pacientes tratados con montelukast, la mayoría de AA estaban relacionados con el medicamento y fueron leves. Los eventos adversos relacionados con la administración del tratamiento más frecuentes fueron los asociados a trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso.

Asimismo, se detectaron elevaciones en los valores de CKs en dos participantes, que posteriormente volvieron a los niveles de normalidad en analíticas de control sucesivas al hallazgo. Teniendo en cuenta que siguieron con el tratamiento de estudio durante el proceso, no fueron eventos atribuidas al tratamiento de estudio. También se detectó la elevación de CKs en un participante, previo al inicio tratamiento. Se le realizó una analítica de control a los pocos días con disminución drástica de las CK, por lo que inició el tratamiento de estudio.

Por último, hay que destacar que no se notificó ningún fallecimiento ni se reportó ningún acontecimiento adverso grave durante el transcurso del estudio.

13. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GLOBALES

Los resultados del estudio muestran que el tratamiento con montelukast durante 28 días con una dosis de 10 mg/día no es efectivo para el tratamiento de la COVID persistente asociada a sintomatología respiratoria con disnea como síntoma principal. Asimismo, el tratamiento de estudio se considera que tiene un buen perfil de seguridad.

El tratamiento experimental no ha mostrada ni una mejora en la calidad de vida de los pacientes ni tampoco en el resto de las variables secundarias analizadas en el estudio.

A pesar de ello, cabe destacar que hay que tomar con cautela estas conclusiones al no haberse podido alcanzar la muestra necesaria para el ensayo clínico, la cual era de 284 pacientes (142 por grupo) y finalmente solo ha sido posible conseguir la captación de 86 pacientes (43 por grupo). Este hecho supone una limitación del presente estudio.

14. TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS REFERENCIADOS, NO INCLUIDOS EN EL TEXTO

14.1 TABLAS Y GRÁFICOS ADICIONALES VARIABLE PRINCIPAL

Tabla 24 Resultados desglosados Escala CAT visita basal y día 28

Resultados Escala CAT	Visita Basal			Visita Día 28		
	Placebo (n=43)	Montelukast (n=43)	p valor	Placebo (n=41)	Montelukast (n=40)	p valor
Item 1 - Tos			0.191			0.573
<i>Nunca toso - 0</i>	12 (27.9%)	17 (39.5%)		19 (46.3%)	13 (32.5%)	
1	2 (4.7%)	5 (11.6%)		8 (19.5%)	9 (22.5%)	
2	13 (30.2%)	10 (23.3%)		6 (14.6%)	4 (10.0%)	
3	12 (27.9%)	5 (11.6%)		6 (14.6%)	9 (22.5%)	
4	3 (7.0%)	6 (14.0%)		2 (4.9%)	4 (10.0%)	
<i>Siempre estoy tosiendo - 5</i>	1 (2.3%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	1 (2.5%)	
Item 2 - Mucosidad			0.342			0.070
<i>No tengo flema en el pecho - 0</i>	25 (58.1%)	24 (55.8%)		29 (70.7%)	18 (45.0%)	
1	4 (9.3%)	6 (14.0%)		4 (9.8%)	9 (22.5%)	
2	8 (18.6%)	6 (14.0%)		5 (12.2%)	8 (20.0%)	
3	2 (4.7%)	6 (14.0%)		1 (2.4%)	3 (7.5%)	
4	4 (9.3%)	1 (2.3%)		0 (0.0%)	2 (5.0%)	
<i>Tengo el pecho completamente lleno de flema - 5</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)		2 (4.9%)	0 (0.0%)	

Item 3 - Opresión en el pecho			0.462			0.139
<i>No siento ninguna opresión en el pecho - 0</i>	14 (32.6%)	8 (18.6%)		18 (43.9%)	9 (22.5%)	
1	4 (9.3%)	2 (4.7%)		4 (9.8%)	4 (10.0%)	
2	7 (16.3%)	7 (16.3%)		11 (26.8%)	9 (22.5%)	
3	8 (18.6%)	13 (30.2%)		2 (4.9%)	9 (22.5%)	
4	6 (14.0%)	10 (23.3%)		5 (12.2%)	8 (20.0%)	
<i>Siento mucha opresión en el pecho - 5</i>	4 (9.3%)	3 (7.0%)		1 (2.4%)	1 (2.5%)	
Item 4 - Subir escaleras			0.467			0.350
<i>Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire - 0</i>	1 (2.3%)	0 (0.0%)		3 (7.3%)	0 (0.0%)	
1	2 (4.7%)	1 (2.3%)		2 (4.9%)	4 (10.0%)	
2	1 (2.3%)	3 (7.0%)		8 (19.5%)	6 (15.0%)	
3	3 (7.0%)	7 (16.3%)		13 (31.7%)	12 (30.0%)	
4	22 (51.2%)	22 (51.2%)		11 (26.8%)	16 (40.0%)	
<i>Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta el aire - 5</i>	14 (32.6%)	10 (23.3%)		4 (9.8%)	2 (5.0%)	
Item 5 - Limitación actividades domésticas			0.409			0.243
<i>No me siento limitado para realizar actividades domésticas - 0</i>	11 (25.6%)	8 (18.6%)		15 (36.6%)	10 (25.0%)	
1	2 (4.7%)	5 (11.6%)		5 (12.2%)	2 (5.0%)	
2	4 (9.3%)	3 (7.0%)		4 (9.8%)	10 (25.0%)	
3	14 (32.6%)	12 (27.9%)		11 (26.8%)	9 (22.5%)	
4	10 (23.3%)	15 (34.9%)		4 (9.8%)	8 (20.0%)	
<i>Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas - 5</i>	2 (4.7%)	0 (0.0%)		2 (4.9%)	1 (2.5%)	
Item 6 - Salir de casa			0.557			0.185
<i>Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco - 0</i>	26 (60.5%)	19 (44.2%)		27 (65.9%)	21 (52.5%)	
1	4 (9.3%)	9 (20.9%)		2 (4.9%)	7 (17.5%)	
2	2 (4.7%)	3 (7.0%)		6 (14.6%)	10 (25.0%)	
3	4 (9.3%)	6 (14.0%)		2 (4.9%)	0 (0.0%)	
4	5 (11.6%)	5 (11.6%)		3 (7.3%)	1 (2.5%)	
<i>No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco - 5</i>	2 (4.7%)	1 (2.3%)		1 (2.4%)	1 (2.5%)	
Item 7 - Sueño			0.171			0.568
<i>Duermo sin problemas - 0</i>	25 (58.1%)	13 (30.2%)		24 (58.5%)	17 (42.5%)	
1	3 (7.0%)	6 (14.0%)		5 (12.2%)	9 (22.5%)	
2	7 (16.3%)	10 (23.3%)		4 (9.8%)	3 (7.5%)	
3	3 (7.0%)	8 (18.6%)		4 (9.8%)	6 (15.0%)	
4	3 (7.0%)	4 (9.3%)		4 (9.8%)	4 (10.0%)	
<i>Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco - 5</i>	2 (4.7%)	2 (4.7%)		0 (0.0%)	1 (2.5%)	
Item 8 - Energía			0.557			0.055
<i>Tengo mucha energía - 0</i>	2 (4.7%)	1 (2.3%)		3 (7.3%)	0 (0.0%)	
1	1 (2.3%)	4 (9.3%)		4 (9.8%)	2 (5.0%)	
2	7 (16.3%)	4 (9.3%)		7 (17.1%)	5 (12.5%)	
3	18 (41.9%)	16 (37.2%)		7 (17.1%)	19 (47.5%)	
4	8 (18.6%)	12 (27.9%)		17 (41.5%)	11 (27.5%)	
<i>No tengo ninguna energía - 5</i>	7 (16.3%)	6 (14.0%)		3 (7.3%)	3 (7.5%)	

Figura 2 Evolución (hasta día 28) de la puntuación total Escala CAT según grupo de exposición y tiempo desde el inicio de los síntomas.

