

Eficacia y seguridad de la budesonida en el tratamiento de la rinitis alérgica en niños: Revisión sistemática con metaanálisis

Dr. Pedro Gutiérrez-Castrellón,* Dr. Francisco Espinosa-Rosales,
 Dr. José Nicolás Reynes-Manzur,*** Dr. Gerardo López-Pérez******

RESUMEN

Justificación: La rinitis alérgica (RA) es la patología crónica más frecuente en la población pediátrica. Posee un impacto significativo en la calidad de vida (QoL), interacciones sociales y condiciones comórbidas, produciendo gastos directos, indirectos e intangibles altamente significativos. Se considera importante evaluar en forma sistemática y exhaustiva la evidencia disponible con el objetivo de identificar en forma no sesgada la eficacia y seguridad de la budesonida para el tratamiento de esta patología.

Diseño del estudio: Revisión sistemática con metaanálisis en la que se incluyeron sólo ensayos clínicos controlados, aleatorizados, efectuados en menores de 18 años, con rinitis alérgica y que hubieran recibido al menos en una de las ramas de tratamiento budesonida por vía nasal, comparado con placebo o algún otro antihistamínico. Se consideraron como variables de desenlace el porcentaje de pacientes que recibieron una mejoría total o casi total de la sintomatología nasal, la reducción en el puntaje de síntomas nasales, la mejoría en el puntaje de la escala de calidad de vida (PRQLQ) y la mejoría observada en el flujo pico a nivel nasal (PNIF), así como el cambio en el porcentaje de eosinófilos en moco nasal. Desde el punto de vista de seguridad se analizaron el porcentaje de eventos adversos observados en cada uno de los grupos de tratamiento, el potencial impacto en la ganancia de talla (cm), así como los valores de cortisol urinario ajustados por niveles de creatinina (cortisol urinario/creatinina). Se efectuó el cálculo de razón de riesgos (RR) en el caso de desenlaces binarios y diferencia de promedios ponderada (WMD) en el caso de desenlaces continuos. Para todos los estimados se efectuó cálculo del intervalo de confianza al 95% (IC95%). Se efectuó en todos los casos prueba de heterogeneidad utilizando prueba de Chi cuadrada de Pearson, con un valor de $p < 0.05$ como sinónimo de significancia.

Resultados: Se identificó un efecto positivo a favor de budesonida en relación con la mejoría total o casi total de la sintomatología nasal [RR 1.66 (IC95% 1.33 a 2.07), $p < 0.0001$], la reducción en el puntaje de síntomas nasales [WMD -0.67 (IC95% -0.69 a -0.66), $p < 0.0001$], la mejoría en el puntaje de la escala de calidad de vida o PRQLQ [WMD 0.16 (IC95% 0.14 a 0.18), $p < 0.01$], y la mejoría observada en el flujo pico a nivel nasal (PNIF) [WMD 21.4 (IC95% 19.6 a 23.2), $p < 0.0001$]. Desde el punto de vista de seguridad no se observaron diferencias significativas en relación con el porcentaje de eventos adversos observados en cada uno de los grupos [RR 1.05 (IC95% 0.8 a 1.3), $p = NS$], ni en la ganancia de talla (cm) [WMD -0.02 (IC95% -0.05 a 0.01), $p = NS$].

Conclusiones: Se recomienda budesonida como una alternativa eficaz y segura para el tratamiento del menor de 18 años con rinitis alérgica al controlar casi en forma total, en la mayoría de los

* Director de Investigación.

** Subdirector de Investigación.

*** Director de Enseñanza.

**** Jefe del Dpto. de Educación Médica Continua.

pacientes los síntomas presentes, reducir los puntajes de las escalas de evaluación de los síntomas nasales, mejorar la calidad de vida así como el flujo nasal de aire, sin producir eventos adversos en forma significativa, ni efectos deletéreos en el crecimiento pondoestatural.

Palabras clave: Rinitis alérgica, niños, esteroides intranasales, budesonida.

ABSTRACT

Justification: The Allergic Rhinitis (RA) is more frequent chronic pathology in paediatric population. It has a significant impact in the quality of life (QoL), social interactions and comorbid conditions; producing effects direct, indirect and intangibles highly significatives. It is considered important to evaluate in systematic and exhaustive form the available evidence with the aim of identifying in form nonslanted the effectiveness and security of the Budesonide for the treatment of this pathology.

Study design: Systematic revision with meta-analyses in which we were only included studies clinical controlled, randomized, conducted in patients below than 18 years old, with allergic rhinitis and that had received at least in one of the treatment arms budesonide via nasal, compared with placebo or some other antihistamine. The percentage of patients who received a total or almost total improvement of the nasal group of symptoms, the reduction in the average of nasal symptoms, the improvement in the average of the scale of quality of life (PRQLQ) and the improvement observed in the flow tip nasal level (FTNL), as well as the change in the percentage of eosinophils cells in nasal snot were considered ending variables. From the point of view of security the percentage of observed adverse events in each one of the groups of treatment was analyzed, the potential impact in the stature gain (cm) as well as the values of urinary cortisol fit by creatinine levels (urinary cortisol/creatinine). The calculation of reason of risks (RR) in the case of binary outcomes and average difference of averages (WMD) in the case of continuous outcomes took place. For all the considered calculation of the confidence interval to 95% (IC95%). Test of heterogeneity in all the cases using test of Chi square of Pearson, with a value of $p < 0.05$ like synonymous of significance.

Results: Identify budesonide a positive effect in favor of in relation to the total or almost total improvement of the nasal group of symptoms [RR 1,66 (IC95% 1.33 to 2.07), $p < 0.0001$], the reduction in the average of nasal symptoms [WMD -0.67 (IC95% -0.69 to -0.66), $p < 0.0001$], the improvement in the average of the scale of quality of life or PRQLQ [WMD 0.16 (IC95% 0.14 to 0.18), $p < 0.01$], and the improvement observed in the flow tip nasal level (FTNL) [WMD 21.4 (IC95% 19.6 to 23.2), $p < 0.0001$]. From the point of view of security significant differences in relation to the percentage of adverse events observed in each one of the groups were not observed [RR 1.05 (IC95% 0.8 to 1.3), $p = NS$], nor in the stature gain (cm) [WMD -0.02 (IC95% -0.05 to 0.01), $p = NS$].

