

# REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA DE LOS ESTEROIDES TÓPICOS NASALES EN EL TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA EN PACIENTES ADULTOS

<sup>1</sup>QUIJANO D., <sup>2</sup>JIMÉNEZ J.

1. Otorrinolaringóloga - máster en epidemiología clínica - Pontificia Universidad Javeriana - Asociación Médica de Los Andes. Bogotá - Colombia.  
2. Otorrinolaringólogo - Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá - Colombia.

## RESUMEN

**Objetivo:** determinar la eficacia de los corticoides tópicos nasales comparados con placebo en el control global de los síntomas nasales en pacientes adultos con rinitis alérgica. **Diseño:** revisión sistemática y meta-análisis de la literatura. Población: experimentos controlados aleatorizados que comparaban esteroides intranasales contra placebo en adultos con rinitis alérgica. **Intervenciones:** corticoides tópicos nasales comparados con placebo. **Medición:** el desenlace principal fue la proporción de sujetos que lograba mejoría global en cuatro síntomas nasales. Los desenlaces secundarios fueron la mejoría en cada uno de los síntomas nasales, en la calidad de vida y la frecuencia de efectos adversos. **Resultados:** la búsqueda en bases de datos de literatura, manualmente en revistas no indexadas, en los resúmenes de conferencias científicas y a través de contacto con autores y casas farmacéuticas permitió identificar 1251 estudios. Dos revisores independientes seleccionaron, evaluaron la calidad y extrajeron los datos de 27 de ellos. Aunque hubo heterogeneidad en la intervención y en los métodos de medición de los desenlaces, todos los estudios encontraron mejoría global de los síntomas con el esteroide tópico nasal. Un meta-análisis con el modelo de efectos aleatorios produjo un riesgo relativo de 0.46 (IC95% 0.40 - 0.54). Estos resultados fueron similares a los obtenidos con el modelo de efectos fijos. El análisis de la gráfica de embudo no permite descartar sesgo de publicación. Ante la presencia de heterogeneidad no se realizó un meta-análisis para cada uno de los síntomas. Sin embargo, los resultados puntuales de los estudios fueron homogéneos a favor de los esteroides tópicos nasales. Sólo tres estudios evaluaron la calidad de vida, y un meta-análisis con los modelos de efectos fijos y aleatorios no encontró diferencias significativas (diferencia ponderada de medias de -0.97; IC95% -2.35 a 0.40). Los efectos adversos reportados más frecuentemente fueron secreción sanguinolenta, sensación de ardor nasal y resequedad nasal. **Conclusiones:** los resultados indican que el uso de esteroides tópicos nasales reduce a la mitad el riesgo de no mejoría de los síntomas, y mejoran favorablemente cada uno de los síntomas individuales. No se encontraron diferencias en la calidad de vida, aunque el número de estudios que ha evaluado este desenlace es pequeño. Estos resultados deben interpretarse con cautela debido a la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios y por la probabilidad de sesgo de publicación.

**Palabras claves:** rinitis alérgica, revisión sistemática, corticoides nasales, tratamiento, calidad de vida.

• \*Correspondencia: s.sanchez@e-sanitas.edu.co - quijanods@hotmail.com  
Fecha de recepción: 20 de octubre de 2010 - Fecha de aceptación: 14 de enero de 2011



## TOPICAL NASAL STEROIDS FOR TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS IN ADULT PATIENTS. SYSTEMATIC REVIEW

### ABSTRACT

**Objective:** to assess the effectiveness of nasal topic steroids in controlling global nasal symptoms in patients with allergic rhinitis as compared to placebo. **Design:** systematic revision and meta-analysis of the literature. **Population:** randomized controlled experiments comparing intranasal steroids versus placebo in adults suffering from allergic rhinitis. **Interventions:** topical nasal corticoids compared to placebo. **Measuring:** the principal outcome was the subject proportion that achieved a global improvement regarding four nasal symptoms. The secondary outcomes were the improvement in each of the nasal symptoms, the quality of life, and the frequency of adverse effects. **Results:** the search in literature databases, the manual search in non-indexed journals, in abstracts of scientific conferences, in literature databases and through contact with authors and pharmaceutical brands allowed the identification of 1,251 studies. Two independent reviewers selected, evaluated quality, and extracted the data from 27 of them. Even though there was heterogeneity in the intervention and measuring methods of outcomes all the studies found a global improvement of the symptoms with a topical nasal steroid. A meta-analysis with a random effects model found a relative risk of 0.46 (CI95% 0.40, 0.54); these results were the same with the fixed model. The analysis of the funnel graph cannot rule out the publication bias. In the presence of heterogeneity a meta-analysis for each of the symptoms was not done. However, the punctual results of the studies were homogeneous toward the topical nasal steroids. Only three studies evaluated quality of life and a meta-analysis with the fixed and random effects models did not find significant differences (weighted mean difference of -0.97 CI95% -2.35 - 0.40). Adverse effects more frequently reported were blood tinged nasal secretions, burning sensation in the nose, and nasal dryness. **Conclusions:** The results indicate that the use of topical nasal steroids reduces to a half the risk of not showing improvement, and that they favorably improve each of the individual symptoms. Differences regarding quality of life were not found, even though the number of studies that evaluated this outcome is small. These results must be interpreted cautiously due to the clinical heterogeneity and the methodology of the studies, and because of the probability of publication bias.

**Key words:** allergic rhinitis, steroids, adults, fever, systematic review, quality of life.

### INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica es una reacción inmunológica a los aeroalergénos, mediada por la inmunoglobulina E en la mucosa nasal. Es una patología que ocasiona gran impacto personal, económico y social (1,2). Afecta la calidad de vida de los pacientes, interfiriendo en la realización de sus actividades diarias: desempeño laboral y/o escolar, realización de deportes o actividades al aire libre y calidad del sueño. Aunque sus costos directos son bajos, se considera que sus costos indirectos han sido subestimados.

La rinitis alérgica es un problema de salud mundial cuya prevalencia varía según la población estudiada, la definición de la condición y el método de evaluación. La prevalencia de la rinitis alérgica se ha incrementado significativamente en los países industrializados (6). Se considera hoy en día que más de 500 millones de personas padecen esta patología en

el mundo (1). Los síntomas más frecuentes son obstrucción nasal, rinorrea, estornudos, prurito nasal y ocular. En el manejo de estos síntomas nasales se han utilizado diferentes tratamientos farmacológicos; entre estos, los esteroides intranasales los cuales se consideran como el medicamento más efectivo en el manejo de la rinitis alérgica. Sin embargo, se ha descrito que los esteroides intranasales controlan más la obstrucción nasal que los otros síntomas, como prurito nasal, estornudos y rinorrea hialina.

Esta revisión sistemática evalúa en pacientes adultos, la efectividad de los esteroides tópicos nasales en el control global de los síntomas nasales de rinitis alérgica, así como los síntomas nasales individuales. Adicionalmente se revisaron aquellos estudios que valoraban el impacto del uso de los esteroides tópicos nasales, comparado contra el placebo, en la calidad de vida de los pacientes.



Siendo la rinitis alérgica una patología de alta prevalencia e impacto en la calidad de vida de los pacientes, es útil tener información consistente que permita un manejo basado en la evidencia médica.

El objetivo principal de esta revisión es determinar la efectividad de corticoides tópicos nasales, comparados con placebo, en el control global de los síntomas nasales en pacientes adultos con rinitis alérgica. Como objetivo secundario está establecer la efectividad de los corticoides tópicos nasales, comparados con placebo, en el control de los síntomas nasales individuales (obstrucción nasal, rinorrea, estornudos, prurito nasal) en pacientes adultos con rinitis alérgica.

Determinar si los corticoides tópicos nasales son superiores al placebo en mejorar la calidad de vida en pacientes adultos con rinitis alérgica y establecer la incidencia de los efectos secundarios ó las reacciones adversas que se presentaron con el uso de corticoides tópicos nasales.

## MÉTODOS

### Criterios de inclusión

- Experimentos clínicos aleatorizados que evaluaron pacientes con 18 años o más con diagnóstico de rinitis alérgica intermitente o persistente. El diagnóstico de rinitis alérgica se debía haber realizado mediante la detección de inmunoglobulina E específica elevada, test de radioalergoabsorción positivo (RAST) o “*skin prick test*” positivo.
- Estudios que utilizaron cualquier esteroide tópico nasal suministrado versus placebo para evaluar como objetivo primario el riesgo o frecuencia de no control o de no mejoría global de los síntomas nasales de rinitis alérgica u otros objetivos secundarios como:
  - \* Riesgo o frecuencia de no control o de no mejoría de los síntomas individuales: obstrucción nasal, rinorrea, estornudos y prurito nasal
  - \* Mejoría en la calidad de vida, definida como una disminución en el puntaje global medido mediante escalas validadas de calidad de vida.
- Efectos secundarios con el uso de esteroide tópico nasal.

### Criterios de exclusión

- Estudios que hubieran empleado dosis subterapéuticas o por corto tiempo (menos de dos semanas). La decisión de excluir estos estudios se tomó post hoc, es decir, luego de

iniciar la revisión de los estudios, cuando se encontró que algunos de ellos habían empleado dosis de esteroides que hoy en día se consideran no terapéuticas, o que los habían utilizado por períodos de tiempo muy cortos. Se decidió excluir estos estudios dado que el uso de dosis subterapéuticas o tiempos de administración inferiores a los mínimos aceptados hoy en día subestimarían el efecto del esteroide tópico nasal.

- Estudios en los que la exposición al alérgeno era inducida experimentalmente (no natural) en voluntarios. La decisión de excluir estos estudios también se tomó post hoc, es decir, luego de iniciar la revisión de los estudios, dado que al planear la revisión no se anticipaba la existencia de este tipo de enfermedad “inducida”. Se decidió excluir estos estudios por considerar que su aplicabilidad en sujetos con enfermedad natural podría ser cuestionable.

### Estrategia de búsqueda

Los estudios fueron identificados consultando las siguientes bases de datos: Cochrane Ear, Nose and Throat Disorders Group Specialised Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library Issue 2, 2006), MEDLINE (a partir de 1951 y hasta agosto del 2006), EMBASE (a partir de 1974 y hasta agosto del 2006), CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), mRCT (metaRegister of Controlled Trials, including www.ClinicalTrials.gov), NRR (National Research Register), LILACS, MEDCARIB, KoreaMed, IndMED, Scilio, Zetoc, ISI Proceedings, GlaxoSmithKline Clinical Trial Register, the AstraZeneca website, the Schering-Plough website y Aventis website.

Se revisaron las referencias de artículos relevantes con el fin de identificar otros artículos publicados. También se realizaron búsquedas manuales en revistas no indexadas (Revista de la Sociedad Colombiana de Otorrinolaringología desde 1973 hasta octubre del 2006) y en las memorias existentes de los Congresos Nacional de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y Nacional de Rinología. Con el fin de buscar otros estudios, en particular que pudieran no haber sido publicados, se enviaron cartas a la industria farmacéutica que producen esteroides para uso tópico nasal (Astra Zeneca, Aventis, GlaxoSmithKline, Novartis y Schering Plough). Además se hizo contacto con algunos de los autores de los estudios seleccionados para indagar si conocían de estudios en curso o no publicados sobre el tema. No hubo limitaciones por idioma ni por año de publicación.