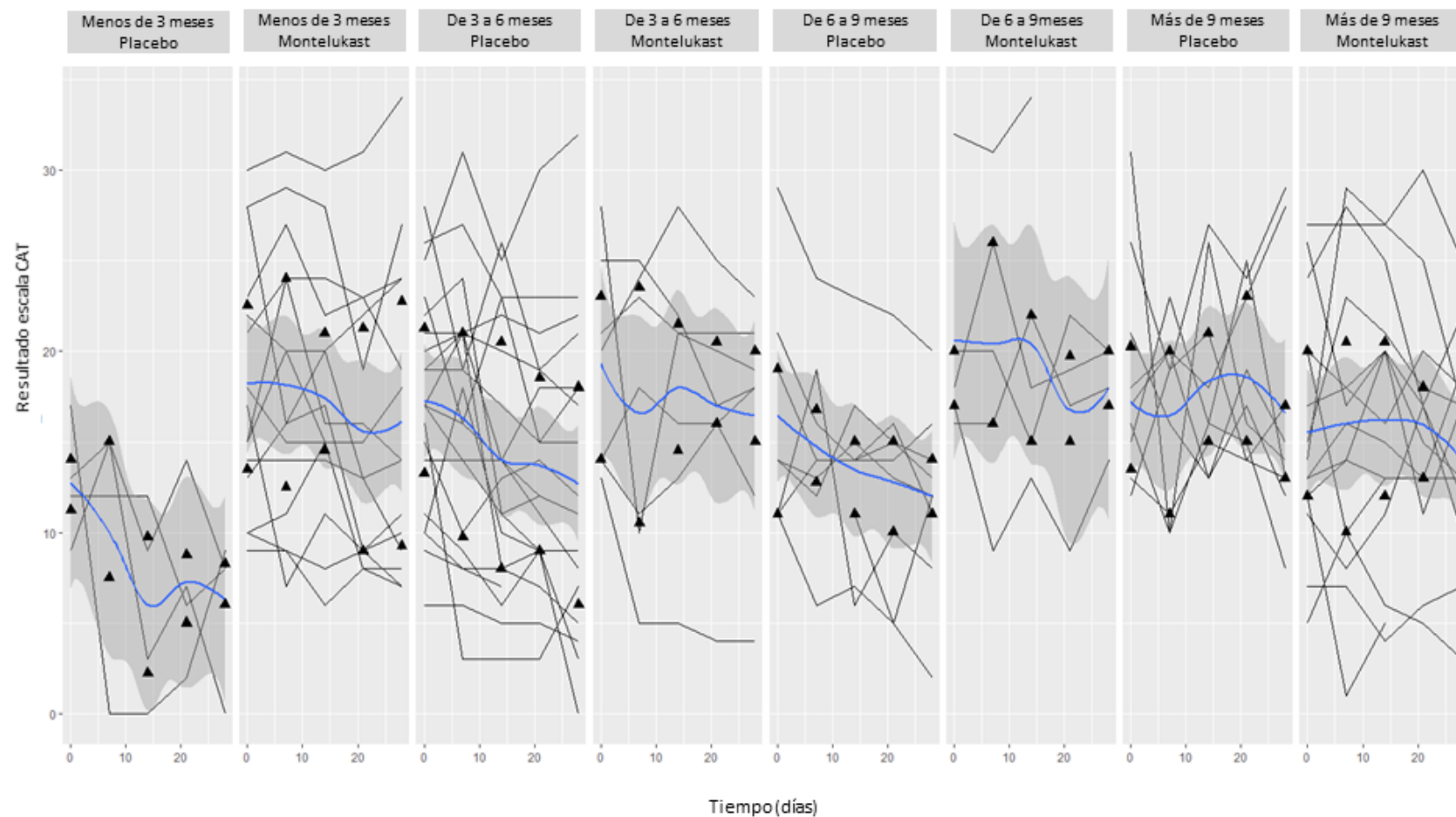
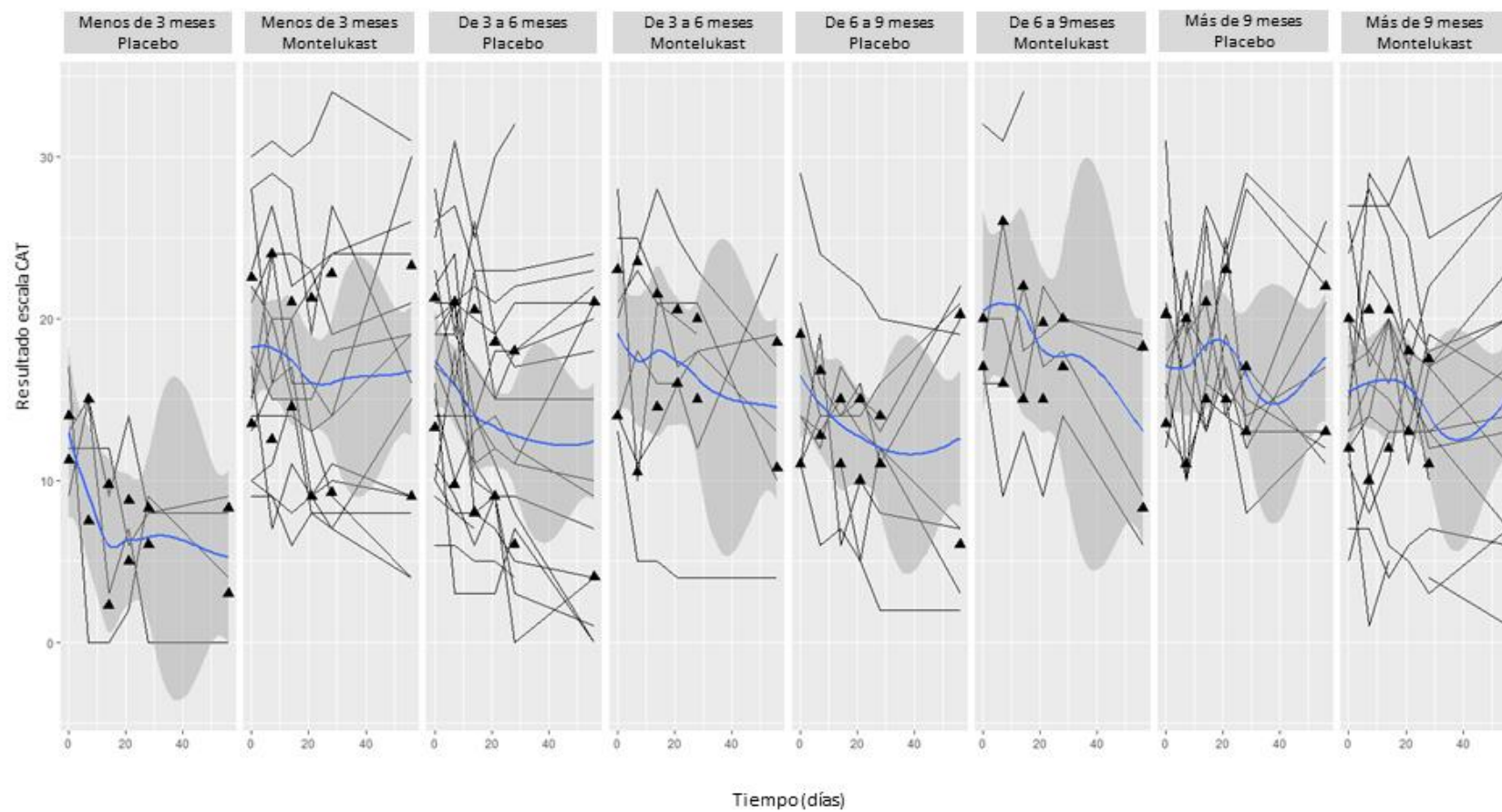


Figura 3 Evolución (hasta día 56) de la puntuación total Escala CAT según grupo de exposición y tiempo desde el inicio de los síntomas.



15. REFERENCIAS

1. Informe nº 69. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir 10 de mayo. Informe COVID-19. 10 de marzo de 2021. Situación de COVID-19 en España a 10 de marzo de 2021. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (Instituto de Salud Carlos III).
2. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, Huet K, Plzak J, Horoi M, Hans S, Rosaria Barillari M, Cammaroto G, Fakhry N, Martiny D, Ayad T, Jouffe L, Hopkins C, Saussez S; COVID-19 Task Force of YO- IFOS. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020 Sep;288(3):335- 344. doi: 10.1111/joim.13089. Epub 2020 Jun 17.
3. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
4. Gupta A. Madhavan MV, Sehgal K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID- 19. *Nat Med*. 2020;26:1017-1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3.
5. Navabi N. Long covid: How to define it and how to manage it. *BMJ webinar*. *BMJ*. 2020;370:m3489. doi:10.1136/bmj.m3489.
6. Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, Kalil AC, Bruchfeld J, Runold M, Guaraldi G, Mussini C, Gudiol C, Pujol M, Bandera A, Scudeller L, Paul M, Kaiser L, Leibovici L. Long- term consequences of COVID-19: research needs. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct;20(10):1115-1117. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30701-5.
7. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188] www.nice.org.uk/guidance/ng188. National Institute for Health and Care Excellence, Royal College of General Practitioners, HealthcareImprovementScotland/SIGN. Published date: 18 December 2020
8. Meeting the challenge of long COVID. *Nat Med*. 2020 Dec;26(12):1803.COVID symptom study.
9. How long does COVID last? June 6, 2020. [https:// covid19.joinzoe. com/post/covid- long-term](https://covid19.joinzoe.com/post/covid-long-term)
10. Davis HR, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact. *medRxiv* 2020.12.24.20248802; doi:10.1101/2020.12.24.2024880
11. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis *medRxiv* 2021.01.27.21250617; doi: 10.1101/2021.01.27.21250617
12. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens D, Hastie C, et al. Characterising long-term covid-19: a rapid living systematic review. *medRxiv* 2020.12.08.20246025; doi: 10.1101/2020.12.08.20246025
13. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, and Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4): 586–590. doi: 10.1007/s00134- 020-05985-9.
14. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, and You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clinica Chimica Acta* 2020;509:280–287. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.017.
15. Das UN. Can Bioactive Lipids Inactivate Coronavirus (COVID-19)? *Arch Med Res*. 2020;51(3):282-286.