Conclusions: It is recommended that budesonide as an effective and safe alternative for the treatment of the allergic rhinitis in patients below than 18 years old when controlling almost in total form, in the majority of the patients the present symptoms, to reduce the average of the scales of evaluation of the nasal symptoms, to improve the quality of life as well as the nasal air flow, without producing adverse events in significant form, nor harmful effects in the growth.

Key words: Allergic rhinitis, children, intranasal steroids, budesonide.

ANTECEDENTES

La rinitis alérgica (RA) es la patología crónica más frecuente en la población pediátrica, observándose su mayor frecuencia durante la etapa escolar. Ciento quince por ciento de los niños entre 6 y 7 años y 40% de los niños entre 13 y 14 años se encuentran afectados.² En esta etapa de la vida los niños son más afectados que las niñas.² Aproximadamente 80% de los pacientes que desarrollan RA lo harán antes de los 20 años.³ Esta condición crónica posee un impacto significativo en la calidad de vida (QoL), interacciones sociales y condiciones comórbidas.^{4,5}

Conforme la incidencia de la RA se incrementa, se producen gastos significativos. Así se ha estimado que el gasto económico total en los niños con RA de los EUA puede ser hasta de 5 billones USD por año.⁶

A pesar de la elevada prevalencia, la RA a menudo se encuentra subdiagnosticada, parcialmente debido a la incapacidad de los niños pequeños para verbalizar los síntomas. De esta forma un niño con RA presentará característicamente ojeras alérgicas, signo nasal alérgico, el típico saludo alérgico y la boca constantemente abierta. Adicionalmente el niño frecuentemente estornuda en un intento por liberar el exceso de moco.⁷ Los estornudos, el prurito nasal y

la obstrucción son síntomas frecuentes. De igual forma se observa en niños con RA un deterioro de la calidad de vida y del desempeño cognitivo, lo que origina frecuentes deserciones escolares.^{8,9} Adicionalmente se han observado otros problemas emocionales, trastornos del sueño, trastornos por déficit de atención, conjuntivitis, otitis, rinosinusitis, mal oclusión dental y asma.¹⁰⁻¹⁵ La predisposición genética es sin duda el factor de riesgo más importante. De esta forma, contrastando con el 10-15% de la población general de menores de 18 años que pueden tener RA, este porcentaje se incrementa a 50% si ambos padres son atípicos y a 72% si ambos padres tienen las mismas manifestaciones atípicas.^{16,17} Desde hace algunos años se ha demostrado que la sensibilización al polen es también un factor de riesgo importante para el desarrollo de RA. Un ensayo clínico controlado con placebo demostró que los agentes sensibilizantes más comunes son los diferentes tipos de pasto, aunque la sensibilización específica varía importantemente a nivel mundial.¹⁸

La gravedad de la enfermedad va de una forma muy leve hasta una gravemente debilitante con impacto social y financiero significativo. Produce gastos directos e indirectos por aproximadamente 2.7 billones de dólares (1995), aunque cuando se considera la productividad perdida y los eventos adversos producidos por el uso de antihistamínicos de libre adquisición (over the counter) el estimado de costos totales asociado con esta patología aumenta a 5.3 billones de dólares. Esta enfermedad se diagnostica en forma primaria con base en la historia clínica y la exploración física. Debido al imbrincamiento significativo de su sintomatología con el de otras condiciones nasales, el diagnóstico no siempre es fácil. Si bien las pruebas alérgicas pueden ayudar al diagnóstico, deben ser solicitadas e interpretadas con suma precaución para evitar falsos negativos. Las pruebas cutáneas o el RAST (radioallergosorbent test), son útiles para diferenciar las formas alérgicas de las no alérgicas de la enfermedad y para identificar los alergenos específicos que estén produciendo la sintomatología. De ellas se ha observado que las pruebas cutáneas son más sensibles, rápidas y más costo-efectivas, sin embargo requieren ser realizadas por un médico entrenado utilizando un procedimiento bien controlado e interpretar adecuadamente los resultados.¹⁹⁻²⁶

El tratamiento de la RA incluye medidas de control medioambiental, farmacoterapia e inmunomodulación. En relación con el control medioambiental es necesario reconocer la dificultad para evitar por completo los alergenos externos. En una revisión Cochrane se encontró que los filtros de partículas aéreas de alta eficiencia, los acaricidas, las cubiertas

de los colchones y el lavado de las sábanas con agua caliente reducen significativamente los síntomas en esta enfermedad.²⁷ En otro estudio de niños con asma desencadenada por alergenos específicos, se encontró que la reducción de las sibilancias fue proporcional a la reducción de los alergenos.²⁸ En ese estudio los síntomas de RA no fueron asesorados, pero la evidencia orienta a que las medidas de control medioambiental pueden controlar los síntomas de enfermedad alérgica. Desde el punto de vista farmacológico se sabe que existen numerosos medicamentos actualmente aprobados para el tratamiento de la rinitis estacional (RAE) y la perenne (RAP).

Desde el punto de vista farmacológico, los antihistamínicos y los esteroides nasales representan los fármacos principales actualmente aprobados para el tratamiento de la RAE y la RAP. Adicionalmente los descongestionantes, los modificadores de leucotrienos, los estabilizadores de los mastocitos, los anticolinérgicos nasales y las gotas oftálmicas redondean el arsenal de tratamiento.

Sin duda alguna los antihistamínicos y los esteroides nasales representan la piedra angular para el tratamiento de la RA. Los antihistamínicos ya sea por vía oral o nasal se consideran los más efectivos para el tratamiento de las fases tempranas de la respuesta alérgica, mientras que los esteroides nasales son los más efectivos para el tratamiento de la fase tardía de la respuesta alérgica y superiores para el tratamiento de la congestión nasal, aunque actúan en todos los síntomas de la RA. Cuando se evalúan estas dos diferentes clases de medicamentos, es razonable considerar utilizar cualquiera como terapia de primera línea, sin embargo los esteroides nasales se sabe que reducen el total de puntajes en los sistemas de evaluación de síntomas de la RA el doble de los antihistamínicos. Los esteroides nasales no son sólo efectivos sino seguros con muy relativamente pocos efectos sistémicos, debiendo observarse sin embargo que el potencial para efectos sistémicos se incrementa precisamente entre la población pediátrica, especialmente con altas dosis o uso prolongado.²⁹ De esta forma cuando se esté por seleccionar un esteroide nasal, el médico deberá tener en cuenta factores como la presentación, sabor, olor y forma de administración.³⁰