### Selección de estudios

Los estudios fueron seleccionados por dos revisores independientes (DQ y JJ), quienes aplicaron los criterios de inclusión y exclusión a los títulos y resúmenes encontrados mediante las búsquedas descritas antes. Si no se encontraron

los datos suficientes en el resumen, se obtuvo el artículo en texto completo. Este paso se condujo de forma sistemática usando un formato previamente diseñado. En caso de diferencias de opinión en la selección de los artículos por parte de los revisores, por consenso se determinó el ingreso o no del

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda de los estudios.

COCHRANE	<ul style="list-style-type: none"> <li># 1 steroids explode all trees (mesh).</li> <li># 2 anti-inflammatory-agents explode all trees (mesh).</li> <li># 3 anti-inflammatory-agents-non-steroidal explode all trees (mesh).</li> <li># 4 #2 not #3.</li> <li># 5 glucocorticoids single term (mesh).</li> <li># 6 steroid* or corticosteroid*.</li> <li># 7 glucocorticoid* or corticoid*.</li> <li># 8 beclomethasone or beclamet or beclorcort or becolmetasone or becotide or beconase or vancenase .</li> <li># 9 betamethasone or betametasona or betadexamethasone or flubenisolone or celesto*.</li> <li># 10 hydrocortisone or cortisol.</li> <li># 11 dexamethasone or dexametasona or hexadecadrol or decadron or dexasone or dexacort or hexadrol or methylfluorprednisolone or millicorten or oradexon.</li> <li># 12 budesonide or horacort or pulmicort or rhinocort.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li># 13 flunisolide or nasalide or nasarel or rhinalar.</li> <li># 14 fluticasone or flonase or flounce or flixonase.</li> <li># 15 mometasone or nasonex.</li> <li># 16 triamcinolone or nasacort or tri adj nasal or aristocort or volon.</li> <li># 17 #1 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16.</li> <li># 18 rhinitis-allergic-perennial single term (mesh.)</li> <li># 19 hay-fever single term (mesh).</li> <li># 20 hayfever or hay adj fever or pollinosis or pollenosis or par or sar.</li> <li># 21 rhiniti*.</li> <li># 22 allerg* or season* or perennial or pollen or mite*.</li> <li># 23 #21 and #22.</li> <li># 24 #18 or #19 or #20 or #23.</li> <li># 25 #17 and #24.</li> </ul>
EMBASE	<p>(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((sing* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl*[tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies[mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((sing* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl*[tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh]) AND (Allergic rhinitis OR hay fever OR hayfever) AND (steroid* OR corticosteroid* OR glucocorticoid* OR beclomethasone OR fluticasone OR triamcinoloneOR budesonide OR mometasone OR dexamethasone OR flunisolide OR ciclesonide) AND (nasal* OR intranasal* OR topical*).</p>	
MEDLINE	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. corticosteroid#.de.</li> <li>2. antiinflammatory-agent#.w..de.</li> <li>3. nonsteroid-antiinflammatory-agent#.w..de. or ocular-antiinflammatory-agent#.w..de.</li> <li>4. 2 not 3.</li> <li>5. (steroid\$2 or corticosteroid\$2).ti,ab.</li> <li>6. (glucocorticoid\$2 or corticoid\$2).ti,ab.</li> <li>7. beclomethasone or 4419-39-0.rn. or beclamet or beclorcort or becolmetasone or becotide or beconase or vancenase.</li> <li>8. betamethasone or 378-44-9.rn. or betametasona or beta-dexamethasone or flubenisolone or celesto\$4.</li> <li>9. hydrocortisone or cortisol or 50-23-7.rn.</li> <li>10. dexamethasone or 50-02-2.rn. or dexametasona or hexadecadrol or decadron or dexacort or dexasone or hexadrol or methylfluorprednisolone or millicorten or oradexon.</li> <li>11. budesonide or 51333-22-3.rn. or horacort or pulmicort or rhinocort.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>12. flunisolide or 3385-03-3.rn. or nasalide or nasarel or rhinalar.</li> <li>13. fluticasone or 90566-53-3.rn. or 80474-14-2.rn. or flonase or flounce or flixonase.</li> <li>14. mometasone or 105102-22-5.rn. or nasonex.</li> <li>15. triamcinolone or 124-94-7.rn. or nasacort or tri adj nasal or aristocort or volon.</li> <li>16. 1 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15.</li> <li>17. allergic-rhinitis.de. or hayfever.de. or perennial-rhinitis.de. or chronic-rhinitis.de.</li> <li>18. (hayfever or hay adj fever or pollinosis or pollenosis or par or sar).ti,ab.</li> <li>19. rhiniti\$1.ti,ab.</li> <li>20. (allerg\$3 or season\$2 or perennial or pollen or mite\$1).ti,ab.</li> <li>21. 19 and 20.</li> <li>22. 17 or 18 or 21.</li> <li>23. 16 and 22.</li> </ol>
CINAHL DATASTAR	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. steroids#.w..de.</li> <li>2. antiinflammatory-agents#.de.</li> <li>3. antiinflammatory-agents-non-steroidal.de.</li> <li>4. 2 not 3.</li> <li>5. glucocorticoids.w..de.</li> <li>6. (steroid\$2 or corticosteroid\$2).ti,ab.</li> <li>7. (glucocorticoid\$2 or corticoid\$2).ti,ab.</li> <li>8. beclomethasone or 4419-39-0.rn. or beclamet or beclorcort or becolmetasone or becotide or beconase or vancenase.</li> <li>9. betamethasone or 378-44-9.rn. or betametasona or beta-dexamethasone or flubenisolone or celesto\$4.</li> <li>10. hydrocortisone or cortisol or 50-23-7.rn.</li> <li>11. dexamethasone or 50-02-2.rn. or dexametasona or hexadecadrol or decadron or dexacort or dexasone or hexadrol or methylfluorprednisolone or millicorten or oradexon.</li> <li>12. budesonide or 51333-22-3.rn. or horacort or pulmicort or rhinocort.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>13. flunisolide or 3385-03-3.rn. or nasalide or nasarel or rhinalar .</li> <li>14. fluticasone or 90566-53-3.rn. or 80474-14-2.rn. or flonase or flounce or flixonase.</li> <li>15. mometasone or 105102-22-5.rn. or nasonex.</li> <li>16. triamcinolone or 124-94-7.rn. or nasacort or tri adj nasal or aristocort or volon.</li> <li>17. 1 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16.</li> <li>18. rhinitis#.de.</li> <li>19. (hayfever or hay adj fever or pollinosis or pollenosis or par or sar).ti,ab.</li> <li>20. rhiniti\$1.ti,ab.</li> <li>21. (allerg\$3 or season\$2 or perennial\$2 or pollen or mite\$1).ti,ab.</li> <li>22. 20 and 21.</li> <li>23. 18 or 19 or 22 nd 23.</li> </ol>

estudio. Se elaboró una lista de los estudios excluidos con las respectivas razones para su exclusión.

En los estudios seleccionados se evaluó la calidad de la metodología por dos evaluadores de forma independiente. Los resultados fueron consignados en un formato previamente diseñado (Anexo 1). Se evaluaron siguiendo los parámetros descritos en anexo 1.

- Métodos de estudio: diseño, método de aleatorización, método de enmascaramiento.
- Participantes: tamaño de muestra, número de pacientes en el grupo de tratamiento y en el grupo control, número de retiros/pérdidas, rango de edad y su promedio, número de mujeres/hombres incluidos, clasificación de la rinitis, método de diagnóstico, criterios de inclusión y exclusión.

<b>Anexo. 1. Evaluación de la de la calidad de los estudios.</b>	
<b>MÉTODO DE GENERACIÓN DE LA ALEATORIZACIÓN</b>	
Adecuada	Si la aleatorización se efectuó mediante un computador o por una tabla de números aleatorios. El lanzar una moneda, tirar un dado se consideró como adecuado si fue realizado por una persona ajena al reclutamiento de los pacientes.
No clara	El riesgo o frecuencia de no control o de no mejoría global de los síntomas nasales de rinitis alérgica u otros objetivos secundarios como: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo o frecuencia de no control o de no mejoría de los síntomas individuales: obstrucción nasal, rinorrea, estornudos y prurito nasal</li> <li>- Mejoría en la calidad de vida, definida como una disminución en el puntaje global medido mediante escalas validadas de calidad de vida.</li> </ul>
Inadecuada	Si el método utilizado fue a través de fechas, nombres o números par, impar, número de la historia clínica, días de la semana o lanzar una moneda por la persona que estaba reclutando los pacientes. Los estudios que poseían este tipo de pseudoaleatorización fueron excluidos de la revisión.
<b>MÉTODO DE ENMASCARAMIENTO DE LA ASIGNACIÓN</b>	
Adecuada	Si la asignación se efectuó en un centro independiente, en un computador con clave o en sobres sellados.
No clara	Si el estudio fue descrito como aleatorizado pero el método de asignación no fue descrito.
Inadecuada	Cuando la secuencia de asignación era conocida por los investigadores. Estos fueron excluidos de la revisión.
<b>ENMASCARAMIENTO DEL TRATAMIENTO PARA LOGRAR EL DOBLE CIEGO</b>	
Adecuada	Si el método fue descrito como doble ciego y el método de enmascaramiento fue descrito y se consideró adecuado.
No clara	Si el estudio fue descrito como doble ciego, pero el método de enmascaramiento no se describió.
Inadecuada	Si no hubo enmascaramiento. Estos estudios no fueron incluidos en la presente revisión.
<b>SEGUIMIENTO</b>	
Adecuada	Si fue descrito el número de pérdidas en los grupos de intervención y las razones para las mismas, o se especificó si no se presentaron.
No clara	Da la impresión de no haberse presentado pérdidas, pero no se especificó claramente.
Inadecuada	Si el número y/o las razones de las pérdidas no fueron descritas claramente, o si las pérdidas en el seguimiento son superiores al 10%.

### Extracción de datos

La extracción de los datos de cada uno de los estudios seleccionados fue efectuada por dos revisores independientes mediante un formato para el propósito. En los artículos no se le ocultó a los revisores el autor, el sitio de publicación o la institución donde se realizó el estudio. Si los datos no se encontraban en el reporte o la publicación, se contactó a los autores en los casos en que fue posible. Las características extraídas en cada uno de los estudios incluidos fueron:

- Tipo de intervenciones: intervención activa: nombre genérico del esteroide tópico nasal, dosis y tiempo de administración. Intervención control: placebo. Otras medicaciones: si otro tipo de medicaciones fueron administrados en cada grupo.
- Tipos de resultados: resultado primario y resultados secundarios. Además del resultado mismo, se extrajo información respecto a la forma como fue evaluado (tipo de escala) y al momento del estudio en que se efectuó la medición.



## Análisis y presentación de resultados

Se efectuó una tabulación y presentación individual de los resultados de cada uno de los estudios. En los estudios que analizaron dos o más grupos con diferentes corticoides contra un solo brazo con placebo. Se analizó como un solo grupo los dos o más grupos de corticoides. Se reportó la lista de estudios no incluidos y las razones por las cuales no fueron incluidos.

## Estadística

El desenlace principal era el riesgo o la frecuencia de no mejoría global de los síntomas nasales, definida como la persistencia de síntomas en grado moderado o severo de acuerdo con lo descrito por el paciente. Este desenlace podía estar reportado en los estudios de dos formas:

- La proporción de sujetos que no alcanzaron la mejoría global de los síntomas en el grupo de intervención y en el grupo control (desenlace en escala nominal dicótoma: mejoría o no mejoría).
- Promedio del número y/o puntaje de síntomas en el grupo de intervención y en el grupo control (desenlace en escala continua, de intervalo o de razón).