16. Gazzaruso C, et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. *Clin Rheumatol*. 2020 Jul;39(7):2095-2097.
17. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo- Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; 54: 62–75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001.
18. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2202-2205. doi: 10.1172/JCI1137647.
19. Tamada T, Ichinose M. Leukotriene Receptor Antagonists and Antiallergy Drugs. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;237:153-169. doi: 10.1007/164_2016_72.
20. Copertino DC, Duarte RRR, Powell TR, Rougvié MM, Nixon DF. Montelukast drug activity and potential against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 2020; 1-3. doi: 10.1002/jmv.26299
21. Davino-Chiovatto JE, Oliveira-Junior MC, MacKenzie B, Santos-Dias A, Almeida- Oliveira AR, Aquino-Junior JCJ, et al. Montelukast, Leukotriene Inhibitor, Reduces LPS-Induced Acute Lung Inflammation and Human Neutrophil Activation. *Archiv Bronconeumol*. 2019; 55 (11): 573-580. doi: 10.1016/j.arbres.2019.05.003
22. Bhattacharyya D. Reposition of montelukast either alone or in combination with levocetirizine against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020 Nov;144:110046. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110046.
23. Barré J, Sabatier JM, Annweiler C. Montelukast Drug May Improve COVID-19 Prognosis: A Review of Evidence. *Front Pharmacol*. 2020 Sep 4;11:1344. doi: 10.3389/fphar.2020.01344.
24. Fidan C, Aydoğdu A. As a potential treatment of COVID-19: Montelukast. *Med Hypotheses*. 2020 Sep;142:109828. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109828.
25. Almerie MQ, Kerrigan DD. The association between obesity and poor outcome after COVID-19 indicates a potential therapeutic role for montelukast. *Med Hypotheses*. 2020;143:109883. doi:10.1016/j.mehy.2020.109883
26. Khan AR, Misdary C, Yegya-Raman N, Kim S, Narayanan N, Siddiqui S, Salgame P, Radbel J, Groote F, Michel C, Mehnert J, Hernandez C, Braciale T, Malhotra J, Gentile MA, Jabbour SK. Montelukast in Hospitalized Patients Diagnosed with COVID-19. *J Asthma*. 2021 Feb 12:1-13. doi: 10.1080/02770903.2021.1881967.
27. Wilchesky M, Tranmer G, Grad R. The COvid-19 Symptom Montelukast Trial (COSMO). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04389411*. Fecha de consulta [12.02.2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04389411>
28. Investigation the Effect of Montelukast in COVID-19. A National, Multi-Center, Open-Label, Three-Arm, Phase II Study to Investigate the Effect of Montelukast Between Emergency Room Visits and Hospitalizations in COVID-19 Pneumonia in Comparison With Standard Treatment. Fecha de consulta [12.02.2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04718285?cond=COVID-19&intr=Montelukast&draw=2&rank=2>
29. Col·lectiu d'afectades i afectats persistents per la COVID-19. COVID19_persistent. <https://twitter.com/covid19persist1>
30. Mera Cordero F, Salvador González B, Morros R, Bonet Monne S, Cos FX and Almeda Ortega J. Effectiveness of Montelukast against Exuberant Immune Activation in “Long Covid”. *Biomedical Journal of Scientific& Technical Research*. doi: 10.26717/BJSTR.2021.33.005385.

16. APÉNDICES

16.1 ESCALA CAT (COPD Assessment Test)

Nunca toso	0 1 2 3 4 5	Siempre estoy tosiendo	
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	0 1 2 3 4 5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	
No siento ninguna opresión en el pecho	0 1 2 3 4 5	Siento mucha opresión en el pecho	
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	0 1 2 3 4 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	0 1 2 3 4 5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la enfermedad pulmonar que padezco	0 1 2 3 4 5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la enfermedad pulmonar que padezco	
Duermo sin problemas	0 1 2 3 4 5	Tengo problemas para dormir debido a la enfermedad pulmonar que padezco	
Tengo mucha energía	0 1 2 3 4 5	No tengo ninguna energía	
<small>COPD Assessment Test con el logotipo CAT es una marca comercial del grupo de empresas GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline group of companies. Todos los derechos reservados. Last Updated: February 26, 2012</small>			PUNTUACIÓN TOTAL

COPD Assessment Test (CAT) website:

<https://www.catestonline.org/patient-site-test-page-spanish-spain.html> (acceso 17/09/2020)

Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Leidy NK. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *European Respiratory Journal* 2009 34: 648-654. doi:10.1183 / 09031936.00102509

Agustí A, Soler JJ, Molina J, Muñoz MJ, García-Losa M, Roset M, et al. Is The CAT Questionnaire Sensitive To Changes In Health Status In Patients With Severe COPD Exacerbations? *COPD* 2012; 9 (5):492–498. doi: 0.3109/15412555.2012.692409

16.2 LISTADO PACIENTES

Código paciente	Centro	Código tratamiento	Obertura de ciego	Finalización estudio
177-2	CAP Raval Nord	057	Placebo	Completado
177-3	CAP Raval Nord	058	Placebo	Completado
189-1	CAP Raval Nord	060	Montelukast	Discontinuación por AA
177-5	CAP Molí Nou	049	Placebo	Completado
177-6	CAP Montnegre	121	Placebo	Completado
185-1	CAP Montnegre	241	Montelukast	Completado
178-1	CAP Vinyets	001	Montelukast	Completado
178-2	CAP Vinyets	237	Montelukast	Completado
179-1	CAP Maria Bernades	137	Montelukast	Completado
180-1	CAP Just Oliveras	065	Placebo	Completado
180-2	CAP Just Oliveras	066	Montelukast	Pérdida seguimiento
180-3	CAP Just Oliveras	067	Placebo	Completado
180-4	CAP Just Oliveras	068	Montelukast	Completado
180-5	CAP Just Oliveras	069	Montelukast	Completado
180-6	CAP Just Oliveras	070	Montelukast	Pérdida seguimiento
180-7	CAP Just Oliveras	071	Placebo	Pérdida seguimiento
180-10	CAP Just Oliveras	072	Placebo	Completado
180-11	CAP Just Oliveras	157	Placebo	Completado
180-12	CAP Just Oliveras	233	Montelukast	Completado
180-13	CAP Just Oliveras	236	Montelukast	Completado
180-14	CAP Just Oliveras	235	Placebo	Completado
180-15	CAP Just Oliveras	234	Placebo	Pérdida seguimiento
181-1	CAP 17 de Setembre	037	Montelukast	Pérdida seguimiento
181-2	CAP 17 de Setembre	038	Montelukast	Completado
181-3	CAP 17 de Setembre	039	Placebo	Completado
181-4	CAP 17 de Setembre	040	Placebo	Completado
181-5	CAP 17 de Setembre	033	Montelukast	Completado
182-1	CAP Amadeu Torner	129	Placebo	Completado
182-2	CAP Amadeu Torner	261	Montelukast	Completado
183-1	CAP Molí Nou	050	Montelukast	Completado
183-2	CAP Molí Nou	051	Montelukast	Completado
183-3	CAP Molí Nou	052	Placebo	Completado
183-4	CAP Molí Nou	053	Placebo	Completado
183-5	CAP Molí Nou	054	Montelukast	Completado
184-1	CAP Can Mòritz	017	Placebo	Completado
184-2	CAP Can Mòritz	018	Montelukast	Completado
184-3	CAP Can Mòritz	019	Placebo	Completado
184-4	CAP Can Mòritz	020	Montelukast	Completado
184-5	CAP Can Mòritz	021	Montelukast	Completado
184-6	CAP Can Mòritz	022	Placebo	Completado
184-7	CAP Can Mòritz	023	Placebo	Pérdida seguimiento
184-8	CAP Can Mòritz	297	Montelukast	Completado
184-9	CAP Can Mòritz	298	Montelukast	Completado