En 1980 se desarrolló un nuevo glucocorticoide no halogenado, con acción tópica muy importante, denominado budesonida. Esta sustancia mínimamente hidrosoluble y rápidamente biotransformable a nivel hepático, demostró en los primeros estudios realizados, poseer un efecto vasoconstrictor 2 a 3 veces más potente al compararse con el dipropionato de beclometasona y con mínimos efectos sistémicos.³¹

En 1981 se publicó uno de los primeros ensayos clínicos controlados con placebo, realizados en niños y adultos (12 a 47 años), con la finalidad de evaluar su eficacia y seguridad para el tratamiento de la fiebre de heno. Con tal finalidad se aleatorizaron 14 pacientes a recibir budesonida a dosis de 50 µg cada 12 horas en cada fosa nasal y 15 pacientes a recibir placebo durante un periodo de tres semanas. Al término de las tres semanas el puntaje promedio en todos los síntomas nasales fue significativamente inferior en el grupo que recibió la budesonida en comparación con el grupo placebo (bloqueo nasal diferencia en puntaje de -0.8 vs -0.38; descarga nasal -0.71 vs -0.52 y -0.41 vs -0.35), reportándose nueve efectos adversos en cada uno de los grupos.³¹

Dos años después, en 1983 se efectuó el primer ensayo clínico controlado sobre la eficacia y seguridad de la budesonida en niños, incluyéndose al estudio niños con asma y rinitis perenne.³²

En 1984, Jorn M. Henriksen y colaboradores efectuaron un ensayo clínico en niños de 7 a 15 años, comparando la eficacia de la budesonida vs placebo sobre la mejoría del flujo respiratorio pico, puntaje de síntomas nasales, eosinofilia nasal, y cambios en la resistencia de la vía aérea nasal, entre otros, demostrándose que la budesonida redujo significativamente la obstrucción nasal, la secreción nasal, la eosinofilia y la resistencia al flujo de la vía nasal, observándose una cantidad de eventos adversos significativamente inferiores en el grupo tratado con budesonida.³³

De ahí en adelante se han desarrollado al menos 23 ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de la budesonida en menores de 18 años con asma, rinitis alérgica o ambas.³⁴⁻⁵⁶

Así en 1990 James H. Day y cols., efectuaron un ensayo clínico controlado, doble ciego (ECCDC) en 51 niños de 6 a 18 años con rinitis alérgica perenne, comparando la eficacia de budesonida 200 µg cada 12 h vs placebo, observando una reducción significativa de los síntomas nasales con un porcentaje de eventos adversos similares a los observados en el grupo placebo.³⁵

En 1994 William Fisher efectuó un ECCDC en 56 niños de 12 años en promedio, 30 de los cuales recibieron budesonida en dosis de 400 µg al día dividida en dos dosis, durante tres semanas, observándose una reducción significativa al compararla con placebo en cuanto a los síntomas de obstrucción nasal, prurito nasal y estornudos.⁴¹

En 2002, Wytske J. Fokkens y cols., desarrollaron de igual forma, un ECCDC en 202 niños de 6 a 16 años, asignando 100 a recibir budesonida en dosis de 128 µg al día y 100 a recibir placebo, identificando cambios significativos en el flujo inspiratorio

pico nasal (PNIF), el puntaje de síntomas nasales, la eficacia global del tratamiento y en la calidad de vida medida a través del cuestionario de calidad de vida de pacientes con rinoconjuntivitis (PRQLQ).⁴⁹

Considerando toda la evidencia desarrollada hasta el 2005, en 2006 Kevin Murphy y colaboradores efectúan un ECCDC con la finalidad de evaluar la seguridad de la administración de budesonida en relación con el impacto en la velocidad de crecimiento, sin encontrar diferencias significativas al compararlo con el crecimiento de los niños sometidos a recibir placebo.⁵⁶

El objetivo del presente estudio fue efectuar una evaluación exhaustiva y sistematizada de la evidencia con la finalidad de establecer recomendaciones sobre la eficacia y seguridad de la budesonida inhalada para el tratamiento de la rinitis alérgica en menores de 18 años.

METODOLOGÍA DEL DISEÑO

Estudios incluidos y sus características

Se incluyeron en el estudio sólo ensayos clínicos controlados, definidos como aquellos ensayos en los cuales los sujetos fueron asignados en forma prospectiva a una de dos o más intervenciones mediante asignación aleatoria, excluyéndose los diseños quasialeatorizados, independientemente del tipo de cegamiento. El tipo de cegamiento descrito (doble, simple o abierto), permitió entre otros elementos, evaluar la calidad de las publicaciones.

En relación con el tipo de pacientes, se decidió incluir en la revisión, publicaciones efectuadas en menores de 18 años, con rinitis alérgica (estacional o perenne) y que hubieran recibido al menos en una de las ramas de tratamiento budesonida por vía nasal, comparado con placebo o algún otro antihistamínico.

Se incluyeron sólo aquellos artículos que permitieran definir en forma clara la dosis de budesonida que recibió cada paciente, la frecuencia, vía de administración y el tiempo de duración del tratamiento.

Variables de desenlace primario

Se consideraron como variables de desenlace el porcentaje de pacientes que recibieron una mejoría total o casi total de la sintomatología nasal, la reducción en el puntaje de síntomas nasales, la mejoría en el puntaje de la escala de calidad de vida (Pediatric Rhinocconjunctivitis Quality of Life Questionnaire o PRQLQ) y la mejoría observada en el flujo pico a nivel nasal (PNIF), así como el cambio en el porcentaje de eosinófilos en moco nasal. Desde el punto de

vista de seguridad se analizaron el porcentaje de eventos adversos observados en cada uno de los grupos de tratamiento, el potencial impacto en la ganancia de talla (cm) así como los valores de cortisol urinario ajustados por niveles de creatinina (cortisol urinario/creatinina).

Estrategias de búsqueda

Se utilizó la estrategia de búsqueda altamente sensible para la identificación de ensayos clínicos controlados descrita por Karen A. Robinson y Kay Dickersin en 2002⁵⁷ (*Cuadro I*), adicionando a dicha estrategia las palabras clave (Budesonide OR budesonide) AND (Perennial allergic rhinitis OR Ragweed allergic rhinitis OR Allergic rhinitis OR Seasonal Allergic), limitando la estrategia de búsqueda en menores de 18 años, sin límites por lenguaje.