## Medidas de resumen

Para el análisis del desenlace principal, que como se dijo se reportaba de diferentes formas en diferentes estudios, se emplearon varias medidas de resumen complementarias.

- Riesgo Relativo. Para cada estudio que lo permitiera (porque reportara los datos necesarios) se calculó el riesgo relativo de no mejoría global de los síntomas nasales, dividiendo la proporción de sujetos con rinitis alérgica que no mejoró al usar esteroides nasales inhalados por la de quienes no mejoraron con el placebo (23,24).

Posteriormente se adelantó un meta-análisis con el objetivo de obtener el riesgo relativo agrupado. Dado que se preveía que podría existir heterogeneidad clínica y metodológica (ver más adelante, sección de heterogeneidad) el meta-análisis se adelantó tanto con los modelos de efectos fijos y aleatorios. Se planeó que si había diferencia entre los resultados obtenidos con los dos modelos se elegiría el modelo de efectos aleatorios, porque éste tiene en cuenta la heterogeneidad entre los estudios y es más conservador (reporta intervalos de confianza más amplios). Adicionalmente, y aunque es aun objeto de debate, se considera que el modelo de efectos aleatorios es más apropiado cuando la heterogeneidad es estadísticamente

significativa y las diferencias en los resultados tienen impacto en la práctica clínica (24).

- Número de pacientes necesarios a tratar. Se estimó el número de pacientes que requieren ser tratados con esteroides tópicos nasales para que uno de ellos presentara mejoría global en los síntomas nasales de rinitis alérgica.
- Diferencia estandarizada de medias del puntaje global de síntomas. Como se dijo antes, otra forma como se evaluó la mejoría global de los síntomas fue a través de un puntaje total de los mismos. Para ello los diferentes estudios valoraron el cambio en los síntomas nasales mediante una escala visual análoga o a través de diferentes escalas ordinales. Con estas escalas los investigadores obtuvieron los puntajes de cada síntoma; luego el total para todos ellos, y posteriormente los promedios en el grupo placebo y de intervención. Sin embargo, hubo grandes variaciones entre los estudios tanto en las escalas utilizadas para medir los síntomas como en el momento de medirlos. Estas diferencias se describen en detalle en la sección de resultados. Ante esta situación se tomaron dos decisiones complementarias. En primer lugar, resumir los datos estimando la diferencia de medias estandarizadas (DME) (23,24). La DME permite “estandarizar” los resultados de cada estudio en una escala uniforme antes de que ellos puedan ser combinados, así:  $DME = \text{Diferencia entre los promedios de los grupos} / \text{desviación estándar en el grupo control}$ . En segundo lugar, se decidió no adelantar una síntesis meta-analítica de los resultados.
- Se evaluó la mejoría de cada uno de los síntomas nasales específicos (obstrucción nasal, estornudos, prurito nasal y rinorrea acuosa). Estos desenlaces fueron evaluados y resumidos en los diferentes estudios empleando estrategias similares a las descritas para la variable principal, se estimó el riesgo relativo de no mejoría, el número de pacientes necesarios a tratar y la diferencia de medias estandarizada.
- Para la calidad de vida se extrajo el promedio al inicio y al final del tratamiento en el grupo de esteroides inhalados y en el grupo de control. Se calculó la diferencia en cada grupo entre el promedio final e inicial (si no estaba reportado) con su desviación estándar. Dado que la calidad de vida podía estar medida por diferentes escalas se decidió usar las DME, de forma similar a lo descrito antes para el resumen de los datos de los puntajes de los síntomas globales e individuales. Los efectos secundarios fueron reportados en rangos.

Para cada uno de los desenlaces se realizó un gráfico de árbol. En el gráfico de árbol se visualiza el estimativo puntual de cada estudio y su intervalo de confianza del 95%, así como la síntesis meta-analítica de cada desenlace y el peso que cada estudio tiene dentro del meta-análisis.

## Heterogeneidad

Se evaluó si presenta homogeneidad clínica valorando si los estudios mostraban semejanzas en la definición de rinitis alérgica, las poblaciones, la intervención y la definición del desenlace. También se evaluó la presencia de heterogeneidad metodológica en términos de la escala empleada por cada estudio para medir el desenlace, el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la evaluación de los desenlaces, y las medidas comparadas (diferencia en las medias de cada grupo medidas al final del tratamiento, diferencia en las medias del cambio entre los valores al iniciar y al finalizar los tratamientos, etc.). Por último se determinó si se encontraba heterogeneidad estadística realizando la prueba de heterogeneidad, estimando el valor de la  $p$  mediante una prueba de Chi cuadrado para cada desenlace y el valor del estadístico  $I^2$ , que permiten evaluar si las diferencias encontradas en los resultados entre los estudios son atribuibles a la variación entre los estudios mismos o al azar. Se estableció que si la  $p$  era menor de 0.1 se concluía que existía heterogeneidad estadística. Si la  $p$  era igual o mayor de 0.1 se consideraba que no existía heterogeneidad. Sin embargo, como se dijo previamente, dada la existencia de heterogeneidad clínica y metodológica se había tomado la decisión de no adelantar un meta-análisis para algunos desenlaces, o de hacerlo empleando tanto los modelos de efectos fijos como aleatorios.

## Evaluación de sesgo de publicación

Con los diferentes estudios se realizó un gráfico de embudo para evaluar la probabilidad de sesgo de publicación. Adicionalmente, se condujo un análisis estadístico empleando la estrategia Egger (25-27). Todos los análisis estadísticos se condujeron empleando RevMan 4.5 y Stata 10.

## RESULTADOS

Con las estrategias de búsqueda propuestas se identificaron 1225 estudios en las bases de datos y 26 en la literatura gris, para un total de 1251 estudios potencialmente elegibles. Se realizó contacto con 20 autores (Andersson, Stuck, Barnes, Bende, Behrns, Bunnang DiLorenzo, Baroody, Spangler,

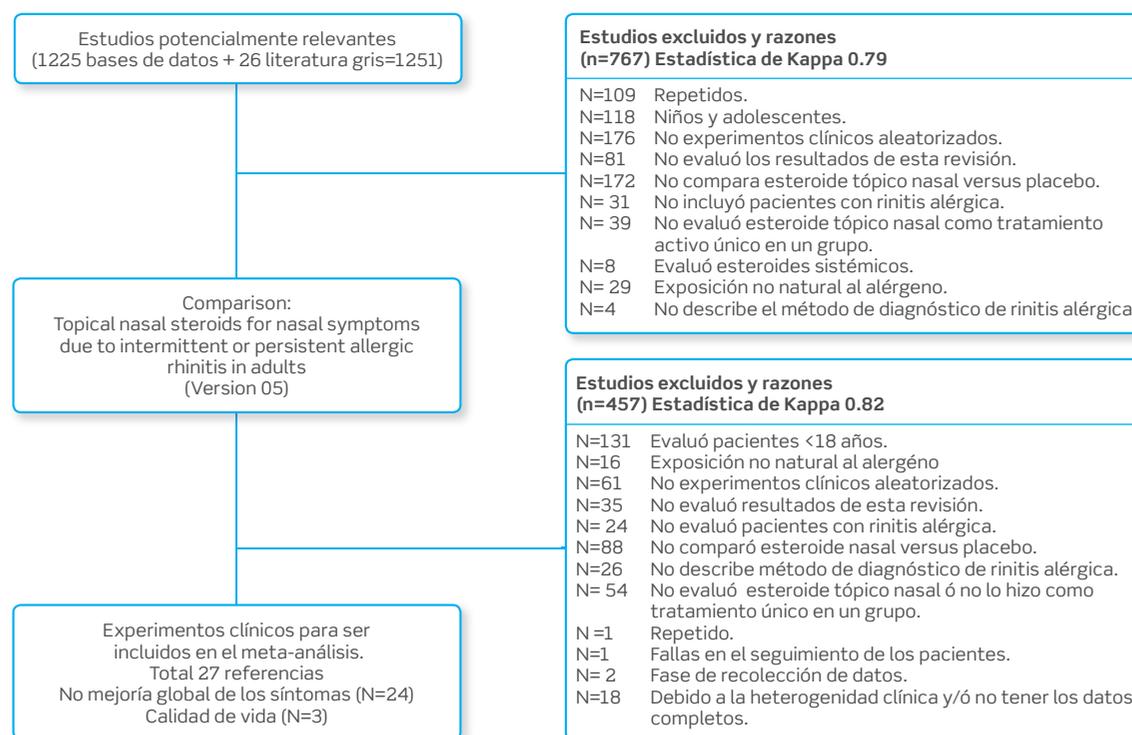
Nathan, Meltzer, Berbessi, Dyckewics, Bones, Berkowitz, Fergusson, Guverich, Jen, Pedersen, Lund), con el fin de obtener información no consignada en los estudios o para indagar si conocían de estudios en curso o no publicados sobre el tema. Los autores de quince estudios contestaron que no poseían la información solicitada y cinco de los autores si tenían la información y la enviaron, pero sólo tres cumplían los criterios de inclusión (30,38,71). Se realizó una búsqueda manual en las referencias de los 27 estudios incluidos, en la revista de la Sociedad Colombiana de Otorrinolaringología, en las memorias de los Congresos Nacional de Otorrinolaringología y Congreso Nacional de Rinología. Se encontró un estudio que no cumplía con los criterios de inclusión. Se buscó en páginas web de las casas farmacéuticas y se identificaron estudios sin publicar, uno de los cuales cumplía con los criterios de inclusión (73). 767 estudios fueron excluidos con los datos suministrados en los resúmenes; los 484 restantes fueron evaluados en texto completo. Cumplieron los criterios de inclusión y poseían los datos completos 27 estudios, que fueron incluidos en el meta-análisis. Las razones por las cuales fueron excluidos los estudios, se encuentran descritas en la figura No. 1. Flujograma de selección de los estudios.

## Características de los estudios incluidos

Las características de los estudios incluidos fueron consignadas en formatos pre establecidos. Los estudios incluidos fueron publicados entre 1965 y 2005, la mayoría en la década de los 90, así: el 7.4% antes de 1980, un 7.4% entre 1981 y 1989, 63% entre 1991 y 1999 y un 22.2% entre 2000 y 2005. Todos los estudios incluidos fueron aleatorizados y controlados con placebo; sin embargo, el método de aleatorización fue claramente descrito y adecuado en 7 estudios (11,30,31,33,37,41,53). Todos los participantes en los estudios tenían 18 años o más y un diagnóstico de rinitis alérgica efectuado a través de la detección de inmunoglobulina E específica elevada, prueba de radioalergoabsorción positiva (RAST) y/o "skin prick test" positivo. La mayoría de los estudios no describieron si la rinitis era intermitente o persistente, porque esta nueva clasificación fue efectuada a partir del 2001.