184-10	CAP Can Mòritz	299	Placebo	Completado
184-11	CAP Can Mòritz	300	Placebo	Pérdida seguimiento
184-12	CAP Can Mòritz	337	Placebo	Completado
187-1	CAP El Pla	041	Montelukast	Discontinuación por AA
180-8	CAP El Pla	042	Montelukast	Completado
180-9	CAP El Pla	043	Placebo	Completado
187-2	CAP El Pla	044	Placebo	Completado
187-3	CAP El Pla	273	Montelukast	Completado
187-4	CAP El Pla	276	Placebo	Pérdida seguimiento
187-5	CAP El Pla	274	Montelukast	Completado
187-6	CAP El Pla	275	Placebo	Completado
187-7	CAP El Pla	293	Montelukast	Completado
187-8	CAP El Pla	294	Placebo	Completado
188-1	CAP Corbera	009	Montelukast	Completado
188-2	CAP Corbera	010	Montelukast	Completado
190-1	CAP Florida	NA	NA	Screening Failure
190-2	CAP Florida	151	Placebo	Completado
190-3	CAP Florida	148	Montelukast	Completado
190-4	CAP Florida	278	Placebo	Completado
193-1	CS Arrabal	081	Montelukast	Completado
193-2	CS Arrabal	082	Placebo	Completado
193-3	CS Arrabal	083	Placebo	Completado
193-4	CS Arrabal	084	Montelukast	Completado
193-5	CS Arrabal	085	Placebo	Completado
193-6	CS Arrabal	086	Montelukast	Completado
193-7	CS Arrabal	087	Montelukast	Completado
193-8	CS Arrabal	088	Placebo	Completado
193-9	CS Arrabal	089	Montelukast	Completado
193-10	CS Arrabal	090	Placebo	Completado
193-11	CS Arrabal	091	Montelukast	Completado
193-12	CS Arrabal	092	Placebo	Completado
193-13	CS Arrabal	093	Montelukast	Completado
193-14	CS Arrabal	094	Placebo	Completado
193-15	CS Arrabal	095	Placebo	Completado
193-16	CS Arrabal	096	Montelukast	Completado
193-17	CS Arrabal	097	Montelukast	Completado
193-18	CS Arrabal	098	Montelukast	Completado
193-19	CS Arrabal	099	Placebo	Completado
193-20	CS Arrabal	100	Placebo	Completado
193-21	CS Arrabal	101	Placebo	Pérdida seguimiento
226-1	CAP Martí i Julià	153	Montelukast	Completado
226-2	CAP Martí i Julià	154	Placebo	Completado
228-1	CAP El Maresme	285	Placebo	Completado
229-1	CAP La Sagrera	301	Montelukast	Completado

16.3 FICHA TÉCNICA PLURALAIS / MONTELUKAST



FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PLURALAIS 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene montelukast sódico, equivalente a 10 mg de montelukast. Excipiente: Cada comprimido contiene 94, 63 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película
Comprimidos recubiertos blancos, redondos biconvexos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

PLURALAIS está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes con asma persistente de leve a moderado, no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los -agonistas de acción corta "a demanda" no permiten un control clínico adecuado del asma. En aquellos pacientes asmáticos en los que PLURALAIS está indicado para el asma, PLURALAIS también puede proporcionar alivio sintomático de la rinitis alérgica estacional.

PLURALAIS también está indicado en la profilaxis del asma cuando el componente principal sea la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis para adultos a partir de 15 años de edad con asma, o con asma y rinitis alérgica estacional concomitante, es de un comprimido de 10 mg al día, que se tomará por la noche.

Recomendaciones generales. El efecto terapéutico de PLURALAIS sobre los parámetros de control del asma se produce en un día. PLURALAIS puede tomarse con o sin alimentos. Debe indicarse a los pacientes que continúen tomando PLURALAIS aunque su asma esté controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma. PLURALAIS no debe utilizarse concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo, montelukast.

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada, ni en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve o moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. La dosis es la misma para varones y mujeres.

Tratamiento con PLURALAIS en relación con otros tratamientos para el asma.

PLURALAIS puede añadirse al régimen de tratamiento actual del paciente.

Corticosteroides inhalados: El tratamiento con montelukast puede utilizarse como terapéutica adicional en los pacientes cuando los corticosteroides inhalados más los agonistas β de acción corta "a demanda" no consigan un control clínico suficiente. No deben sustituirse los corticosteroides inhalados por PLURALAIS (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.



4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe indicarse a los pacientes que no utilicen nunca montelukast oral para tratar las crisis agudas de asma y que mantengan disponible su medicación de rescate apropiada habitual. Si se presenta una crisis aguda, se deberá usar un -agonista inhalado de acción corta. Los pacientes deben pedir consejo médico lo antes posible si precisaran más inhalaciones de las habituales de un -agonista de acción corta.

No deben sustituirse los corticosteroides inhalados u orales por montelukast.

No existen datos que demuestren que se puedan reducir los corticosteroides orales cuando se administra montelukast de forma conjunta.

En ocasiones raras, los pacientes en tratamiento con agentes antiasmáticos, incluyendo montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces presenta síntomas clínicos de vasculitis, consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, que es una condición que es frecuentemente tratada con corticosteroides sistémicos. Estos casos generalmente, pero no siempre, se han asociado con la reducción o el abandono del tratamiento con corticosteroides orales. No puede ni excluirse ni establecerse la posibilidad de que los antagonistas de los receptores de leucotrienos puedan asociarse a la aparición de la enfermedad de Churg-Strauss. Los médicos deben estar atentos a si sus pacientes presentan eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía. Los pacientes que desarrollen estos síntomas deben ser examinados de nuevo y se deben evaluar sus regímenes de tratamiento.

El tratamiento con montelukast no altera la necesidad de que los pacientes con asma sensible a la aspirina eviten tomar aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Se han notificado acontecimientos neuropsiquiátricos en adultos, adolescentes y niños que toman montelukast (ver sección 4.8). Los pacientes y los médicos deben estar atentos por si aparecen acontecimientos neuropsiquiátricos. Se deben dar instrucciones a los pacientes y/o cuidadores para que notifiquen a su médico si se producen estos cambios. Los médicos deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con montelukast si se producen tales acontecimientos.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Montelukast puede administrarse junto con otros tratamientos utilizados sistemáticamente en la profilaxis y el tratamiento crónico del asma. En estudios de interacciones farmacológicas, la dosis clínica recomendada de montelukast no produjo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de los siguientes fármacos: teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales (etinil estradiol/noretindrona 35/1), terfenadina, digoxina y warfarina.

El área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de montelukast disminuyó aproximadamente en un 40 % en pacientes que recibían simultáneamente fenobarbital. Puesto que montelukast se metaboliza por CYP 3A4, debe tenerse cuidado, sobre todo en niños, cuando se administre de forma conjunta con inductores de CYP 3A4, tales como fenitoína, fenobarbital y rifampicina.

Estudios *in vitro* han demostrado que montelukast es un inhibidor potente de CYP 2C8. Sin embargo, datos procedentes de un ensayo clínico de interacción farmacológica que incluía a montelukast y rosiglitazona (un sustrato de prueba representativo de fármacos metabolizados principalmente por CYP2C8), demostró que montelukast no inhibe CYP2C8 *in vivo*. Por tanto, no se prevé que pluralise notablemente el metabolismo de fármacos metabolizados por esta enzima (p. ej. paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida).



4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales con respecto a los efectos sobre el embarazo o el desarrollo embriofetal.

Los limitados datos procedentes de las bases de datos en embarazos que hay disponibles, no sugieren que exista una relación causal entre la administración de PLURALAIS y la aparición de malformaciones (p. ej. defectos en las extremidades), las cuales han sido raramente notificadas durante la experiencia post-comercialización a nivel mundial.

PLURALAIS puede usarse durante el embarazo sólo si se considera claramente necesario.

Uso durante la lactancia

Los estudios en ratas han demostrado que montelukast se excreta en la leche (ver sección 5.3). Se desconoce si montelukast se excreta en la leche humana.

PLURALAIS puede usarse en madres lactantes sólo si se considera claramente necesario.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se espera que montelukast afecte a la capacidad del paciente para conducir un coche o utilizar máquinas. Sin embargo, en casos muy raros, los individuos han notificado casos de somnolencia o mareo.

4.8. Reacciones adversas

Montelukast ha sido evaluado en ensayos clínicos tal y como se detalla a continuación:

- Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 4.000 pacientes adultos asmáticos de 15 años de edad o mayores.
- Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 400 pacientes adultos asmáticos de 15 años de edad o mayores, con rinitis alérgica estacional.

En ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron notificadas de forma frecuente ($>1/100$, $<1/10$) en pacientes asmáticos tratados con montelukast y con una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo:

Sistema de clasificación de órganos	Pacientes adultos 15 años de edad y mayores (dos ensayos de 12 semanas; n=795)	Pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad (un ensayo de 8 semanas; n=201) (dos ensayos de 56 semanas; n=615)
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	cefalea
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal	

En ensayos clínicos que incluyeron un número limitado de pacientes se evaluó el perfil de seguridad con tratamientos prolongados, de hasta 2 años de duración en adultos y hasta 6 meses en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, y no se observaron cambios.