Se efectuó revisión de las bases de datos PubMed (1966 al 30 de agosto de 2008); Embase (1988 al 30 de agosto de 2008), LILACS (1990 a 30 de agosto de 2008), ARTEMISA (Revisión de la 14ava. Edición diciembre de 2005), Cochrane controlled trials register, Bandolier y DARE. Se estableció comunicación vía correo electrónico con los principales autores de esta línea de investigación con la posibilidad de identificar posibles fuentes de literatura gris.

Obtención de la información, síntesis y análisis

Utilizamos los métodos estandarizados descritos por la Colaboración Cochrane Iberoamérica para preparar el protocolo, aplicar los criterios de inclusión, evaluar la calidad de las publicaciones y extraer la información. Se efectuó evaluación de la calidad de las publicaciones a través del sistema de puntuación descrito por Jadad de acuerdo a lo adecuado de la asignación de la maniobra así como utilizando los estatutos CONSORT.^{58,59} Dos de los autores en forma ciega e independiente (PGC, CJG) trajeron la información relevante en formatos diseñados *a priori* para tal objetivo. Cualquier desacuerdo se resolvió a través de la discusión y análisis de la información.

Cuadro I. Estrategia sensible de búsqueda para ensayos clínicos.

Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR follow up studies[mh] OR comparative study[mh] OR prospective studies[mh]

Se efectuó el cálculo de razón de riesgos (RR) en el caso de desenlaces binarios y diferencia de promedios ponderada (WMD) en el caso de desenlaces continuos. Combinamos los resultados de los estudios utilizando un modelo de efectos aleatorios basado en el promedio ponderado de los resultados con pesos proporcionales al inverso de la varianza. Para todos los estimados se efectuó cálculo del intervalo de confianza al 95% (IC95%). Se efectuó en todos los casos prueba de heterogeneidad utilizando prueba de Chi cuadrada de Pearson, con un valor de $p < 0.05$ como sinónimo de significancia. En caso de considerarlo necesario, se evaluó el papel de potenciales confusores o modificadores de efecto a través del modelo de regresión del metaanálisis. En el caso de sospechar sesgo de publicación se estableció gráfico de funnel (funnel plot). Finalmente se efectuó análisis de sensibilidad para evaluar lo adecuado de la asignación de la maniobra (allocation concealment).

RESULTADOS

Descripción y calidad de los estudios

Nuestra estrategia de búsqueda inicial generó un total de 48 publicaciones sobre budesonida, referidas como ensayos clínicos en menores de 18 años, excluyéndose en el primer análisis 10 de ellos, ya que al efectuar la revisión de contenidos no se trataba de estudios que evaluaran realmente la eficacia o la seguridad de budesonida, sino más bien se trataba de revisiones narrativas o reporte de estudios observacionales. Al analizar las 37 publicaciones restantes, 21 fueron desarrolladas en pacientes asmáticos por lo que fueron igualmente excluidas. Por último de las 16 publicaciones restantes, cuatro incluían pacientes menores de 18 años y adultos, quedando para análisis un total de 12 publicaciones, cuyas características se describen en los *cuadros II y III*.³⁴⁻⁵⁶

Síntesis cuantitativa de los resultados

El análisis de las publicaciones seleccionadas por su calidad metodológica permitió identificar un efecto positivo a favor de budesonida en menores de 18 años con rinitis alérgica en relación con la mejoría total o casi total de la sintomatología nasal [RR 1.66 (IC95% 1.33 a 2.07), $p < 0.0001$], la reducción en el puntaje de síntomas nasales [WMD -0.67 (IC95% -0.69 a -0.66), $p < 0.0001$], la mejoría en el puntaje de la escala de calidad de vida o PRQLQ [WMD 0.16 (IC95% 0.14 a 0.18), $p < 0.01$], y la mejoría observada en el flujo pico a nivel nasal (PNIF) [WMD 21.4 (IC95% 19.6 a 23.2), $p < 0.0001$]. En relación con el

Cuadro I. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis.

Autor	Año	Edad pacientes	Dosis de la budesonida	Tipo de control	n grupo budesonida	n grupo control	Crecimiento anual (cm) (x d.s.) budesonida control	Cortisol urinario/Or (x d.s.) budesonida control
Kevin Murphy	2006	4-8	64 µg	Placebo	110	58	5.9 0.11 6.2 0.16	-0.001 0.016 -0.005 0.014
Kenneth Kim	2004	2-5	64 µg	Placebo	36	33	NE	NE
Wytse Fokkens	2002	6-16	128 µg	Placebo	100	102	NE	NE
Agerloft	1999	7-12	200 µg	Placebo	22	22	0.73 0.61 0.06 0.07	NE NE NE NE
W. Pedersen	1998	8-15	400 µg	Placebo	24	24	NE	NE
William Fisher	1994	6-15	400 µg	Cromoglicato disódico	30	26	NE	NE
Wolthers-1	1994	7-15	200 µg	Placebo	14	10	1.87 1.45 0.12 0.13	NE NE NE NE
Wolthers-2	1994	7-15	400 µg	Placebo	13	10	2.08 1.45 0.16 0.13	NE NE NE NE
Agertoft-1	1993	4-16	200 µg	Placebo	27	29	NE	NE
Agertoft-2	1993	4-16	400 µg	Placebo	27	29	NE	NE
Ole Wolthers	1993	8-15	200 µg	Terfenadina	11	12	2.26 2.5 0.22 0.18	NE NE NE NE
Ole Wolthers	1992	8-15	200 µg	Placebo	24	27	NE	NE
James Day	1990	7-18	200 µg	Placebo	26	25	NE	NE
Jorn Henriksen	1984	8-15	400 µg	Placebo	17	19	NE	NE

Cuadro II. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis.