Hubo heterogeneidad en la intervención en los estudios, dada por el esteroide utilizado, la dosis del esteroide tópico nasal suministrada, el tiempo de duración del tratamiento y el uso de terapia de rescate. Los esteroides tópicos nasales usados en los estudios fueron fluticasona, beclometasona, budesonida, mometasona, triamcinolona, dexametasona y

**Figura 1:** Flujo de selección de los estudios.



flunisolida. En el protocolo se había establecido que se evaluarían los diferentes corticoides tópicos como un solo grupo, y así se realizó. En algunos que estaban evaluando cuál era la dosis efectiva del corticoide tópico nasal para el control de los síntomas de los estudios incluidos se administraron tanto dosis subterapéuticas y terapéuticas de los medicamentos. Como ya se ha dicho, en una decisión post hoc se acordó extraer únicamente los resultados obtenidos con dosis definidas en la literatura actual como terapéuticas (Tabla No. 2). Esta determinación se tomó porque se consideró que las dosis subterapéuticas no suministraban la información válida acerca de la efectividad del tratamiento del esteroide tópico nasal en rinitis alérgica; es decir, que las dosis subterapéuticas subestimarían el efecto de los esteroides intranasales y ocasionarían un sesgo en la revisión.

El tiempo en que se administró el tratamiento varió entre 2 y 6 semanas. En la literatura actual, está definido el tiempo de acción del esteroide tópico nasal que se inicia de las 8 a las 10 horas después de la primera dosis y alcanza su efecto terapéutico después de las dos semanas de estar siendo administrado (1). Basados en estos datos se decidió que un tiempo igual o superior a dos semanas era el adecuado para evaluar la

eficacia terapéutica de los esteroides tópicos nasales en rinitis alérgica. Esta también fue una decisión tomada post hoc.

El uso de terapia de rescate fue permitido en la mayoría de los estudios con excepción de tan solo cinco (31,32,37,38,42). La terapia de rescate consistió en el suministro vía oral de antihistamínicos como clorfeniramina, loratadina o terfenadina. Este desenlace fue reportado de forma heterogénea en los estudios, así: número de días sin tomar antihistamínico, porcentaje de pacientes que recibieron terapia de rescate durante el período de tratamiento, número de pacientes que recibieron

**Tabla 2.** Dosis terapéuticas de esteroides tópicos nasales.

ESTEROIDE TÓPICO NASAL	DOSIS TERAPÉUTICA
Budesonide aqua (54, 55)	128 - 256 mcg/día
Budesonide turbohaler o en polvo (56)	200 - 400 mcg/día
Beclometasona aqua (57)	168 - 336 mcg/día
Beclometasona (54, 58)	400 mcg/día
Flunisolide (59)	232 mcg/día
Mometasona (54, 60)	100 - 200 mcg/día
Fluticasona (61)	200 mcg/día
Dexametasona (54)	1680 mcg/día
Triamcinolona (54, 62)	110 - 220 mcg/día

terapia de rescate durante el período de tratamiento, promedio de pacientes que recibieron tabletas durante el período de tratamiento en cada grupo, promedio de tabletas tomadas en el periodo basal y durante el período de tratamiento o el promedio de tabletas recibidas semanal o diariamente durante el tiempo del tratamiento. El uso de terapia de rescate es un factor que claramente puede afectar los resultados y ocasionar un sesgo. Sin embargo, en todos los casos el uso de terapia de rescate fue superior en el grupo de placebo comparado al grupo de esteroide intranasal durante la fase de tratamiento. De esta forma, la administración de antihistamínicos afectaría la diferencia subestimando el efecto de los esteroides tópicos nasales, porque los pacientes con placebo que recibieron antihistamínicos con mayor frecuencia presentarían una reducción de los síntomas nasales con el uso de la terapia de rescate que llevaría a una disminución de la diferencia entre el tratamiento activo y el placebo.

### Resultado primario

El desenlace principal de interés en esta revisión era la efectividad de los esteroides nasales estimada a través de la mejoría global de los síntomas nasales. Como se mencionó antes, este desenlace se evaluó en los estudios de dos maneras: como la proporción de sujetos de cada grupo de tratamiento que no alcanzó una meta preestablecida de mejoría en los síntomas, y como las diferencias entre los grupos de tratamiento en un puntaje de síntomas nasales. A continuación se presentan los resultados para cada una de estas dos formas de evaluar la mejoría global.

#### A. La proporción de pacientes que no presentaban mejoría global de los síntomas

Veinticuatro estudios reportaron datos para este análisis. En todos ellos este desenlace fue medido mediante una escala al finalizar el período de tratamiento del estudio. Sin embargo, estos 24 estudios utilizaron 9 escalas o puntos de corte diferentes para medir este desenlace (Tabla No. 3). Adicionalmente, mientras algunos estudios reportaron la proporción de sujetos que alcanzaron cada uno de los niveles de la escala utilizada, otros tomaron un solo punto de corte para definir mejoría y no mejoría (es decir, dicotomizaron el resultado), sin presentar las proporciones para cada una de las categorías de la escala original. Por ejemplo, aunque las escalas A y B presentadas en la tabla No. 3 son iguales, en la escala A se tomó como definición de mejoría el control total de los sín-

tomas, mientras en la escala B se tomó como definición de mejoría el control total o substancial de los síntomas. Por esta razón se presentan como dos escalas diferentes.

Ante la heterogeneidad en la forma de medición de este desenlace, y en una decisión post hoc, se realizó una exploración de los datos a través de un gráfico de L'Abbé (Figura No. 2). En el gráfico de L'Abbé se evidenció una homogeneidad de los resultados, que con excepción de tres estudios pequeños, tienden a agruparse. Esto sugiere que a pesar de las diferentes escalas usadas para medir este desenlace no hay heterogeneidad en su medición.

Con esta información se decidió realizar un meta-análisis mediante los modelos de efectos aleatorios y fijos. Además se estableció que si se encontraba diferencia entre ambos se optaría por el modelo de efectos aleatorios. Se decidió reportar el resultado en forma dicótoma, tomando el punto de corte descrito y consignado en la tabla No. 3. La figura No. 3 muestra los resultados del meta-análisis con el modelo de efectos aleatorios. El riesgo relativo agrupado es 0.46 (intervalo de confianza del 95% 0.40 a 0.54) y hay heterogeneidad estadística elevada, dada por un  $I^2 = 81.7\%$ ). Si bien se encontró heterogeneidad estadística, se evidenció también una homogeneidad en la tendencia de los resultados en todos los estudios. Como puede verse en la gráfica todos los estudios coinciden en la dirección del efecto, aunque hay diferencias entre ellos en la magnitud. Estos resultados indican que el uso de esteroides tópicos nasales produce una reducción del 54% (intervalo de confianza de 95% entre 46% y 60%) en el riesgo de no mejoría los síntomas nasales comparado con el placebo. Este efecto se mantuvo al realizar el meta-análisis con un modelo de efectos fijos como se visualiza en la figura No. 4. Adicionalmente se calculó el NNT, obteniendo un resultado de 2.89 (intervalo de confianza del 95% de 2.78 a 3.01), es decir, se requieren tratar tres pacientes con esteroide tópico nasal para que uno de ellos presente mejoría global en los síntomas nasales de rinitis alérgica.

Dado que se consideró que el uso de las diferentes escalas podía ser una fuente de heterogeneidad clínica, se decidió entonces efectuar un análisis de subgrupos de acuerdo con el tipo de escala de medición, de nuevo empleando tanto el modelo de efectos aleatorios como el de fijos. Se encontró que el resultado a favor del grupo de tratamiento activo fue consistente con las diferentes escalas en los dos modelos. Adicionalmente, desapareció la heterogeneidad estadística en todos los subgrupos, con excepción de la escala B en la que

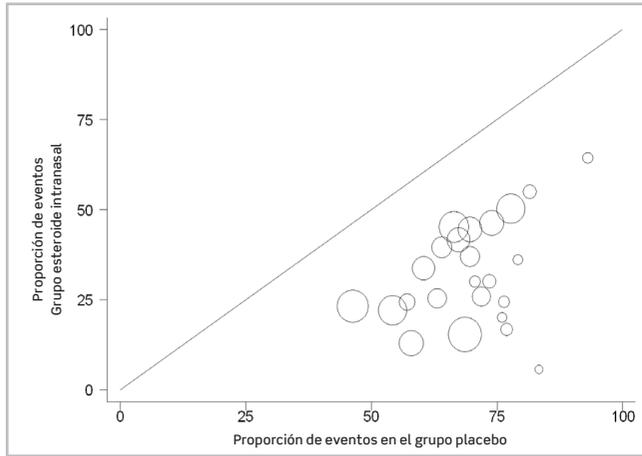
**Tabla 3.** Escalas de medición de la eficacia global de los síntomas de rinitis alérgica.

ESTUDIO									
Andersson 1993 (29)	Andersson 1995 (28) Bende 2002 (30) Ciprandi 2002 (11) Day 1998 (33) Kwaselow 1985 (40) Norman 1992 (46) Ratner 1992 (50) Pedersen 1991 (47) Pedersen 1994 (48) Stern 1997 (52) Stern 1998 (53)	Gross 1996 (35) Munk 1996 (42) Settipane 1995 (51)	Kammermeyer 1977 (39)	Bronsky 1997 (31)	Hebert 1996 (36)	Dockhorn 1993 (34) Meltzer 1990 (41) Nathan 1991 (43) Nathan 2000 (44)	Norman 1965 (45)	Pipkom 1980 (49)	
ESCALAS									
A	B	C	D	E	F	G	H	I	
4 = Control total.	4 = Control total.	0 = Gran mejoría.	*Totalmente efectivo.	1= Excelente (virtualmente todos los síntomas fueron eliminados) 2=Bueno (la mayoría de los síntomas mejoraron) 3=Razonable (alguna mejoría pero aun algunos síntomas persisten) 4=Pobre (la mayoría de los signos y síntomas no mejoraron) 5=Falla (no mejoría ó empeoramiento de la línea de base).	1= Mejoría completa. 2=Mejoría marcada. 3 = Mejoría moderada. 4 = Mejoría leve.	*Mejoría significativa. *Mejoría moderada. *Mejoría leve. *No cambio.	*Mejoramiento del: **100% **75% **50% *Sin cambios. *Empeoramiento	*Respondieron al tratamiento.  *No respondieron al tratamiento.	
3 = Control substancial.	3 = Control substancial.	1 = Un poco de mejoría.	*Definitivamente pero no totalmente efectivo.						
2 = Control leve.	2 = Control leve.	2 = No cambio.	*Efectividad cuestionable.						
1 = No control.	1 = No control.	3 = Un poco de empeoramiento.	*No control de los síntomas nasales.						
0 = Los síntomas se agravaron.	0 = Los síntomas se agravaron.	4 = Gran empeoramiento.					*Empeoramiento leve *Empeoramiento moderado. *Empeoramiento significativo.		
PUNTO DE CORTE									
Control total	Control substancial y total.	Gran o un poco de mejoría.	Totalmente o definitiva pero no totalmente efectivo.	Excelente o buena respuesta.	Mejoría completa o marcada.	Mejoría significativa o moderada	50% de mejoría.		

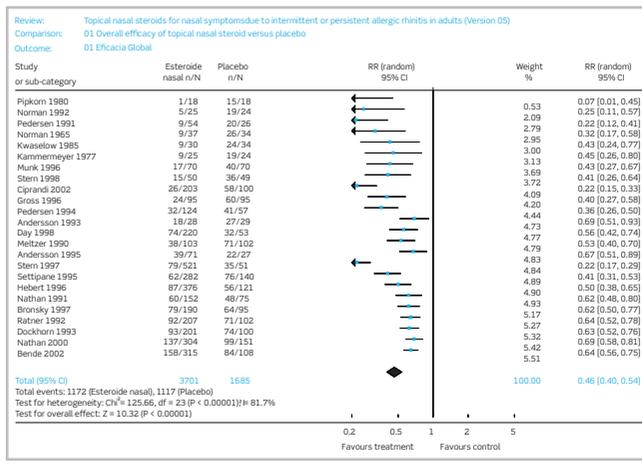
aún persiste elevada. (Figuras No. 5 y 6). Esto refuerza lo mencionado previamente en términos de que el uso de diferentes escalas puede ser un contribuyente muy importante a la heterogeneidad encontrada en los análisis que se muestran en las figuras 3 y 4. Finalmente se evaluó la posibilidad de sesgo de publicación para el desenlace principal a través de un gráfico de embudo con intervalos de confianza del 95%.