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas tras la comercialización:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: mayor posibilidad de hemorragia



Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, infiltración eosinofílica hepática

Trastornos psiquiátricos: anomalías del sueño incluyendo pesadillas, alucinaciones, hiperactividad psicomotora (que incluye irritabilidad, inquietud, excitación incluyendo comportamiento agresivo y temblor), depresión, pensamiento y comportamiento suicida (ideas de suicidio) en casos muy raros, insomnio

Trastornos del sistema nervioso: mareo, somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones

Trastornos cardíacos: palpitaciones

Trastornos gastrointestinales: diarrea, sequedad de boca, dispepsia, náuseas, vómitos

Trastornos hepatobiliares: niveles elevados de transaminasas séricas (ALT, AST), hepatitis colestásica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, hematoma, urticaria, prurito, erupción cutánea, eritema nodoso

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia/fatiga, malestar general, edema

Casos muy raros del Síndrome de Churg-Strauss (SCS) han sido notificados durante el tratamiento con montelukast en pacientes asmáticos (ver sección 4.4).

Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia muy rara: Disfemia

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de montelukast. En ensayos en asma crónica, se ha administrado montelukast a dosis de hasta 200 mg/día a pacientes durante 22 semanas, y en ensayos a corto plazo a dosis de hasta 900 mg/día a pacientes durante aproximadamente una semana, sin que se detectaran reacciones adversas clínicamente relevantes.

Se han notificado casos de sobredosis aguda durante la experiencia post-comercialización y en ensayos clínicos con montelukast. Estos incluyen notificaciones en adultos y niños con una dosis tan alta como 1.000 mg (aproximadamente 61 mg/kg en un niño de 42 semanas de edad). Los hallazgos clínicos y de laboratorio observados fueron consistentes con el perfil de seguridad observado en pacientes adultos y pediátricos. En la mayoría de los casos de sobredosis no se produjeron reacciones adversas. Las experiencias adversas que se producen con más frecuencia fueron consistentes con el perfil de seguridad de montelukast e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotora.

Se desconoce si montelukast se puede eliminar mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiasmáticos de uso sistémico, antagonista de los receptores de leucotrienos.

Código ATC: R03D C03

Los leucotrienos cisteínicos (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) son potentes eicosanoides inflamatorios liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Estos importantes mediadores proasmáticos se unen a los receptores de los leucotrienos cisteínicos (CysLT). El receptor CysLT tipo 1 (CysLT₁) 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 proinflamatorias (incluyendo eosinófilos y ciertas células madre mieloides). Se ha relacionado a los CysLTs 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 CysLTs 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 la obstrucción nasal.

Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor CysLT₁. En ensayos clínicos, montelukast inhibió la broncoconstricción inducida por LTD₄ inhalado a dosis tan bajas como 5 mg. Se observó broncodilatación dentro de las 2 horas siguientes a la administración oral. El efecto de broncodilatación causado por un -agonista fue aditivo al producido por montelukast. El tratamiento con montelukast inhibió la broncoconstricción de la fase temprana y la tardía debida al contacto con antígenos. Montelukast, en comparación con placebo, redujo los eosinófilos de la sangre periférica en pacientes adultos y pediátricos. En un ensayo distinto, el tratamiento con montelukast redujo significativamente los eosinófilos en las vías aéreas (determinados en el esputo) y en la sangre periférica, al tiempo que mejoraba el control clínico del asma.

En ensayos en adultos, al administrar 10 mg de montelukast una vez al día en comparación con placebo se observaron mejoras significativas del FEV₁ a primera hora de la mañana (cambios respecto a los valores basales del 10,4 y del 2,7 %, respectivamente) y del flujo espiratorio máximo (PEFR) matinal (cambios respecto a los valores basales de 24,5 y 3,3 l/min, respectivamente), así como una reducción significativa del uso total de -agonistas (cambios respecto a los valores basales de -26,1 y -4,6 %, respectivamente). La mejora observada en las puntuaciones de los síntomas de asma diurnos y nocturnos notificadas por los pacientes fue significativamente superior a la observada con placebo.

Ensayos realizados en adultos demostraron la capacidad de montelukast para complementar el efecto clínico de los corticosteroides inhalados (% de cambio del FEV₁ respecto a los valores basales con beclometasona inhalada más montelukast y beclometasona sola, respectivamente: 5,43 y 1,04%; uso de β-agonistas: -8,70 % frente a 2,64 %). En comparación con la beclometasona inhalada (200 µg dos veces al día con un dispositivo espaciador), montelukast mostró una respuesta inicial más rápida, aunque durante el ensayo de 12 semanas beclometasona proporcionó un mayor efecto promedio del tratamiento (% de cambio del FEV₁ respecto a los valores basales con montelukast y beclometasona, respectivamente: 7,49 y 13,3 %; uso de β-agonistas: -28,28 % y -43,89%). Sin embargo, en comparación con beclometasona, un elevado porcentaje de pacientes tratados con montelukast obtuvieron respuestas clínicas similares (p. ej., el 50 % de los pacientes tratados con beclometasona lograron una mejoría del FEV₁ de alrededor del 11 % o más respecto al valor basal, mientras que aproximadamente el 42 % de los tratados con montelukast consiguieron la misma respuesta).

Se realizó un ensayo clínico para evaluar montelukast en el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica estacional en pacientes adultos asmáticos de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica estacional concomitante. En este ensayo, los comprimidos de montelukast 10 mg, administrados una vez al día, demostraron una mejoría estadísticamente significativa en el índice de Síntomas Diarios de Rinitis, comparados con placebo. El índice de Síntomas Diarios de Rinitis es el promedio del índice de los Síntomas Nasales Diurnos (media de congestión nasal, rinorrea, estornudos, picor nasal) y el índice de Síntomas Nocturnos (media de índices de congestión nasal al despertarse, de dificultad al ir a dormir y de despertares nocturnos). Las evaluaciones globales de rinitis alérgica por pacientes y médicos mejoraron significativamente, comparadas con placebo. La evaluación de la eficacia en el asma no era un objetivo primario en este estudio.

En un ensayo de 8 semanas en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, la administración de montelukast 5 mg una vez al día, en comparación con placebo, mejoraron significativamente la función respiratoria (cambios del 8,71 y 4,16 % del FEV₁ respecto a los valores basales; cambios de 27,9 y 17,8 l/min del PEFR matinal respecto a los valores basales) y disminuyó el uso de β-agonistas "a demanda" (cambios de -11,7% y +8,2 % respecto a los valores basales).

En un ensayo en adultos de 12 semanas de duración se demostró una reducción significativa de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) (descenso máximo del FEV₁, 22,33 % con montelukast y 32,40 % con placebo; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5 % del FEV₁ basal, 44,22 y 60,64 min, respectivamente). Este efecto fue constante durante la totalidad del periodo de estudio de 12 semanas. También se demostró la reducción de la BIE en un ensayo a corto plazo en pacientes



pediátricos (descensos máximos del FEV₁, 18,27 y 26,11 %; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5 % del FEV₁ basal, 17,76 y 27,98 min). El efecto de ambos ensayos se demostró al final del intervalo de dosificación de una vez al día.

En pacientes asmáticos sensibles a la aspirina que recibían simultáneamente corticosteroides inhalados, orales o de ambos tipos, el tratamiento con montelukast, comparado con placebo, produjo una mejora significativa del control del asma (cambios del FEV₁ respecto a los valores basales del 8,55 % y -1,74 % y disminución del uso total de -agonistas de -27,78 % en comparación con un 2,09 % de cambio respecto al valor basal).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Montelukast se absorbe de forma rápida tras su administración oral. Con el comprimido recubierto con película de 10 mg, la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se obtiene en 3 horas (T_{max}) tras la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 64 %. La biodisponibilidad oral y la C_{max} 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 10 mg, independientemente del momento de la ingestión de alimentos.

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.

Metabolismo o 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 ó 2D6. La aportación de los metabolitos al efecto terapéutico de montelukast es mínima.

Eliminación

El aclaramiento plasmático promedio de montelukast es de 45 ml/min en adultos sanos. Tras una dosis oral de montelukast radiomarcado, el 86 % de la radiactividad se recuperó en recogidas fecales de 5 días 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.

Características en los pacientes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática leve a moderada. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que montelukast y sus metabolitos se eliminan por la vía biliar, no es de esperar que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay datos sobre la farmacocinética de montelukast en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9).

Con dosis elevadas de montelukast (20 y 60 veces la dosis recomendada en adultos), se observó una disminución de la concentración plasmática de teofilina. Este efecto no se observó a la dosis recomendada de 10 mg una vez al día.



5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad animal, se observaron alteraciones menores de la bioquímica sérica de la ALT, glucosa, fósforo y triglicéridos, que fueron de carácter transitorio. Los signos de toxicidad observados en animales fueron el aumento de excreción de saliva, síntomas gastrointestinales, deposiciones sueltas y desequilibrio de iones. Estos se produjeron con dosis que originaban >17 veces la exposición sistémica observada con la dosis terapéutica. En monos, los efectos adversos aparecieron con dosis a partir de 150 mg/kg/día (>232 veces la exposición sistémica observada con la dosis clínica). En estudios en animales, montelukast no influyó en la fertilidad ni en la capacidad reproductora con una exposición sistémica que superaba en más de 24 veces la exposición clínica sistémica. En el estudio de fertilidad en ratas hembra con 200 mg/kg/día (> 69 veces la exposición clínica sistémica), se observó un ligero descenso del peso corporal de las crías. En estudios en conejos, se observó una incidencia más alta de osificación incompleta en comparación con animales de control con una exposición sistémica >24 veces superior a la exposición clínica sistémica observada con la dosis terapéutica. No se observaron anomalías en ratas. Se ha demostrado que montelukast cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche materna de animales.