Autor	Año	No. de eventos adversos (%)		Control de la sintomatología (%)		Cambio en el puntaje nasal (x d.s.)		Cambio en la escala de Q. de la vida (PRQLQ) (x d.s.)	
		Budesonida	Control	Budesonida	Control	Budesonida	Control	Budesonida	Control
Kevin Murphy	2006	NE	NE	60	48	NE	NE	.38 .12	.21 .09
Kenneth Kim	2004	64	42	50	36	-0.95 1.9	-0.37 1.4	NE	NE
Wytse Fokkens	2002	NE	NE	NE	NE	-2.79 1.1	-1.52 1.2	.52 .11	.36 .07
Agerloft	1999	NE	NE	NE	NE	-0.62 .06	-0.10 .02	NE	NE
W. Pedersen	1998	NE	NE	NE	NE	-0.79 .09	-0.10 .02	NE	NE
William Fisher	1994	40	27	63	19	-2.67 .62	-1.63 1.2	NE	NE
Wolthers-1	1994	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Wolthers-2	1994	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Agertoft-1	1993	15	7	33	14	NE	NE	NE	NE
Agertoft-2	1993	4	7	41	14	NE	NE	NE	NE
Ole Wolthers	1993	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Ole Wolthers	1992	NE	NE	58	26	-1.86 .14	-0.93 .08	NE	NE
James Day	1990	65	72	42	16	NE	NE	NE	NE
Jorn Henriksen	1984	8	83	NE	NE	NE	NE	NE	NE

cambio en el porcentaje de eosinófilos en moco nasal, sólo logramos identificar una sola publicación de calidad (Fokkens, 2002), en la que se evaluó el cambio en el porcentaje de eosinófilos en moco nasal, a favor del grupo de pacientes tratados con budesonida (-11.5 2.5% vs -1.5 0.9, $p < 0.01$).⁴⁹

Desde el punto de vista de seguridad no se observaron diferencias significativas en relación con el porcentaje de eventos adversos observados en cada uno de los grupos [RR 1.05 (IC95% 0.8 a 1.3), $p = NS$]. De igual forma la ganancia de talla (cm) fue similar entre los grupos [WMD -0.02 (IC95% -0.05 a 0.01), $p = NS$]. En relación con los niveles de corti-

sol urinario sólo se identificó un artículo de calidad en el que no se observaron diferencias significativas entre los grupos (-0.001 0.016 vs -0.005 0.014, $p = NS$)⁵⁶ (Figuras 1 a 6).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La rinitis alérgica es una enfermedad benigna que sin embargo se asocia a un deterioro importante en la calidad de vida. Para el tratamiento de los síntomas alérgicos existen como alternativas farmacológicas los antihistamínicos y los glucocorticoïdes tópicos. La budesonida es un glucocorticoide de alta

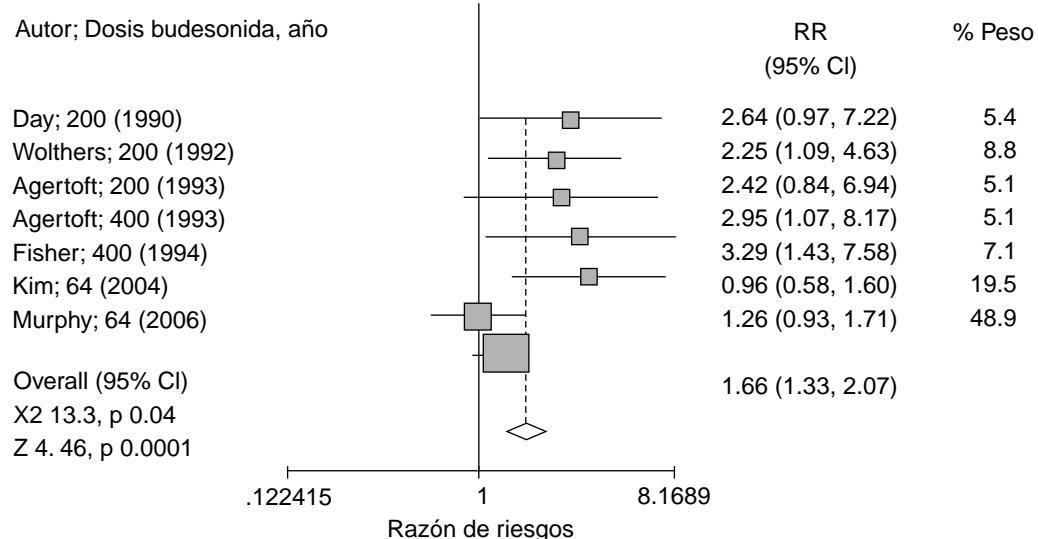


Figura 1. Control global de la sintomatología.

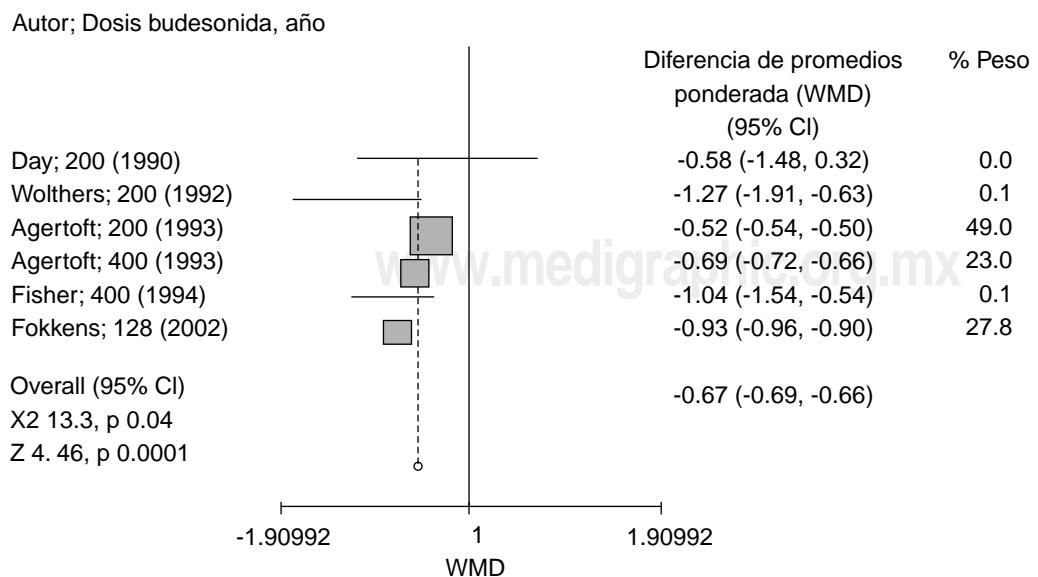


Figura 2. Reducción del puntaje nasal.

potencia al cual se le han descrito muy pocos efectos sistémicos a dosis terapéuticas.⁶⁰⁻⁶² En pacientes con uso crónico de este tipo de medicamentos la evaluación adecuada de la eficacia y la seguridad es de gran importancia, debido a que este tipo de pacientes frecuentemente requieren tratamientos continuos o repetitivos por períodos extensos. De esta forma la mayoría de los efectos adversos de la budesonida nasal que se han identificado a lo largo de las diferentes publicaciones son menores y por lo general transitorios. El análisis exhaustivo de la evidencia, efectuado en esta revisión sistemática, confirma la ausencia de eventos adversos significativos, así como el impacto no significativo en el

crecimiento pondoestatural y en la función endocrinológica del paciente, lo cual la convierte en una alternativa segura para el tratamiento de este tipo de pacientes.