Se encontró asimétrico visualmente, lo que lo hace compatible con sesgo de publicación (Figura No. 7). Se decidió analizar mediante un gráfico de Egger, que confirma la presencia de sesgo de publicación al mostrar como la recta de la regresión cruza el eje de las ordenadas en un punto diferente de cero -2.86 con un intervalo de confianza del 95% entre -4.32 a -1.4 con una  $p = 0.001$ .

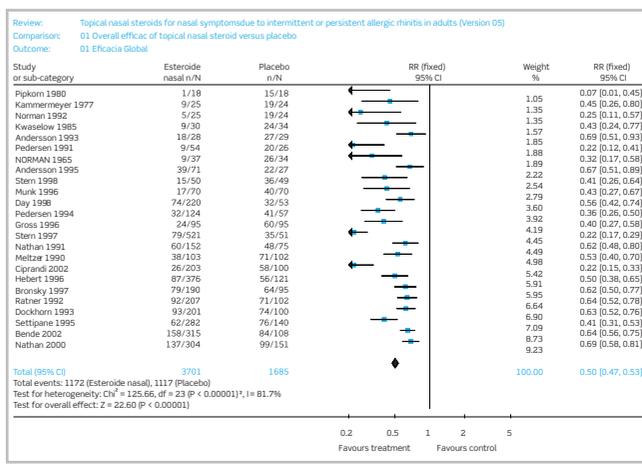
**Figura 2:** Gráfico de LÁbbé: eficacia global.



**Figura 3:** Eficacia global. Modelo de efectos aleatorios.



**Figura 4:** Eficacia global. Modelo de efectos fijos.



**B. Puntaje total de los síntomas nasales**

La otra forma como se evaluó la mejoría global de los síntomas fue a través de un puntaje total de los síntomas. En este caso los diferentes estudios valoraron los síntomas nasales individuales (rinorrea, obstrucción nasal, estornudos y/o prurito nasal) y midieron su intensidad mediante una escala visual análoga o a través de diferentes escalas ordinales. Con estos datos obtuvieron los puntajes de cada síntoma; luego el total para todos los síntomas y, posteriormente, los promedios en el grupo placebo y de intervención. Sin embargo, hubo variaciones entre los estudios tanto en las escalas o los métodos usados para medir los síntomas como en el momento de medirlos:

Escalas de medición: se utilizaron diferentes escalas ordinales (0 a 3, 0 a 4, 0 a 6) o una escala visual análoga de 0 a 100. El número de síntomas medidos varió en los estudios, algunos consideraron tres y otros 4 síntomas.

La forma de estimar las diferencias entre el grupo de tratamiento y el grupo de placebo varió en los estudios porque la medición del desenlace fue efectuada en diferentes momentos del estudio; dependiendo del estudio, fue estimada de diferentes formas:

- Diferencia entre los promedios de los puntajes de los dos grupos de tratamiento medidos el día final del tratamiento.
- Diferencia entre los promedios de los puntajes de los dos grupos de tratamiento medidos durante todo el período de tratamiento (promedio del puntaje durante todo el tratamiento).
- Diferencia en los promedios del cambio en el puntaje (diferencia entre el puntaje al final del tratamiento y el inicial, cuando no se había iniciado el tratamiento) obtenidos en cada grupo de tratamiento.
- Diferencia de los promedios del cambio en el puntaje (diferencia entre el puntaje promedio durante el período de tratamiento y el inicial, cuando no se había iniciado el tratamiento) obtenidos en cada grupo de tratamiento.

Teniendo en cuenta esta heterogeneidad metodológica, se decidió no realizar un meta-análisis; sin embargo, los resultados fueron consistentes en su dirección, como se observa en la tabla No. 4, que muestra que en todos los casos en promedio hay mejoría con el uso del esteroide tópico nasal comparado con placebo.

**Tabla 4.** Diferencia promedio del puntaje global de los síntomas nasales entre el esteroide tópico nasal y el placebo.

ESTUDIO	N	ESTEROIDE TÓPICO NASAL+	N	PLACEBO+	DIFERENCIA PROMEDIO++	DME+++
ANDERSSON 1995 (28)	71	1.75 (1.21)*	27	2.58 (1.33)	-0.83	-0.06 (-0.57,0.44)
ANDERSSON 1993 (29)	30	-0.73 (1.95)	30	-0.59 (2.46)	-0.14	-0.66 (-0.12,-0.21)
BENDE 2002 (30)	3	15 -1.37 (1.22)*	1	-0.44 (1.28)	-0.93	-0.75 (-0.98,-0.53)
BERNSTEIN 2005 (63)	17	-2.00	17	-1.80 (1.85)	-0.20	-0.10 (-0.77,0.57)
CIPRANDI 2002 (11)	2	1.17 (3.34)*	10	2.33 (1.60)	-1.16	-0.40(-0.64,-0.16)
CIPRANDI 2003(64)	10	2.80 (0.70)	10	6.2 (0.70)	-3.4	-4.65 (-6.48,-2.82)
GROSS 1996 (35)	97	-2.67 (1.93)	97	-0.85 (1.67)	-1.82	-1.00(-1.30,-0.71)
JEN 2000 (38)	26	1.65 (0.91)	26	2.72 (1.69)	-1.07	-0.78(-1.34,-0.21)
LIN 2000 (65)	13	-2.5 (1.5)	13	-1.6 (1.5)	-0.9	-0.58 (-1.37,0.21)
MUNK 1996 (42)	69	-2.83 (1.83)	67	-0.94 (1.88)	-1.89	-1.01 (-1.37,-0.66)
NATHAN 1991(43)	75	114 (93.28)	75	182 (10.7)	-68	-1.02 (-1.36,-0.68)
NATHAN 2000 (44)	3	54 -0.64 (1.14)	15	-0.4 (1.23)	-0.24	-0.21 (-0.4,-0.01)
NORMAN 1992 (46)	25	1.06 (2.00)	24	3.33 (3.23)	-2.27	-0.72 (-1.14,-0.30)
PIPKORN 1980 (49)	18	1.43 (0.98)	18	3.31 (1.70)	-1.88	-1.32 (-2.05,-0.60)
PULLERITS 1997 (66)	9	0.86 (0.78)	9	2.79 (2.28)	-1.93	-1.08 (-2.09,-0.07)
RATNER 1992 (50)	2	137.92 (80.36)*	10	177.00 (93.90)	-39.08	-0.46 (-0.70,-0.22)
RATNER 2006 (67)	1	-7.05 (5.64)	14	-5.63 (6.45)	-1.42	-0.23 (-0.46,0.00)
ROSENTHAL 1998 (68)	1	3.98 (2.17)*	89	5.3 (2.17)	-1.32	-0.61 (-0.87,-0.35)
SIM 1992 (69)	15	1.5 (1.5)	15	5.40 (1.90)	-3.9	-2.22 (-3.15,-1.28)
STERN 1997 (52)	5	-1.26 (1.72)*	59	1.02 (4.5)	-2.28	-1.06 (-1.33,-0.78)
STEENSEN 1981(70)	27	1.60 (1.78)*	12	3.79 (1.77)	-2.19	-1.21 (-1.94,-0.47)
STUCK 2003 (71)	13	8.8 (7.6)	11	20.4 (14.80)	-11.6	-0.98 (-1.84,-0.12)
TINKELMAN 1990 (72)	81	-3.17 (1.71)	87	-1.64 (1.68)	-1.53	-0.90 (-1.22,-0.58)
FLN 270 (73)	2	119.99 (81.08)	99	174.00 (96.51)	-54.01	-0.62 (-0.87,-0.38)

N Número de pacientes evaluados. + Promedio y desviación estándar. ++ Diferencia promedio entre esteroide tópico nasal y placebo. \* En estos estudios se realizó un promedio ponderado y una desviación estándar ponderada, porque evaluaban más de un tipo de esteroide y/o más de una dosis terapéutica del mismo esteroide. DME Diferencia de medias estandarizada.

## Resultados secundarios

### Mejoría de los síntomas individuales

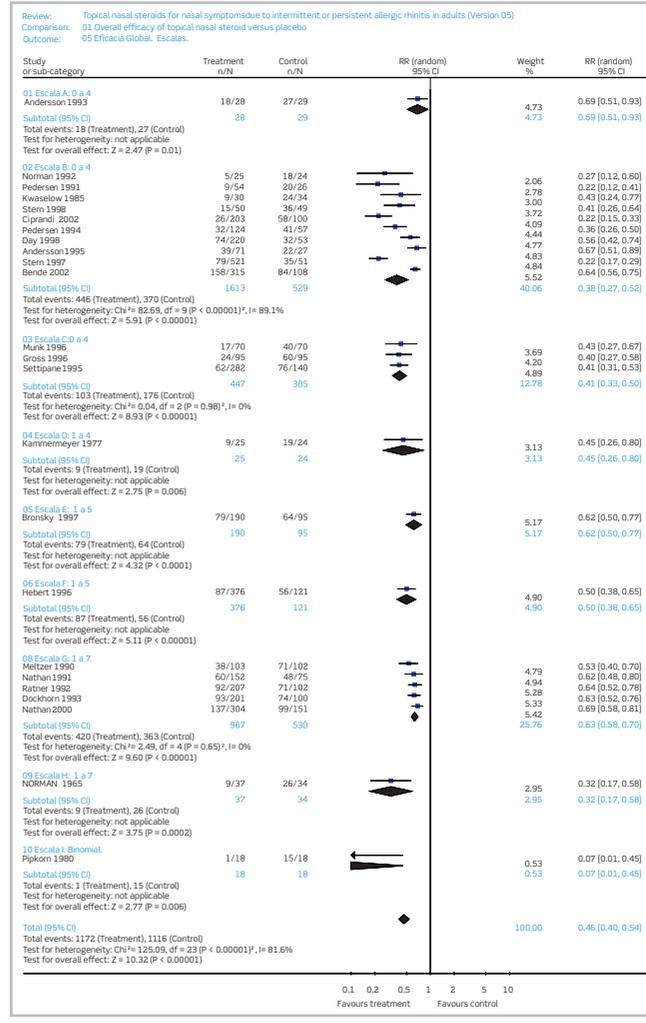
En la evaluación de la mejoría de los síntomas individuales (obstrucción nasal, rinorrea, prurito nasal y estornudos) se evidenció igualmente heterogeneidad clínica como la descrita para el puntaje global de los síntomas nasales (variación en las escalas empleadas para medir cada síntoma y en los tiempos de medición), por lo cual no se adelantó el meta-análisis. Sin embargo, también aquí se encontró una consistencia entre los resultados puntuales, que sugieren la disminución de todos los síntomas con el uso de esteroide tópico nasal. En las figuras 8 a 11 se encuentra en gráficos de árbol representada la diferencia de medias estandarizada para cada uno

de los resultados ratificando lo anteriormente descrito. En el caso del prurito nasal, se identificó en el estudio de Berlín 2001 (71) que no existe diferencia entre el tratamiento activo y el placebo.