No se produjeron muertes tras la administración oral única de montelukast sódico a dosis de hasta 5.000 mg/kg en ratones y ratas (15.000 mg/m² y 30.000 mg/m² en ratones y ratas, respectivamente), la dosis máxima probada. Esta dosis es equivalente a 25.000 veces la dosis diaria recomendada en adultos humanos (basado en un paciente adulto de 50 kg de peso).

Se determinó que montelukast no era fototóxico en ratones para espectros de luz UVA, UVB ni visible a dosis de hasta 500 mg/kg/día (alrededor de >200 veces basándose en la exposición sistémica).

Montelukast no fue mutagénico en las pruebas *in vitro* e *in vivo* ni tumorigénico en especies de roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Hidroxipropilcelulosa
Estearato magnésico.
Opadry blanco

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No precisa condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister (con los días de la semana marcados) formado por una lámina compleja de poliamida/aluminio/PVC y otra de aluminio termosoldadas

Cada envase contiene 28 comprimidos.

**6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS ALTER S.A.

Mateo Inurria, 30

28036 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Noviembre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019

16.4 CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Inclusión y criterios de selección

Record ID

Fecha inclusión

Fecha firma Consentimiento Informado

(Versión 1.4 del 28 julio 2021)

¿Participa también en el subestudio?

☐ Sí ☐ No

(En caso afirmativo, recuerde firmar el CI del subestudio)

Fecha firma Consentimiento Informado SUBESTUDIO

(Versión 1.3 del 21 mayo 2021)

Indicar grado de disnea según escala Medical Research Council modificada (mMRC).
(Los pacientes con GRADO 0 o GRADO 4 no son candidatos elegibles para el estudio)

☐ GRADO 0: La disnea se produce solo con un gran esfuerzo físico.

☐ GRADO 1: La disnea se produce al andar deprisa en llano, o al subir una pendiente poco pronunciada.

☐ GRADO 2: La disnea imposibilita mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano, u obliga a detenerse o descansar al andar en llano al propio paso.

☐ GRADO 3: Tiene que detenerse a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano.

☐ GRADO 4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.

Criterios Inclusión:		
	Sí	No
Firma el consentimiento informado por duplicado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Individuos ≥18 y ≤ 80 años con infección por SARS-CoV-2 prueba de detección de SARS-CoV-2 positiva)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sintomatología respiratoria persistente (más de 1 y menos de 12 meses de evolución)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Disnea leve-moderada: puntuación al comienzo del estudio según escala Medical Research Council modificada (mMRC) de 1 a 3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

El paciente acepta participar en el estudio y tomar la medicación asignada durante las 4 semanas

☐

☐

Criterios Exclusión:		
	Sí	No
Criterios de gravedad: fiebre > 38°C, saturación O2 < 93%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pacientes con neumonía en fase aguda/subaguda por SARS-Cov-2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pacientes que han requerido ingreso hospitalario por SARS-Cov-2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enfermedad respiratoria crónica (Ejemplo: Asma, EPOC, bronquiectasias, etc)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uso de montelukast o zafirlukast ≤ 30 días previos a la inclusión	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uso de gemfibrozilo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hipersensibilidad al montelukast, intolerancia a la lactosa o a cualquiera de los excipientes del tratamiento de ensayo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neoplasia maligna activa, tratamiento con quimioterapia actual o reciente (< 6 meses)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antecedentes médicos de infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) o cualquier estado inmunocomprometido grave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pacientes que han estado en un ensayo clínico los 30 días previos al estudio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Embarazo o planificación de embarazo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Madre en periodo de lactancia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cualquier otra condición por la que, a juicio del investigador principal, se considere que el sujeto no podrá realizar los procedimientos de ensayo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

EL PACIENTE NO CUMPLE CON LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN!

NO PUEDE ENTRAR EN EL ESTUDIO!

Tratamiento de estudio

Indicar código de medicación dispensado

(DISPENSAR SIEMPRE EL CÓDIGO MÁS BAJO QUE SE DISPONGA!)

Analítica estudio

¿Se le ha programado la analítica? (Entregar bote orina) ☐ Si ☐ No

Debe programarse lo antes posible, ya que el paciente debe empezar el tratamiento después de realizar esta analítica.

Recuerde que los resultados de la analítica deberán registrar-se en el apartado "Anexos - Analítica Basal"

Datos basales COVID

Datos COVID-19 Persistente

Fecha inicio de la sintomatología respiratoria

(>4 semanas)

Confirmación laboratorio para SARS-CoV-2. Indicar prueba positiva y fecha:

- ☐ RT-PCR _____
☐ Test rápido antígenos _____

Está tomando algún tratamiento para tratar la COVID Persistente?

☐ Si ☐ No

Especificar el tratamiento que está tomando

Dejará de tomar "[tratamiento_actual_esp]" una vez iniciado el estudio?

☐ Si ☐ No

Exploración física

Temperatura

(°C (los decimales se indican con el punto "."))

Saturación oxígeno en reposo

(% (los decimales se indican con el punto "."))

Frecuencia respiratoria

(Respiraciones/minuto)

Test 1min sit-to-stand test

¿Se ha realizado el test?

☐ Si ☐ No

Número de repeticiones realizadas

VALOR INICIAL - Saturación O2 (%):

(Antes de realizar la prueba)

VALOR INICIAL - Frecuencia cardíaca:

(Antes de realizar la prueba. (pulsaciones por minuto))

VALOR FINAL - Saturación de O2 (%):	<div></div>
	(Después de realizar la prueba)
VALOR FINAL - Frecuencia cardíaca:	<div></div>
	(Después de realizar la prueba. (pulsaciones por minuto))
Desaturación O2 después del sit-and-stand	<div></div>
	(% reducción)
Diferencia Frecuencia Cardíaca después del sit-and-stand	<div></div>
	(%)

Síntomas basales

SÍNTOMAS ESCALA LIKERT

Tos

Anosmia

Astenia

Cefalea

Ageusia

Confusión mental

Otro

INSTRUCCIONES: 0=Ausencia // 10=Mayor intensidad

Datos generales

Datos sociodemográficos

Edad	<input type="text"/>
	(Años)
Género	<input type="radio"/> Femenino <input type="radio"/> Masculino
Hábito Tabáquico	<input type="radio"/> Fumador activo <input type="radio"/> Exfumador (mínimo 1 año) <input type="radio"/> Nunca fumador

Datos clínicos

Factores de riesgo cardiovascular	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
Especificar Factores de riesgo cardiovascular	<input type="checkbox"/> Obesidad (IMC>30) <input type="checkbox"/> Hipertensión arterial (HTA) <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus (DM) <input type="checkbox"/> Dislipemia (colesterol > 200 mg/dl o tratamiento)
Enfermedad cardiovascular	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
Especificar Enfermedad cardiovascular	<input type="checkbox"/> Cardiopatía isquémica <input type="checkbox"/> Enfermedad cerebrovascular <input type="checkbox"/> Arteriopatía periférica <input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca <input type="checkbox"/> Fibrilación auricular
Especificar si presenta alguna Otra Patología	<input type="checkbox"/> Tiroidea <input type="checkbox"/> Enfermedad celíaca <input type="checkbox"/> Patología autoinmune _____ <input type="checkbox"/> Abortos de repetición <input type="checkbox"/> Otras _____ <input type="checkbox"/> Ninguna otra patología
¿Algún tratamiento habitual?	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No

Especificar tratamientos crónicos

- ☐ Ansiolíticos
- ☐ Antibióticos
- ☐ Antidepresivos
- ☐ Antidiabéticos orales
- ☐ Antihistamínicos
- ☐ Antiinflamatorios no esteroideos
- ☐ Antiulceroso
- ☐ ARA II
- ☐ Beta bloqueantes
- ☐ Broncodilatadores inhalados
- ☐ Calcioantagonistas
- ☐ Corticoide oral _____
- ☐ Corticosteroides inhalados
- ☐ Diuréticos
- ☐ Estatinas
- ☐ Fibratos
- ☐ IECAs
- ☐ Insulina
- ☐ Opiáceos mayores
- ☐ Opiáceos menores
- ☐ Otros antihipertensivos
- ☐ Probióticos
- ☐ Vitamina D
- ☐ Otros _____

Llamada 1

LLAMADA TELEFÓNICA (DÍA 7)

¿Se ha podido contactar con el paciente? ☐ Sí ☐ No

Fecha llamada

Tratamiento de estudio

Fecha en la que el paciente inició el tratamiento de estudio (toma primera cápsula)

Ha tomado el tratamiento de estudio?