Desde el punto de vista de su eficacia, desde 1981, periodo en el cual se desarrollaron los primeros ensayos clínicos controlados, se ha demostrado la eficacia de la budesonida para el control de los síntomas en el paciente con rinitis alérgica particularmente en cuanto al bloqueo nasal, secreción nasal y episodios de estornudos. Los poco más de doce ensayos clínicos con adecuada calidad metodológica, realizados en menores de 18 años han identificado en forma consistente y en mayor o me-

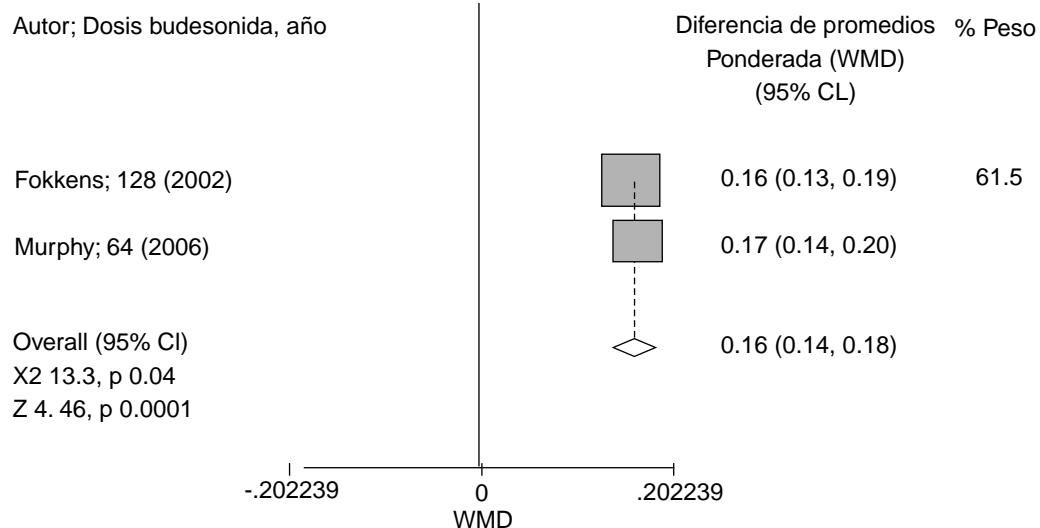


Figura 3. Mejoría de la calidad de vida (PRQLQ).

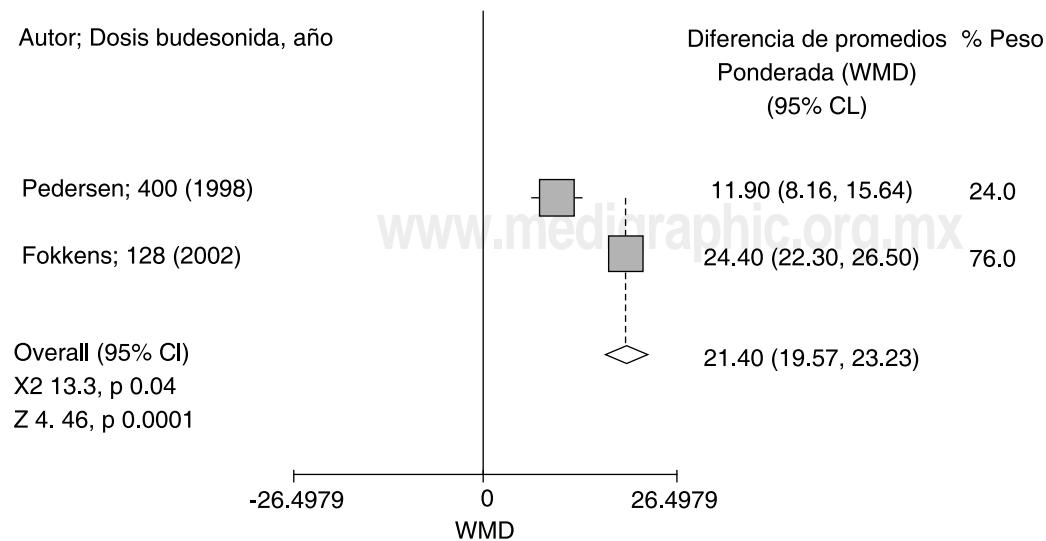


Figura 4. Mejoría del flujo nasal (PNIF).

nor grado los efectos previamente señalados, así como una mejoría en la calidad de vida, una reducción en el porcentaje de eosinófilos en el moco nasal, así como una mejoría significativa en el flujo de aire. En forma paralela a los efectos demostrados en pacientes adultos, así como a los efectos demostrados en menores de 18 años con rinitis y asma, permiten considerarlo en el manejo integral de este tipo de pacientes. Al efectuar el análisis de la evidencia en relación con el impacto de la budesonida sobre el control de la sintomatología presente en este tipo de pacientes, se observa cómo en la mayoría se reporta un control total o casi total de la sintomatología, lo que se evidencia en la reducción clínica y estadísticamente significativa de los puntajes

utilizados para evaluar la sintomatología nasal (bloqueo nasal, rinorrea o episodios de estornudos). De igual forma y con un nivel similar en cuanto a la calidad de la evidencia, los diferentes ensayos clínicos controlados identificados, nos permiten establecer un impacto significativo en cuanto a la mejora en la calidad de vida (PRQLQ) y en el flujo nasal de aire.