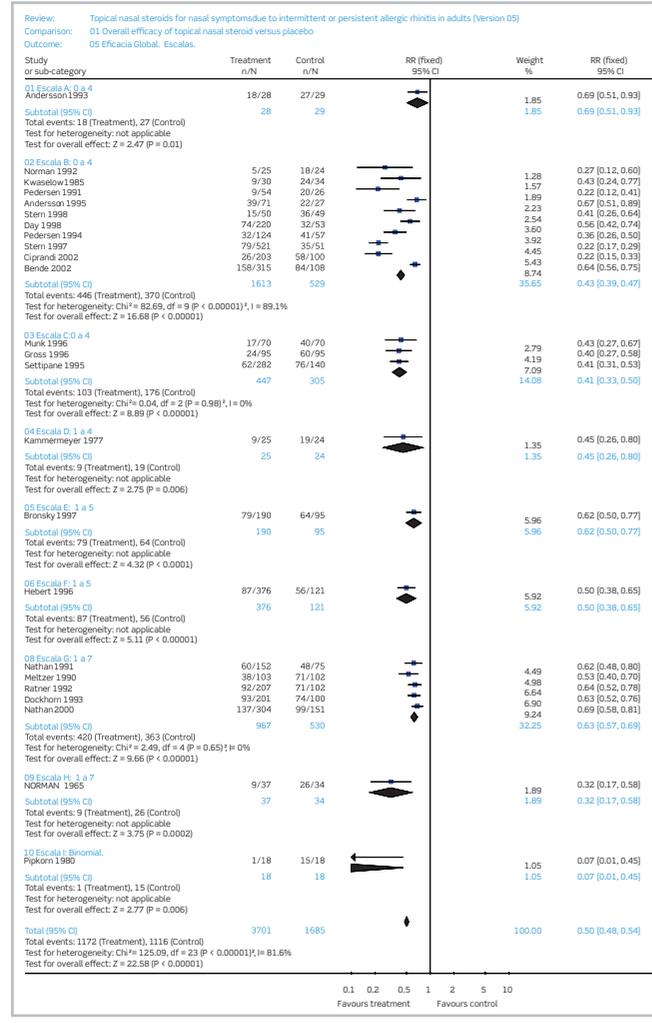
### Calidad de vida

El desenlace calidad de vida fue evaluado por la escala de Juniper de rinoconjuntivitis. Esta escala ha sido validada. Se decidió post hoc únicamente incluir los estudios que reportaban el promedio de la diferencia entre el período de tratamiento y el período basal (sin tratamiento) y no los que reportaban únicamente la diferencia al final del tratamiento. La razón para esta decisión es que esta medida refleja realmente el impacto del tratamiento en la calidad de vida (23).

**Figura 5:** Eficacia global. Análisis de subgrupos por escala de medición. Modelo de efectos aleatorios.



**Figura 6:** Eficacia global. Análisis de subgrupos por escala de medición. Modelo de efectos fijos.



Se identificaron únicamente tres estudios con los cuales se realizó un meta-análisis mediante el modelo de efectos aleatorios. Se encontró una diferencia de promedios ponderada de -0.97 (intervalo de confianza del 95% de -2.35 a 0.40).

En este resultado puntual hay una mejoría de la calidad de vida, pero al analizar el intervalo de confianza se encuentra poca precisión, que no permite descartar que realmente no exista diferencia en la calidad de vida con el tratamiento con esteroide tópico nasal; esto se debe a que el número de estudios es muy bajo para obtener una conclusión definitiva (Figura No. 12). En síntesis, aunque la evidencia no es conclusiva acerca de la mejoría global de la calidad de vida, en este caso es débil e irrelevante.

**DISCUSIÓN**

Los resultados de esta revisión sistemática y meta-análisis de la literatura, que incluyó 27 ensayos controlados aleatorios que cumplieron los criterios de inclusión y de calidad metodológica para ser incluidos, sugieren que los esteroides tópicos nasales son efectivos en comparación con el placebo, para el control de los síntomas de la rinitis alérgica en adultos.

El resultado principal, la efectividad en términos de la mejoría global de los síntomas nasales, se obtuvo con un total de 24 estudios incluidos. Estos medían al finalizar el estudio la proporción de pacientes que no mejoraban en cada uno de los dos tratamientos (esteroide tópico nasal y placebo). Se realizó un meta-análisis mediante un modelo de efectos aleato-

rios, obteniendo un riesgo relativo de 0.46 con un intervalo de confianza del 95% de 0.40 a 0.54, y con una heterogeneidad estadística elevada, dada por un  $I^2 = 81.7\%$ . Estos resultados no variaron en el modelo de efectos fijos. Lo más probable es que la heterogeneidad estadística sea elevada porque existe variabilidad en los estudios, principalmente por la diversidad de las escalas con la cual se efectuó la medición.

Para analizar esta posibilidad se realizó un análisis de subgrupos basados en la escala de medición utilizada, después de lo cual desapareció la heterogeneidad en todos los subgrupos, excepto en el de la escala B. Esto sugiere que, en efecto, para la mayor parte de los subgrupos, la principal fuente de heterogeneidad era la variabilidad en las escalas de medición. Sin embargo, este análisis de subgrupos debe interpretarse con cautela dado que en la mayor parte de ellos el número de estudios incluidos es bajo.

Los hallazgos también sugieren la posibilidad de sesgo de publicación para este desenlace, que debe ser tenido en cuenta al interpretar estos resultados. La dirección en que afecta el sesgo de publicación los resultados del estudio, es sobrestimando el efecto. El sesgo de publicación puede estar asociado con diversas razones. Puede ser ocasionado porque realmente existe un sesgo de publicación, es decir, los estudios con resultados negativos no son publicados, lo cual evidentemente afectaría los resultados. Aunque esta revisión trató de reducir esta posibilidad extendiendo la búsqueda a estudios no publicados a través de revisar en los resúmenes de presentaciones en congresos y de contacto con investigadores y productores de los fármacos, no es posible garantizar que se haya incluido la totalidad de los estudios existentes en el tema. Otra posible causa del sesgo de publicación podría ser un sesgo por localización; esto parece menos probable dado que no hubo exclusión de estudios por el idioma y porque la búsqueda fue realizada de forma sistemática y rigurosa en las bases de datos y manualmente. Esta imagen en el gráfico de embudo también puede presentarse por azar, como un artefacto o porque realmente existe heterogeneidad (23,24).

Se decidió analizar mediante métodos estadísticos más formales la presencia de sesgo de publicación. El gráfico de Egger, a través de una regresión lineal del efecto estimado estandarizado contra su precisión, determina si hay una asimetría cuando el intercepto se desvía significativamente de cero (23-27). En este caso se encuentra alejada del cero y por debajo del mismo, lo que indica que existe una tendencia a

Figura 7: Gráfico de embudo.

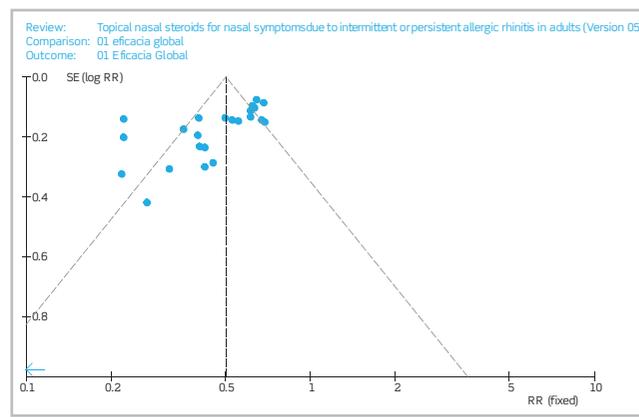


Figura 8: Diferencia de medias estandarizadas de la obstrucción nasal entre el esteroide tópico nasal y el placebo.

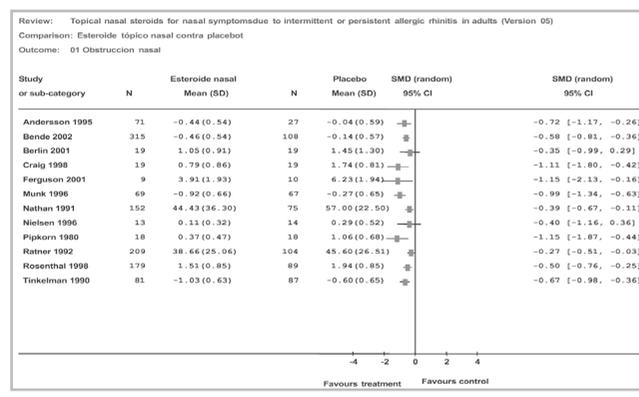
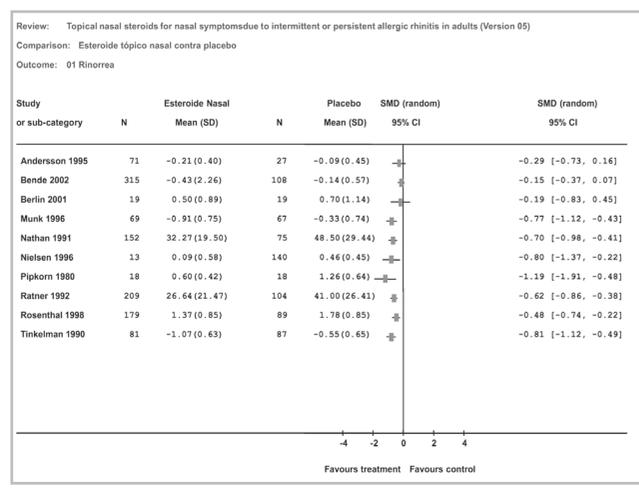
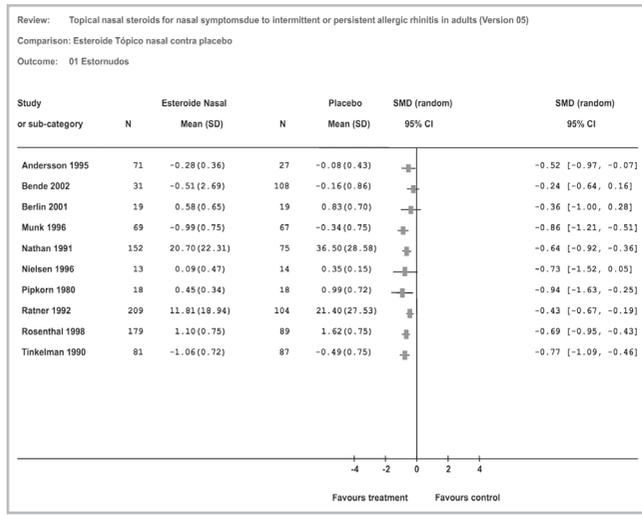


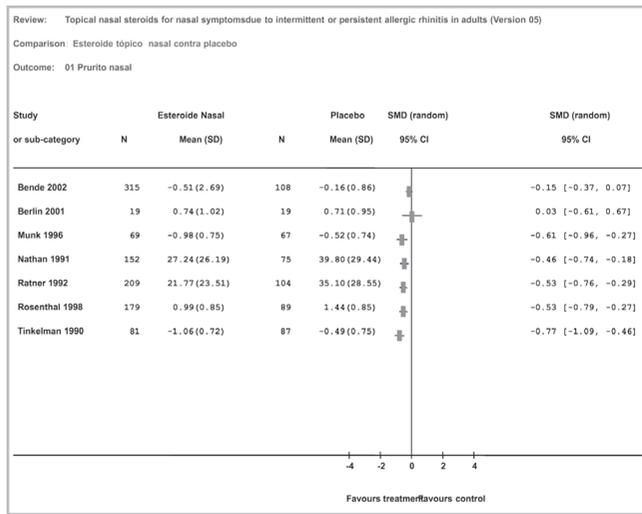
Figura 9: Diferencia de medias estandarizadas de la rinorrea entre el esteroide tópico nasal y el placebo.