- ☐ Sí, diariamente
☐ Sí, pero no todos los días
☐ No

Nº de cápsulas que no ha tomado desde la última visita

Motivo para no tomar el tratamiento de estudio

¿Algún efecto secundario al tratamiento? ☐ Sí ☐ No

COMPLETAR ANEXOS - Acontecimientos Adversos / Efectos secundarios

En relación a la COVID-19...

Número de días de incapacidad laboral relacionadas con COVID-19 desde la visita anterior

(Indicar 0 en caso de no haber estado de baja por la COVID-19)

¿Algún NUEVO tratamiento introducido desde la visita anterior?

- ☐ No
☐ Sí, fisioterapia
☐ Sí, rehabilitación
☐ Sí, nuevo medicamento

COMPLETAR ANEXOS - Medicación Concomitante

Desde la última visita, ¿ha realizado alguna nueva consulta a centros de salud?

- ☐ No
☐ Sí, mediante consulta telefónica o eConsulta _____
☐ Sí, visita presencial al CAP _____
☐ Sí, visita presencial de urgencias al CAP _____
☐ Sí, visita presencial de urgencias a un centro hospitalario _____

¿Exitus a causa de la COVID-19? ☐ Si ☐ No

Fecha Exitus por COVID-19 _____

Acontecimientos adversos y Medicación concomitante

Desde la última visita, ¿Ha tenido algún acontecimiento adverso no relacionado con la COVID-19? ☐ Si ☐ No

COMPLETAR ANEXOS - Acontecimientos Adversos

Desde la última visita, ¿Ha tomado alguna otra medicación no relacionada con el tratamiento de la COVID-19? ☐ Si ☐ No

COMPLETAR ANEXOS - Medicación Concomitante

Visita 2

VISITA PRESENCIAL (Día 14)

¿Se ha podido contactar con el paciente?

- ☐ Sí, mediante una visita presencial
☐ Sí, pero mediante una llamada telefónica
☐ No

Fecha

Tratamiento de estudio

Ha tomado el tratamiento de estudio?

- ☐ Sí, diariamente
☐ Sí, pero no todos los días
☐ No

Nº de cápsulas que no ha tomado desde la última llamada

Motivo para no tomar el tratamiento de estudio

¿Algún efecto secundario al tratamiento?

- ☐ Si ☐ No

COMPLETAR ANEXOS - Acontecimientos Adversos / Efectos secundarios

Exploración física

Frecuencia respiratoria

(Respiraciones/minuto)

Saturación oxígeno en reposo

(%)

Test 1min sit-to-stand test

¿Se ha realizado el test?

- ☐ Si ☐ No

Número de repeticiones realizadas

VALOR INICIAL - Saturación de O2 (%):

(Antes de realizar la prueba)

VALOR INICIAL - Frecuencia Cardíaca:

(Antes de realizar la prueba. (pulsaciones por minuto))

VALOR FINAL - Saturación de O2 (%):

(Después de realizar la prueba)

VALOR FINAL - Frecuencia Cardíaca:

(Después de realizar la prueba. (pulsaciones por minuto))

Desaturación O2 después del sit-and-stand

(% reducción)

Diferencia Frecuencia Cardíaca después del sit-and-stand

(%)

En relación a la COVID-19...

Número de días de incapacidad laboral relacionadas con COVID-19 desde la llamada anterior

(Indicar 0 en caso de no haber estado de baja por la COVID-19)

¿Algún NUEVO tratamiento introducido desde la llamada anterior?

- ☐ No
☐ Sí, fisioterapia
☐ Sí, rehabilitación
☐ Sí, nuevo medicamento

COMPLETAR ANEXOS - Medicación Concomitante

Desde la última llamada, ¿ha realizado alguna nueva consulta a centros de salud?

- ☐ No
☐ Sí, mediante consulta telefónica o eConsulta _____
☐ Sí, visita presencial al CAP _____
☐ Sí, visita presencial de urgencias al CAP _____
☐ Sí, visita presencial de urgencias a un centro hospitalario _____

¿Exitus a causa de la COVID-19?

☐ Si ☐ No

Fecha Exitus por COVID-19

Acontecimientos adversos y Medicación concomitante

Desde la última llamada, ¿Ha tenido algún acontecimiento adverso no relacionado con la COVID-19?

☐ Si ☐ No

COMPLETAR ANEXOS - Acontecimientos Adversos

Desde la última llamada, ¿Ha tomado alguna otra medicación no relacionada con el tratamiento de la COVID-19?

☐ Si ☐ No

COMPLETAR ANEXOS - Medicación Concomitante

Llamada 2

LLAMADA TELEFÓNICA (DÍA 21)

¿Se ha podido contactar con el paciente? ☐ Si ☐ No

Fecha llamada

Tratamiento de estudio

Ha tomado el tratamiento de estudio?

- ☐ Sí, diariamente
☐ Sí, pero no todos los días
☐ No

Nº de cápsulas que no ha tomado desde la última visita

Motivo para no tomar el tratamiento de estudio

¿Algún efecto secundario al tratamiento? ☐ Si ☐ No

COMPLETAR ANEXOS - Acontecimientos Adversos / Efectos secundarios

En relación a la COVID-19...

Número de días de incapacidad laboral relacionadas con COVID-19 desde la visita anterior

¿Algún NUEVO tratamiento introducido desde la visita anterior?

- ☐ No
☐ Sí, fisioterapia
☐ Sí, rehabilitación
☐ Sí, nuevo medicamento

COMPLETAR ANEXOS - Medicación Concomitante

Desde la última visita, ¿ha realizado alguna nueva consulta a centros de salud?

- ☐ No
☐ Sí, mediante consulta telefónica o eConsulta _____
☐ Sí, visita presencial al CAP _____
☐ Sí, visita presencial de urgencias al CAP _____
☐ Sí, visita presencial de urgencias a un centro hospitalario _____

¿Exitus a causa de la COVID-19? ☐ Si ☐ No

Fecha Exitus por COVID-19

Acontecimientos adversos y Medicación concomitante

Desde la última visita, ¿Ha tenido algún
acontecimiento adverso no relacionado con la COVID-19?

☐ Si ☐ No

COMPLETAR ANEXOS - Acontecimientos Adversos

Desde la última visita, ¿Ha tomado alguna otra
medicación no relacionada con el tratamiento de la
COVID-19?

☐ Si ☐ No

COMPLETAR ANEXOS - Medicación Concomitante

Visita 3

VISITA PRESENCIAL (Día 28)

¿Se ha podido contactar con el paciente?

- ☐ Sí, mediante una visita presencial
☐ Sí, pero mediante una llamada telefónica
☐ No

Fecha

RECORDAR: El paciente participa al subestudio y debe recogerse el segundo kit de heces!!

Tratamiento de estudio

Ha tomado el tratamiento de estudio?

- ☐ Sí, diariamente
☐ Sí, pero no todos los días
☐ No

Nº de cápsulas que no ha tomado desde la última llamada

Motivo para no tomar el tratamiento de estudio

¿Algún efecto secundario al tratamiento?

- ☐ Si ☐ No

COMPLETAR ANEXOS - Acontecimientos Adversos / Efectos secundarios

¿Ha devuelto el envase del tratamiento?

- ☐ Si ☐ No

Nº de cápsulas en el envase devuelto

Exploración física

Frecuencia respiratoria

(Respiraciones/minuto)

Saturación oxígeno en reposo

(%)

Test 1min sit-to-stand test

¿Se ha realizado el test? ☐ Sí ☐ No

Número de repeticiones realizadas _____

VALOR INICIAL - Saturación O2 (%):

(Antes de realizar la prueba)

VALOR INICIAL - Frecuencia Cardíaca:

(Antes de realizar la prueba. (pulsaciones por minuto))

VALOR FINAL - Saturación de O2 (%):

(Después de realizar la prueba)

VALOR FINAL - Frecuencia Cardíaca:

(Después de realizar la prueba. (pulsaciones por minuto))

Desaturación O2 después del sit-and-stand

(% reducción)

Diferencia Frecuencia Cardíaca después del sit-and-stand

(%)

En relación a la COVID-19...

Número de días de incapacidad laboral relacionadas con COVID-19 desde la llamada anterior

(Indicar 0 en caso de no haber estado de baja por la COVID-19)

¿Algún NUEVO tratamiento introducido desde la llamada anterior?

- ☐ No
☐ Sí, fisioterapia
☐ Sí, rehabilitación
☐ Sí, nuevo medicamento

COMPLETAR ANEXOS - Medicación Concomitante

Desde la última llamada, ¿ha realizado alguna nueva consulta a centros de salud?

- ☐ No
☐ Sí, mediante consulta telefónica o eConsulta _____
☐ Sí, visita presencial al CAP _____
☐ Sí, visita presencial de urgencias al CAP _____
☐ Sí, visita presencial de urgencias a un centro hospitalario _____

¿Exitus a causa de la COVID-19?