De esta forma las evidencias previamente analizadas nos permiten recomendar a budesonida como una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de menor de 18 años con rinitis alérgica al controlar casi en forma total en la mayoría de los pacientes los síntomas presentes, reducir los puntajes de las escalas de evaluación de los síntomas nasales, mejorar la calidad de vida, así como el flujo nasal de

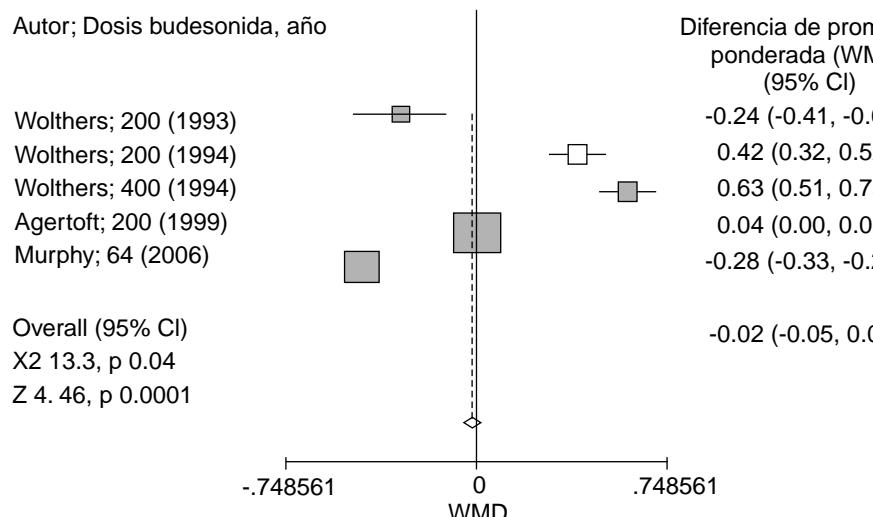


Figura 5. Ganancia de talla (cm).

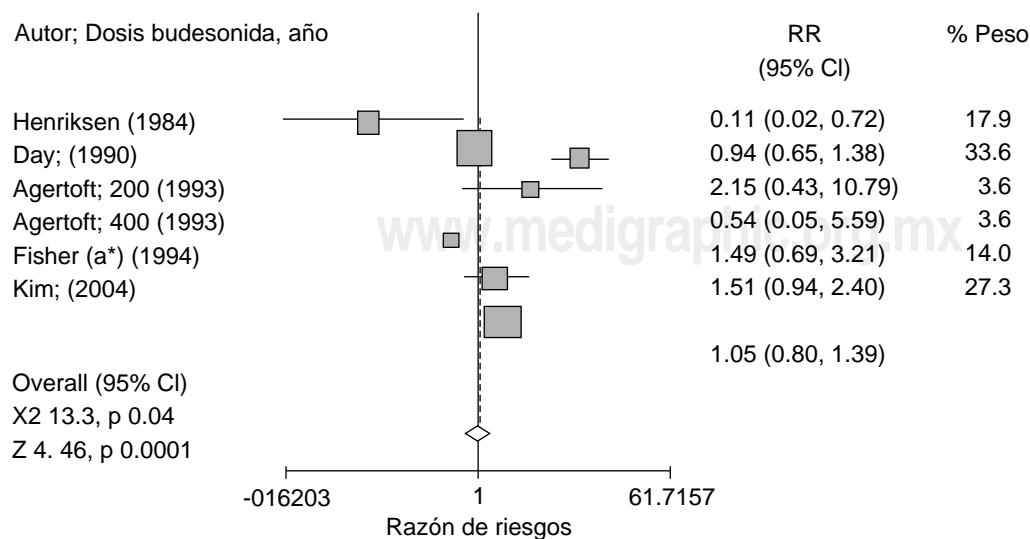


Figura 6. Eventos adversos reportados.

aire, sin producir eventos adversos en forma significativa y producir efectos deletéreo en el crecimiento pondoestatural de los pacientes ni en la función endocrinológica, evaluada a través de los niveles urinarios de cortisol corregido (cortisol urinario/creatinina).

BIBLIOGRAFÍA

1. Collins JG. *Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992.* U.S. Department of Health and Human Services Publication 97-1522, National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD, 1-89, 1997.
2. Strachan D, Sibbald B, Weiland S et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 161-176.
3. Barney NP, Graziano FM. Allergic and immunologic diseases of the eye. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW et al. *Middleton's Allergy: Principles and Practice 6th ed.* (Eds). Philadelphia, PA: Mosby, 2003: 1599-1618.
4. Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 3-9.
5. Blaiss MS. Allergic rhinoconjunctivitis: Burden of disease. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 393-397.
6. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP et al. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 478-518.
7. Fireman P. Therapeutic approaches to allergic rhinitis: Treating the child. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S616-S621.
8. Blaiss MS. Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: A consensus report. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1937-1952.
9. Meltzer EO. Antihistamine and decongestant-induced performance decrements. *J Occup Med* 1990; 32: 327-334.
10. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(Suppl 1): S45-S53.
11. Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: Development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 413-423.
12. Schoenwetter WF. Allergic rhinitis: Epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 1-6.
13. Settipane RA. Complications of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20: 209-213.
14. Huang SW. The risk of sinusitis in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 85-88.
15. Brawley A, Silverman B, Kearney S et al. Allergic rhinitis in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 663-667.
16. Nimmagadda SR, Evans R. Allergy: Etiology and epidemiology. *Pediatr Rev* 1999; 20: 111-115.
17. Kulig M, Klettke U, Wahn V et al. Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 832-839.
18. Baena-Cagnani C, Finn A, Potter P et al. Pollen aeroallergen sensitization in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: A681.
19. Pérez MJ. Consenso Mexicano de Actualización en Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma. *Alergia México* 2003; 50 (Suplemento 1).
20. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA Workshop Group, World Health Organization. Allergic Rhinitis and his Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(Suppl): S147-334.
21. Drunen C, Meltzer EO, Bachert C, Bousquet J, Fokkens WJ. Nasal allergies and beyond: efficacy and safety of mometasone furoate. *Allergy* 2005; (Suppl. 80): 60-7.
22. Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003; 58: 1235-43.
23. Downie SR, Andersson M, Rimmer J et al. Association between nasal and bronchial symptoms in subjects with persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2004; 59: 320-6.
24. Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, Bousquet J. Validation of the classification of ARIA. *Allergy* 2003; 58: 672-5.
25. Kaplan AP, Cauwenberge PV. Rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica. GLORIA (Global Resources in Allergy). *WAO* 2000; 55: 116-34.
26. Naclerio RM. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 1991; 325: 860-6; Hansen J, Klimek L, Mosges R, Hormann K. Mediators of inflammation in the early and late phase of allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 159-63.
27. Sheikh A, Hurwitz B. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD001563.
28. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS et al. Results of a homebased environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1068-1080.
29. Blaiss MS. Safety considerations of intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 145-152.
30. Blaiss MS, Benninger MS, Fromer L et al. Expanding choices in intranasal steroid therapy: Summary of a roundtable meeting. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 254-264.
31. Warland A, Moller P, Lindqvist N. A double-blind clinical comparison between budesonide and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1981; 36: 425-428.
32. Wenzel A, Henriksen J, Melsen B. Nasal respiratory resistance and head posture: effect of intranasal corticosteroid (Budesonide) in children with asthma and perennial rhinitis. *Am J Orthod* 1983; 84(5): 422-6.
33. Henriksen JM, Wenzel A. Effect of an intranasally administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing, and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130(6): 1014-8.
34. Van Bever HP, Schuddinck L, Wojciechowski M, Stevens WJ. Aerosolized budesonide in asthmatic infants: A double blind study. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9(3): 177-80.
35. Day JH, Andersson CB, Briscoe MP. Efficacy and safety of intranasal budesonide in the treatment of perennial rhinitis in adults and children. *Ann Allergy* 1990; 64(5): 445-5.
36. Ross JR, Mohan G, Andersson B, Taylor MD, Richardson PD. Budesonide once-daily in seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 1991; 12(8): 507-15.
37. Bhatia M, Campbell LM, Ross JR, Taylor MD, Peers EM, Richardson PD. Intranasal budesonide once daily in seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 1991; 12(5): 287-9.
38. Wolthers OD, Jørgensen BA, Pedersen S. A double-blind, placebo-controlled study of the effect of intranasal budesonide in the treatment of children with seasonal rhinitis. *Acta Paediatr* 1992; 81(11): 902.
39. Agertoft L, Wolthers OD, Fuglsang G, Pedersen S. Nasal powder administration of budesonide for seasonal rhinitis in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4(3): 1.
40. Wolthers OD, Pedersen S. Knemometric assessment of systemic activity of once daily intranasal dry-powder budesonide in children. *Allergy* 1994; 49(2): 96-9.