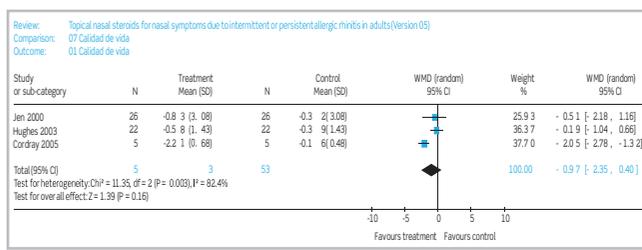
**Figura 10:** Diferencias de medias estandarizadas de los estornudos entre el esteroide tópico nasal y el placebo.



**Figura 11:** Diferencias de medias estandarizadas del prurito nasal entre el esteroide tópico nasal y el placebo.



**Figura 12:** Calidad de vida. Modelo de efectos aleatorios.



publicar los estudios pequeños cuando estos tienen resultados significativos, y la presencia de un efecto protector o de disminución del riesgo de no mejoría de los síntomas con el tratamiento con los esteroides tópicos nasales.

La administración de medicación de rescate (antihistamínicos) se presentó en la mayoría de los estudios incluidos. En todos los casos fue menor la administración en el grupo de intervención que en el grupo de control, lo que implica que los pacientes con esteroide tópico nasal no requirieron en igual frecuencia el uso del antihistamínico, porque la intensidad de los síntomas no ameritaba su uso. Se puede argumentar que incluir en la revisión los estudios que permitían terapia de rescate podría introducir sesgo. Sin embargo, es necesario considerar la dirección en la que este sesgo podría modificar los resultados de la revisión. Dado que el uso de terapia de rescate fue más común en los sujetos del grupo de placebo, la forma como el resultado estaría afectado con el uso de terapia de rescate es produciendo una disminución de la diferencia entre el placebo y el esteroide tópico nasal. Es decir, si no se permitiera el uso de terapia de rescate, es posible que la diferencia entre el esteroide tópico nasal y el placebo hubiera sido incluso mayor.

Se encontró un gran número de estudios de buena calidad que evaluaban el resultado primario de esta revisión mediante el puntaje total de los síntomas nasales, pero con una heterogeneidad clínica y metodológica tan marcadas que obligan a ser cautos en la interpretación del meta-análisis. Lo ideal había sido que los parámetros de investigación, tales como la forma de efectuar el diagnóstico, las escalas de medición utilizadas, la forma de establecer las diferencias entre los grupos, y el número de síntomas medidos, entre otros, fueran consistentes entre diversos investigadores, y que además suministraran en los reportes los estimativos puntuales y sus medidas de precisión para poder cuantificar a través de meta-análisis el impacto de los tratamientos en el manejo de diversas patologías. Sin embargo, se presentaron los resultados individuales de los estudios, en los que se evidenció en todos los casos una mejoría global de los síntomas al administrar los esteroides tópicos nasales.

Es de destacar que en el resultado primario de esta revisión la no mejoría global de los síntomas nasales fue consistente en mostrar una reducción de los síntomas nasales con el tratamiento con esteroides tópicos nasales, a pesar de: la heterogeneidad clínica, estadística, el sesgo de publicación



y la forma como fue evaluado el resultado (proporción de pacientes que no presentaron mejoría en el grupo de intervención y en el grupo placebo o puntaje total de los síntomas nasales). Este hecho corrobora lo descrito en la literatura, los esteroides tópicos nasales son efectivos en mejorar los síntomas nasales globalmente (1). Con este trabajo hemos cuantificado en pacientes adultos con rinitis alérgica el porcentaje de reducción del riesgo entre 46% y 60% de no mejoría que produce el esteroide tópico nasal contra el placebo. Estos resultados son consistentes y clínicamente significativos; sin embargo, debido al sesgo de publicación estos resultados deben ser evaluados con cautela. Debido a la heterogeneidad encontrada en la intervención y en la forma de medición no se realizó un meta-análisis con los resultados obtenidos de la evaluación de la mejoría de los síntomas individuales, como rinorrea, estornudos, prurito nasal y obstrucción nasal. No obstante, la tendencia en cada uno de los síntomas con la administración de esteroides tópicos nasales es consistente hacia una disminución de los mismos, es decir, producen un efecto de mejoría de los síntomas contrario a lo que se había descrito en algún momento en la literatura, que no eran tan efectivos en controlar síntomas como estornudos (79).

En la literatura existe un meta-análisis que compara esteroide tópico nasal contra antihistamínico, mostrando como los esteroides tópicos nasales son superiores a los antihistamínicos en el control total de los síntomas nasales y de cada uno de los síntomas específicos (10), confirmando lo anteriormente descrito. En 2007 fue publicado otro meta-análisis en el que se evaluó el control de los síntomas nasales con el tratamiento con esteroide tópico nasal versus placebo en niños con rinitis alérgica; ingresaron únicamente tres estudios, la evidencia suministrada como ellos lo describen fue débil e irrelevante (80).

Cada uno de los esteroides posee diferentes características individuales con relación a la potencia, liposolubilidad y biodisponibilidad (81,82). En este estudio se preestableció en el protocolo que se iban analizar como un solo grupo los esteroides tópicos nasales y así se hizo. Estas características influyen en los resultados obtenidos y no han sido analizadas en el presente meta-análisis. La potencia de los corticoides tópicos es determinada por un modelo en piel, en el cual se evalúa el grado de vasoconstricción cutánea, con este modelo el furoato de mometasona y la fluticasona propionato son los esteroides tópicos nasales más potentes. El grado de

vasoconstricción no está directamente correlacionado con la potencia antiinflamatoria, la cual explica en parte la acción de los esteroides tópicos nasales en la rinitis alérgica, la cual también debe tenerse en cuenta. Otra forma de medir la potencia de los esteroides tópicos nasales es por la afinidad al receptor de glucocorticoide. En orden de menor a mayor han sido clasificados así: dexametasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona propionato, y furoato de mometasona. Los esteroides intranasales basados en el grado de liposolubilidad de menor a mayor son: flunisolide, triamcinolona, budesonide, beclometasona, fluticasona y mometasona. La absorción sistémica de los corticoides está determinada por la cantidad de medicamento que es absorbido a través de la mucosa nasal y la fracción de la dosis que es deglutida y absorbida a través del tracto gastrointestinal. Los esteroides que poseen menor absorción sistémica son el furoato de mometasona (1%) y el propionato de fluticasona (2%). Es necesario realizar otros metanálisis para evaluar y comparar la efectividad de cada uno de los esteroides teniendo en cuenta la potencia del mismo, el efecto antiinflamatorio, las características de liposolubilidad y biodisponibilidad.

Cuando se elige un medicamento se espera que este sea eficaz, seguro, costo efectivo con una buena adherencia por parte del paciente y actualmente un factor muy importante que mejore la calidad de vida del paciente.

En esta revisión se consideró fundamental revisar el impacto del tratamiento de los esteroides tópicos nasales en pacientes con rinitis alérgica en la calidad de vida. Se encontraron muy pocos estudios de buena calidad que suministraran los datos necesarios para realizar el meta-análisis, aunque algunos estudios reportaron los estimativos puntuales pero no las medidas de precisión. Los resultados obtenidos con la escala de Juniper en los tres estudios incluidos midieron la diferencia entre el promedio al iniciar y al finalizar el estudio. El meta-análisis se realizó con un modelo de efectos aleatorios; se obtuvo una diferencia de promedios ponderada de -0.97 con un intervalo de confianza del 95% entre -2.35 y 0.40. El resultado puntual nos muestra un impacto clínicamente significativo, basados en la diferencia mínima importante establecida, es decir, aquella que produzca un cambio de 0.5, pero al analizar el intervalo de confianza encontramos que no produce realmente este efecto.

El número de estudios incluidos para este desenlace es insuficiente para obtener una conclusión definitiva. Es reco-

mendable se realicen investigaciones al respecto de buena calidad metodológica, en las que se evalúe el promedio al inicio y al final del estudio con el fin de cuantificar la diferencia real (23). Adicionalmente, es importante que reporten tanto los valores promedio como las medidas de precisión (intervalos de confianza), para poder realizar revisiones sistemáticas y meta-análisis que permitan cuantificar el impacto del tratamiento de los esteroides tópicos nasales en la calidad de vida. Los efectos secundarios fueron reportados en rangos encontrando diferencias con relación al grupo de placebo en la presencia de secreción sanguinolenta y epistaxis, lo cual está acorde con lo reportado en la literatura.

## CONCLUSIONES

Los esteroides tópicos nasales producen una reducción del riesgo de no mejoría de los síntomas nasales globalmente de un 54%, al comparar con el placebo, con una certeza del 95% de que el valor real de reducción está entre 46% y 60% en pacientes adultos con rinitis alérgica. Los resultados de los estudios fueron consistentes en la tendencia del resultado; sin embargo, no se puede descartar el sesgo de publicación.

Aunque los síntomas individuales muestran consistencia en sus resultados, con tendencia a la mejoría con el esteroide

tópico nasal, debido a la heterogeneidad en los estudios no se pudo efectuar el meta-análisis. Se requieren estudios que evalúen y reporten de la misma forma el resultado, para poder llevar a cabo un meta-análisis.

La calidad de vida no presentó una mejoría global; los estudios incluidos en este resultado fueron muy pocos y, por consiguiente, se requieren más investigaciones de buena calidad que nos permitan cuantificar el efecto de los esteroides intranasales en la calidad de vida.