☐ Si ☐ No

Fecha Exitus por COVID-19

Acontecimientos adversos y Medicación concomitante

Desde la última llamada, ¿Ha tenido algún
acontecimiento adverso no relacionado con la COVID-19?

☐ Si ☐ No

COMPLETAR ANEXOS - Acontecimientos Adversos

Desde la última llamada, ¿Ha tomado alguna otra
medicación no relacionada con el tratamiento de la
COVID-19?

☐ Si ☐ No

COMPLETAR ANEXOS - Medicación Concomitante

Llamada Final

LLAMADA FINAL (DÍA 56)

¿Se ha podido contactar con el paciente? ☐ Sí ☐ No

Fecha llamada

En relación a la COVID-19...

Número de días de incapacidad laboral relacionadas con COVID-19 desde la visita anterior

(Indicar 0 en caso de no haber estado de baja por la COVID-19)

¿Algún NUEVO tratamiento introducido desde la visita anterior?

- ☐ No
☐ Sí, fisioterapia
☐ Sí, rehabilitación
☐ Sí, nuevo medicamento

COMPLETAR ANEXOS - Medicación Concomitante

Desde la última visita, ¿ha realizado alguna nueva consulta a centros de salud?

- ☐ No
☐ Sí, mediante consulta telefónica o eConsulta _____
☐ Sí, visita presencial al CAP _____
☐ Sí, visita presencial de urgencias al CAP _____
☐ Sí, visita presencial de urgencias a un centro hospitalario _____

¿Exitus a causa de la COVID-19? ☐ Sí ☐ No

Fecha Exitus por COVID-19

Acontecimientos adversos y Medicación concomitante

Desde la última visita, ¿Ha tenido algún acontecimiento adverso no relacionado con la COVID-19? ☐ Sí ☐ No

COMPLETAR ANEXOS - Acontecimientos Adversos

Desde la última visita, ¿Ha tomado alguna otra medicación no relacionada con el tratamiento de la COVID-19? ☐ Sí ☐ No

COMPLETAR ANEXOS - Medicación Concomitante

Seguimiento síntomas COVID

SÍNTOMAS

INSTRUCCIONES: Preguntar a los pacientes sobre sus síntomas en las últimas 72h, indicar valor medio entre 0-10 (0=Ausencia // 10=Mayor intensidad)

SÍNTOMAS LIKERT

Tos _____
Anosmia _____
Astenia _____
Cefalea _____
Ageusia _____
Confusión mental _____
Otro _____

¿Se ha tomado la temperatura?

☐ Si ☐ No

Temperatura

(°C)

Test CAT y PCFS

Escala CAT (COPD ASSESSMENT TEST)

Nunca toso

_____ Siempre estoy tosiendo
_____ No tengo flema (mucosidad) en el pecho

_____ Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)

No siento ninguna opresión en el pecho

_____ Siento mucha opresión en el pecho

Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire

_____ Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta el aire

No me siento limitado para realizar actividades domésticas

_____ Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas

Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco

_____ No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco

Duermo sin problemas

_____ Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco

Tengo mucha energía

_____ No tengo ninguna energía

Resultat "Escala CAT"

Grado de afectación funcional post-COVID-19 (PCFS)

Como le afecta actualmente la COVID-19 en su vida cotidiana? Indicar cual de las siguientes afirmaciones se acerca más a la situación actual del paciente:

- ☐ GRADO 0 - No tengo ninguna limitación para mis actividades habituales, ni tampoco ningún síntoma relacionado con la infección.
- ☐ GRADO 1 - A pesar de que aún tengo algún síntoma, tengo limitaciones muy leves para mis actividades, ya que puedo hacer todas las actividades básicas de la vida diaria.
- ☐ GRADO 2 - Padezco ciertas limitaciones en las actividades, ya que, a pesar que puedo hacer las actividades básicas de la vida diaria, ocasionalmente las debo evitar, reducir o espaciar en el tiempo .
- ☐ GRADO 3 - Padezco limitaciones moderadas en mis actividades, ya que no puedo hacer todas las actividades básicas de la vida diaria. A pesar de ello, puedo tener cura de mi mismo/a sin necesitar ayuda.
- ☐ GRADO 4 - Padezco limitaciones importantes en las actividades, ya que no puedo hacer las actividades básicas de la vida diaria, y dado que no soy capaz de tener cura de mi mismo/a, necesito la ayuda de otra persona.

Analítica Basal

Fecha extracción analítica basal

Bioquímica en serum

Filtrado glomerular (CKD-EPI)

_____ (mL/min/m²)

Creatin kinasa (CK)

_____ (U/L)

ProBNP

_____ (ng/L)

Troponina

Aspartato AminoTransferasa

_____ (U/L)

Alanina aminotransferasa

_____ (U/L)

Gamma Glutamil Transferasa

_____ (U/L)

Fosfatasa alcalina

_____ (U/L)

Ferritina

_____ (µg/L)

Proteína C reactiva (PCR)

_____ (mg/L)

Calcidiol

TSH

Cociente albúmina/creatinina en orina

Hematología

Hemoglobina

(g/dL)

Plaquetas

(x10⁹/L)

Fracción Plaquetas Inmaduras

Leucocitos

(x10⁹/L)

Neutrófilos

(x10⁹/L)

Linfocitos

(x10⁹/L)

Monocitos

(x10⁹/L)

Eosinófilos

(x10⁹/L)

Basófilos

(x10⁹/L)

San-Eritrosedimentació (VSG)

(mm)

Tiempo de protombina

TTPA

Fibrinógeno

Anticoagulante lúpico

D-Dímero

(µg/L)

Anticuerpos

Anticuerpos antinucleares (ANA)	<div></div>
SARS-CoV-2, anticuerpos totales (anti-N)	<div></div>
SARS-CoV-2, anticuerpos totales (anti-s)	<div></div>
SARS-CoV-2, anticuerpos IgG	<div></div>

Vacuna COVID

Vacunación COVID-19

¿Vacuna COVID-19 administrada?

- ☐ No
☐ Sí, 1 dosis
☐ Sí, 2 dosis
☐ Sí, 3 dosis

Marca vacuna COVID-19 administrada

- ☐ Pfizer - BioNTech
☐ Moderna
☐ AstraZeneca
☐ Johnson & Johnson - Janssen
☐ Otra _____

Fecha administración 1ª dosis

Fecha administración 2ª dosis

Fecha administración 3ª dosis

Acontecimientos Adversos

Acontecimientos Adversos / Efectos Secundarios al tratamiento

Durante la participación al estudio, ha sufrido algún acontecimiento adverso (no relacionado con SARS-CoV-2)? ☐ Si ☐ No

Especifique acontecimiento adverso _____

Detalles del acontecimiento

Fecha inicio _____

¿Continúa? ☐ Si ☐ No

Fecha fin _____

Intensidad (afectación actividades diarias) ☐ Leve ☐ Moderado ☐ Severo

Causalidad (relación con el tratamiento de estudio) ☐ No relacionado ☐ Improbable ☐ Posible ☐ Probable ☐ Definitiva

Consecuencias del acontecimiento

Gravedad del acontecimiento (consecuencias)

- ☐ Baja Laboral
- ☐ Exitus
- ☐ Amenaza de la vida del paciente
- ☐ Hospitalización o prolongación de la misma
- ☐ Incapacidad o invalidez persistente o significativa
- ☐ Anomalía congénita o defecto de nacimiento
- ☐ Acontecimiento clínicamente significativo
- ☐ Retirada de la medicación de estudio
- ☐ No grave

Fecha inicio baja _____

¿El paciente continúa de baja? ☐ Si ☐ No

Fecha fin baja _____

Fecha ingreso _____

¿El paciente continúa ingresado? ☐ Si ☐ No

Fecha alta

Ha requerido medicación concomitante?

☐ Si ☐ No

COMPLETAR ANEXOS - Medicación Concomitante

Resultado

☐ Recuperado ☐ Recuperado con efectos
residuales ☐ No recuperado
☐ Exitus ☐ Desconocido

Fecha Exitus

Medicación Concomitante

Medicación Concomitante

¿Ha tomado algún tratamiento concomitante durante el período de estudio?

☐ Si ☐ No

Principio activo

Vía administración

☐ Oral ☐ Tópica ☐ Intramuscular
☐ Medular ☐ Subcutánea
☐ Intravenosa ☐ Inhalada
☐ Rectal ☐ Vaginal

Fecha inicio tratamiento

¿Continúa tomando el tratamiento?

☐ Si ☐ No

Fecha fin tratamiento

Indicación

Final Estudio

FINAL DEL ESTUDIO

¿El participante ha completado el estudio? ☐ Si ☐ No

Fecha discontinuación

Motivo de discontinuación

- ☐ El participante decide abandonar el estudio (retira el consentimiento informado)
- ☐ Enfermedad intercurrente que imposibilita los procedimientos de estudio
- ☐ Pérdida de seguimiento
- ☐ Otros

Especificar el motivo de discontinuación:

COMENTARIOS

¿Algún comentario adicional? ☐ Si ☐ No

Comentario