41. Fisher WG. Comparison of budesonide and disodium cromoglycate for the treatment of seasonal allergic rhinitis in children. *Ann Allergy* 1994; 73(6): 515-20.
42. Day J, Alexander M, Drouin M, Frankish C, Mazza J, Moote W, Patel P, Ramsdale H, Yang W. Budesonide aqueous nasal spray and pressurized metered dose inhaler in the treatment of adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1997; 11(1): 77-8.
43. Skrobisz W, Hofman T. The evaluation of Rhinocort in patients with allergic rhinitis by rhinomanometry. *Otolaryngol Pol* 1997; 51(4): 384-388.
44. Pedersen W, Hjuler I, Bisgaard H, Mygind N. Nasal inhalation of budesonide from a spacer in children with perennial rhinitis and asthma. *Allergy* 1998; 53(4): 383-7.
45. Meltzer EO. Clinical and antiinflammatory effects of intranasal budesonide aqueous pump spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81(2): 128-3.
46. Creticos P, Fireman P, Settipane G, Bernstein D, Casale T, Schwartz H. Intranasal budesonide aqueous pump spray (Rhinocort Aqua) for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Rhinocort Aqua Study Group. Allergy Asthma Proc* 1998; 19(5): 285-9.
47. Agertoft L, Pedersen S. Short-term lower leg growth rate in children with rhinitis treated with intranasal mometasone furoate and budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(5): 948-5.
48. Kivilahti E, Baker RC, Price MJ. Comparison of once daily fluticasone propionate aqueous nasal spray with once daily budesonide reservoir powder device in patients with perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(6): 855-63.
49. Fokkens WJ, Cserháti E, dos Santos JM, Praca F, van Zanten M, Schade A, Simon G. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(3): 279-8.
50. Möller C, Ahlström H, Henricson KA, Malmqvist LA, Åkerlund A, Hildebrand H. Safety of nasal budesonide in the long-term treatment of children with perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(6): 816-2.
51. Mansfield LE, Diaz G, Posey CR, Flores-Neder J. Sleep disordered breathing and daytime quality of life in children with allergic rhinitis during treatment with intranasal budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92(2): 240.
52. Kim KT, Rabinovitch N, Uryniak T, Simpson B, O'Dowd L, Casty F. Effect of budesonide aqueous nasal spray on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(1): 61-64.
53. Sheffer AL, Silverman M, Woolcock AJ, Díaz PV, Lindberg B, Lindmark B. Long-term safety of once-daily budesonide in patients with early-onset mild persistent asthma: results of the Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy in Early Asthma (START) study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(1): 48-5.
54. Bellodi S, Tosca MA, Pulvirenti G, Petecchia L, Serpero L, Silvestri M, Sabatini F, Battistini E, Rossi GA. Activity of budesonide on nasal neutrophilic inflammation and obstruction in children with recurrent upper airway infections. A preliminary investigation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70(3): 445-52.
55. Silverman M, Sheffer AL, Díaz PV, Lindberg B. Safety and tolerability of inhaled budesonide in children in the steroid treatment as regular therapy in early asthma (START) trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17(Suppl 17): 14-2.
56. Murphy K, Uryniak T, Simpson B, O'Dowd L. Growth velocity in children with perennial allergic rhinitis treated with budesonide aqueous nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96(5): 723-3.
57. Robinson KA. Development of a high sensible search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Clin Epidemiol* 2002; 31: 150-153.
58. Moher D, Jadad AR, Tugwell P. Assessing the quality of randomized controlled trials. Current issues and future direction. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12(2): 195-2.
59. Moher Msc, Schulz KF, Altman DMBA. The CONSORT Statement: Revised recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel Group Randomized Trials. *Ann Intern Med* 2001; 134: 657-662.
60. Brattsand R, Thalen A, Roempke K et al. Development of a new glucocorticosteroid with a very high ratio between topical and systemic activities. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 62-73.
61. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 1624-9.
62. Stempel A, Thomas M. Treatment of allergic rhinitis: an evidence based evaluation of nasal corticosteroids versus non-sedating antihistamines. *Am J Managed Care* 1999; 4: 89-96.

Dirección para correspondencia:
 Dr. Gerardo T. López Pérez
 Dpto. de Educación Médica Contínua
 Insurgentes Sur 3700-C,
 Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, D.F.
 04530.