Los efectos adversos que presentaron diferencias en sus rangos con el placebo fueron secreción sanguinolenta y epistaxis. Se han realizado gran número de investigaciones para evaluar los resultados de esta revisión; sin embargo, un gran número de ellos no pudieron ser incluidos. Es importante que los investigadores tengan en cuenta los parámetros acordados en consensos para investigación de rinitis alérgica. Es fundamental se efectúe el reporte no solo de los estimativos puntuales sino también de los estimativos de precisión como intervalos de confianza y/o desviaciones estándar, que permitan realizar una cuantificación del impacto de la administración de los medicamentos en diversas patologías, para así tomar decisiones en el manejo de los pacientes basados en la evidencia médica disponible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, Denburg J, Fokkens W, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160.
2. English G. JB. In: Otolaryngology. Lippincott Company. 1993; 34: 9-12.
3. Dikewics M, Fineman S, Skoner D, Nicklas R, Lee R, Bleesing-Moore J, et al. Diagnosis and Management of Rhinitis: Complete Guidelines of the Joint Task force on Practice Parameters in allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 478-520.
4. Storms W. Pharmacologic approaches to daytime and night time symptoms of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: S146-153.
5. Bousquet J, van Cawenberge P, Khaltaev N, Ait-Khaled N, Annesi-Maesano I, Ba-chert C, et al. Allergic Rhinitis and its impact on asthma ARIA workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S147-336.
6. Van Cauwenberge, Bachert C, Ciprandi G. Epidemiology of Allergic Rhinitis. The UCB Institute of Allergy. 2004.
7. Stanaland BE. Once-daily budesonide aqueous nasal spray for allergic rhinitis: a review. *Clin Ther* 2004; 26:473-492.
8. Peters-Golden M, Henderson W. The role of leukotrienes in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 609-618.
9. Ciprandi G, Tosca MA, Milanese M, Schenone G, Ricca V. Antihistamines added to an antileukotriene in treating seasonal allergic rhinitis: histamine and leukotriene antagonism. *Allerg Immunol (Paris)*. 2004; 36: 67-72.
10. Weiner J, Abramson M, Puy R. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: Systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*. 1998; 317: 1624-1629.
11. Ciprandi G, Canonica W, Grosclaude M, Ostinelli J, Brazzola G, Bousquet J. Effects of budesonide and fluticasone propionate in a placebo-controlled study on symptoms and quality of life in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 2002; 57: 586-591.
12. Bathia S, Baroody FM, deTineo M, Nacleiro RM. Increased nasal airflow with budesonide compared with desloratadine during the allergy season. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 131: 223-228.
13. Benninger MS, Ahmad N, Marple BF. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 739-750.
14. Jeal W, Gaulds D. Triamcinolone acetonide. *Drugs*. 1997; 53: 257-280.

15. Lund V, Black J. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology*.2004; 42: 57-62.
16. Allen D. Systemic effects of intranasal steroids: An endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: S179-190.
17. Galant P, Melamed I. Lack of effect of Fluticasone Propionate Aqueous Nasal Spray on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in 2 and 3 year old patients. *Pediatrics*. 2003; 112: 96-100.
18. Kim K, Rabinovitch N. Effect of budesonide aqueous nasal spray on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 61-67.
19. Moller C, Ahlstrom H. Safety of nasal budesonide in the long-term treatment of children with perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 816-822.
20. Schenkel EI. Features of mometasone furoate nasal spray and its utility in the management of allergic rhinitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2003; 4: 1579-1591.
21. Juniper E. Measuring health-related quality of life in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 99: S742-749.
22. Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lotvall J. Comparison of nasal glucocorticoid, antileukotriene, and combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 949-955.
23. Egger M, Smith G, Altman D. Systematic reviews. *BMJ Publishing Group* 2001; 15: 285-312.
24. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6* [updated September 2006]. In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2006*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
25. Palma s, Delgado M. Consideraciones prácticas acerca de la detección del sesgo de publicación. *Gac Sanit*. 2006; 20(Supl 3):10-6.
26. Sterne J, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: Guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 1046-1055.
27. Terrin N, Schimid C, Lau J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. *J Clin Epidemiol* 2005;58: 894-901.
28. Andersson M, Berglund R, Greiff L, Hammarlund A, Hedbys L, Malcus I, et al. A comparison of budesonide nasal dry powder with fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Rhinology*. 1995; 33: 18-21.
29. Andersson, M, Lindqvist, N, Svensson, C, Ek, L, and Pipkorn, U. Dry powder inhalation of budesonide in allergic rhinitis. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. 1993; 18: 30-33.
30. Bende, M, Carrillo, T, Vona, I, Da Castel-Branco, MG, and Arheden, L. A randomized comparison of the effects of budesonide and mometasone furoate aqueous nasal sprays on nasal peak flow rate and symptoms in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 617-623. Comunicación personal con el autor.
31. Bronsky E, Aaronson D, Berkowitz R, Chervinsky P, Graft D, Kaiser HB, et al. Dose ranging study of mometasone furoate (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 51-56.
32. Cordray S, Harjo J, and Miner L. Comparison of intranasal hypertonic Dead Sea saline spray and intranasal aqueous triamcinolone spray in seasonal allergic rhinitis. *Ear, Nose and Throat* 2005; 84: 426-430.
33. Day J, Carrillo, T. Comparison of the efficacy of budesonide and fluticasone propionate aqueous nasal spray for once daily treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 902-908.
34. Dockhorn R, Paull B, Meltzer E, van As A, Weakle S, Woehler T, et al. Once-versus twice-daily fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1993; 7: 77-83.
35. Gross G, Boggs P, Ginchansky E, Howland W, Munk Z, Weakley S, et al. A placebo-controlled double-blind comparison of topical versus systemic triamcinolone acetone aqueous nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1996; 10: 409-414.

# Calcibon<sup>®</sup>D

El calcio ideal para cada etapa

A las mujeres colombianas  
no se les olvida nada...  
Y Calcibon no se olvida de las mujeres en su día.



Por darle color al mundo,  
por adornarlo con su belleza,  
y por llenarnos de felicidad.

Feliz día  
a todas las mujeres.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de las deficiencias orgánicas de Calcio. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. **Contraindicaciones y Advertencias:** Hipercalcemia, hipercalcemia. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal. Evítese administración concomitante con digitálicos. **Posología:** 1 a 2 tabletas al día. **Vía de administración:** Oral **Presentación:** frasco plástico por 30 tabletas (Registro Sanitario: Calcibon D R INVIMA M 13597). Es un medicamento. No exceder su consumo. Leer indicaciones y contraindicaciones en la etiqueta. Si los síntomas persisten, consulte a su médico.

FARMA  
DE COLOMBIA

36. Hebert J, Nolo K, Lutsky B. Once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex(TM)) in seasonal allergic rhinitis: An active- and placebo-controlled study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1996; 51: 569-576.
37. Hughes K, Glass C, Ripchinski M, Gurevich F, Weaver T, Lehman E, et al. Efficacy of the topical nasal steroid budesonide on improving sleep and daytime somnolence in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy* 2003; 58: 380-385.
38. Jen A, Baroody F, de Tineo M, Haney L, Blair C, Naclerio R. As-needed use of fluticasone propionate nasal spray reduces symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 732-738. Comunicación personal con el autor.
39. Kammermeyer J, Rajtora D, Anuras J, Richerson H. Clinical evaluation of intranasal topical flunisolide therapy in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 287-293.
40. Kwaselow A, McLean J, Busse W, Bush R, Reed C, Metzger W, et al. A comparison of intranasal and oral flunisolide in the therapy of allergic rhinitis. Evidence for a topical effect. *Allergy* 1985; 40: 363-367.
41. Meltzer E, Orgel H, Bronsky E, Furukawa C, Grossman J, LaForce C, et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis assessed by symptoms, rhinomanometry, and nasal cytology. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 221-230.
42. Munk Z, LaForce C, Furst J, Simpson B, Feiss G, Smith JA. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 277-281.
43. Nathan R, Bronsky E, Fireman P, Grossman J, LaForce C, Lemanske R Jr. Once daily fluticasone propionate aqueous nasal spray is an effective treatment for seasonal allergic rhinitis. *Annals of Allergy* 1991; 67: 332-338. FLN203. www.gsk.com
44. Nathan R, Cook C, Westlund R, Reed K, Richard K. A review of data supporting the maintenance dose for fluticasone propionate aqueous nasal spray (FP). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 139. FLTA4008. www.gsk.com
45. Norman P, Winkenwerder W. Suppression of hay fever symptoms with intranasal dexamethasone aerosol. *J Allergy Clin Immunol* 1965; 36: 284-92.
46. Norman P, Creticos P, Tobey R, Proud D, Kagey-Sobotka A, Meyers D, et al. Budesonide in grass pollen rhinitis. *Annals of Allergy* 1992; 69: 309-316.
47. Pedersen B, Larsen B, Dahl R, Lindqvist N, Mygind N. Powder administration of pure budesonide for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1991; 46: 582-587.
48. Pedersen B, Larsen B, Dahl R, Hedbys L, Mygind N. Budesonide powder administration for the treatment of grass-pollen-induced allergic rhinitis. *Allergy* 1994; 49: 855-860.
49. Pipkorn U, Rundcrantz H, Lindqvist N. Budesonide - a new nasal steroid. *Rhinology* 1980; 18: 171-175.
50. Ratner P, Paul B, Findlay S, Hampel F Jr, Martin B, Kra, K, et al. Fluticasone propionate given once daily is as effective for seasonal allergic rhinitis as beclomethasone dipropionate given twice daily. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 285-291.
51. Settignano G, Korenblat P, Winder J, Lumry W, Murphy J, Alderfer V, et al. Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in patients with seasonal ragweed allergic rhinitis: a placebo-controlled, double-blind study. *Clin Ther* 1995; 17: 252-263.
52. Stern M, Dahl R, Nielsen L, Pedersen B, Schrewelius C. A comparison of aqueous suspensions of budesonide nasal spray (128 micrograms and 256 micrograms once daily) and fluticasone propionate nasal spray (200 micrograms once daily) in the treatment of adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1997; 11: 323-330.
53. Stern, MA, Wade, AG, Ridout, SM, and Cambell, LM. Nasal budesonide offers superior symptom relief in perennial allergic rhinitis in comparison to nasal azelastine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 354-358.
54. The electronic Medicines Compendium (eMC). Topical nasal corticoids. [Internet]. Cited 05-2008. Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc>.
55. Drugs.com. Rhinocort Aqua Official FDA information, side effects and uses. [Internet]. Cited 05-2008. Available from: [www.drugs.com/pro/rhinocort-aqua.html](http://www.drugs.com/pro/rhinocort-aqua.html).
56. Rhinocort Turbuhaler. 05-2008. Disponible en: [www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/RHINOCORT%20TURBUHALER\\_PM\\_en.pdf](http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/RHINOCORT%20TURBUHALER_PM_en.pdf)
57. Drugs.com. Beconase Aq. [Internet]. Cited 05-2008. Available from: [www.drugs.com/pro/beconase-aq.html](http://www.drugs.com/pro/beconase-aq.html)
58. Inhousepharmacy. Beconase Nasal Spray 0.5%. [Internet]. cited 05-2008. Available from: [www.inhousepharmacy.biz/asthma-allergy/beconase.html](http://www.inhousepharmacy.biz/asthma-allergy/beconase.html).
59. Drugs.com. Nasarel Official FDA information, side effects and uses. [Internet]. Cited 05-2008. Available from: [www.drugs.com/pro/nasarel.html](http://www.drugs.com/pro/nasarel.html).
60. Drugs.com. Nasonex Official FDA information, side effects and uses. [Internet]. Cited 05-2008. Available from: [www.drugs.com/pro/nasonex.html](http://www.drugs.com/pro/nasonex.html).
61. Drugs.com. Fluticasone, Official FDA information, side effects and uses. [Internet]. Cited 05-2008. Available from: <http://www.drugs.com/pro/fluticasone-nasal-spray.html>.
62. Drugs.com. Nasacort AQ Official FDA information, side effects and uses. [Internet]. Cited 05-2008. Available from: [www.drugs.com/pro/nasacort.html](http://www.drugs.com/pro/nasacort.html).
63. Bernstein D, Scharf M, Bernstein C, Diener P, Qui C, García J, et al. Effects of triamcinolone acetonide aqueous on sleep microarousals in perennial allergic rhinitis: a pilot study. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2005; 2: A329. [www.nasacorth.com\(XRG5029C/4004\)](http://www.nasacorth.com(XRG5029C/4004))
64. Ciprandi G, Tosca M, Cirillo I, Vizzaccaro A. The effect of budesonide on the cytokine pattern in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 467-471.

