



# Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la rinitis alérgica

Julio de 2022

Posicionamiento terapéutico No 2 de 2022  
(Resumen Ejecutivo)



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

*Evidencia que promueve Confianza*



La salud  
es de todos

Minsalud



## Posicionamiento terapéutico No 2 de 2022 (Resumen Ejecutivo)

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social- MinSalud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – MinCiencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Grupo desarrollador**

#### **Dirección técnica**

Alzate Ángel Juan Carlos. Médico y cirujano. Magíster en Ciencias Clínicas. Estudiante Doctorado en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS.

Ávila Ibáñez Diego Fernando. Economista. Especialista en Estadística. MSc en Economía (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS.

Orozco Estrada Luis Esteban. Economista. MSc en Economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS.

Segura Sandino Diana Marcela. Química Farmacéutica, Especialista en Economía y Gestión de la Salud, MSc (c) en Farmacología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS.

Sierra Matamoros Fabio Alexander. Psicólogo. MSc en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS.

Vargas González Juan Camilo. Médico y cirujano, Especialista en Neurología Clínica, subespecialista en enfermedad vascular cerebral, Máster en Epidemiología Clínica, estudiante de PhD en Epidemiología y Bioestadística. Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS.

#### **Expertos en evaluación de efectividad y seguridad**

Alzate Ángel Juan Carlos. Médico y cirujano. Magíster en Ciencias Clínicas. Estudiante Doctorado en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Amaya Ruiz Emerson Daniel. Médico. Especialista en Alergología Clínica, MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Díaz Báez David. Odontólogo. MSc en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS

Mena Muñoz Jorge Humberto. Médico. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Montalvo Arce Carlos Andrés. Médico. Especialista en Epidemiología. MSc en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

### **Expertos en evaluación económica**

Gaona Ana. Ingeniera Química. Economista (c) y Especialista en Analítica (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Jaramillo Paola. Economista. MSc en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Osorio Cuevas Diana Isabel. Economista, MSc en Economía de la Salud (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **Expertos en las tecnologías en salud**

Nova Manosalva Mónica Alexandra. Química Farmacéutica. MSc en Farmacología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **Profesionales clínicos**

Morales Cárdenas Édison. Médico. Especialista en Alergología Clínica. Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología.

### **Profesionales clínicos participantes en los paneles**

Chapman Ariza Edgardo Antonio Médico. Especialista en Alergología Clínica. Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología.

Londoño Hernández Julián Esteban Médico. Especialista en Alergología Clínica. Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología.

Muñoz Ávila María Angélica Médico. Especialista en Alergología Clínica. Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología.

Sánchez Caraballo Jorge Mario Médico. Especialista en Alergología Clínica. Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología.

Sus Carrizosa Sara Elizabeth Médico. Especialista en Alergología Clínica. Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología.

### **Revisores pares IETS**

Ordóñez Aristizábal Angélica. Economista. MSc en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Rivera Daniela. Economista. Especialista en Analítica (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Silva Carrillo Geny Carolina. Química Farmacéutica. MSc en Salud Pública (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

## **Revisores pares DRBCTAS**

Boude Figueredo Liliana Isabel. Médico Cirujano, Especialista en Gerencia Hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Gutiérrez Álvarez Olinda. Médica y Cirujana General, Máster en Dirección y Gestión de los Sistemas de la Seguridad social, Especialista en Economía y Gestión de la salud; Especialista en Sistemas de Garantía de calidad y Auditoria de servicios de salud. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Montaña Chaparro William Ferney. Médico Cirujano, Especialista en Epidemiología Clínica, MSc en Bioestadística. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Morán Cortina Gustavo Adolfo. Químico farmacéutico, Especialista en Gerencia de Gobierno y Gestión Pública. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Tocaruncho Ariza Luis Hernando. Químico farmacéutico, MSc en Economía de la Salud y Farmacoeconomía. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

## **Entidad que solicita la evaluación**

Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS).

## **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 1195 de 2021.

## **Conflictos de interés**

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este posicionamiento terapéutico.

## **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

## **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su

modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Citación**

Alzate JC, Amaya ED, Díaz-Báez D, Gaona A, Jaramillo P, Mena JH, Montalvo A, Osorio DI, Nova M. Informe técnico del posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de rinitis alérgica. Bogotá D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2022.

### **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Bogotá, D.C., Colombia.

[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)

contacto@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social - MinSalud, 2022.

**Tabla de contenido**

<b>Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de Rinitis alérgica.....</b>	<b>16</b>
<b>1 Introducción .....</b>	<b>16</b>
<b>2 Generalidades de la condición de salud .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1 Definición.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2 Epidemiología y carga de la enfermedad .....</b>	<b>18</b>
2.2.1 Incidencia y prevalencia .....	18
2.2.2 Carga de enfermedad.....	19
<b>2.3 Diagnóstico.....</b>	<b>20</b>
2.3.1 Clasificación .....	24
2.3.1.1 Rinitis alérgica estacional vs perenne .....	24
2.3.1.2 Rinitis alérgica intermitente vs persistente .....	24
2.3.1.3 Clasificación según Gravedad de la rinitis alérgica .....	25
<b>2.4 Historia natural, factores de riesgo y pronóstico.....</b>	<b>25</b>
<b>2.5 Tratamiento.....</b>	<b>28</b>
<b>2.6 Referencias.....</b>	<b>30</b>
<b>3 Alcance y objetivos.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1 Alcance .....</b>	<b>35</b>
<b>3.2 Objetivo.....</b>	<b>35</b>
<b>3.3 Pregunta de investigación final concertada con todos los actores.....</b>	<b>36</b>
3.3.1 Pregunta para la evaluación de efectividad y seguridad .....	36
3.3.2 Pregunta para la evaluación económica .....	39
<b>3.4 Criterios de exclusión para el posicionamiento.....</b>	<b>40</b>
3.4.1 Población no incluida.....	40
3.4.2 Intervenciones no incluidas .....	40
3.4.3 Desenlaces no incluidos .....	40
<b>3.5 Referencias.....</b>	<b>41</b>
<b>4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología .....</b>	<b>42</b>
<b>4.1 Metodología .....</b>	<b>42</b>
4.1.1 Búsqueda de información .....	42
4.1.1.1 Criterios de elegibilidad.....	42
4.1.1.2 Fuentes de información .....	43
<b>4.2 Resultados.....</b>	<b>44</b>

4.2.1	Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.....	44
4.2.2	Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios .....	44
4.2.3	Síntesis de evidencia de efectividad .....	45
<b>4.3</b>	<b>Referencias.....</b>	<b>48</b>
<b>5</b>	<b>Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico .....</b>	<b>58</b>
<b>5.1</b>	<b>Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico .....</b>	<b>58</b>
<b>5.2</b>	<b>Mecanismo de acción .....</b>	<b>58</b>
5.2.1	Corticosteroides nasales .....	58
5.2.2	Antihistamínicos orales.....	58
5.2.3	Antihistamínicos nasales .....	58
5.2.4	Antagonistas de los receptores de leucotrienos.....	59
5.2.5	Estabilizadores de mastocitos .....	59
5.2.6	Anticolinérgicos nasales .....	59
<b>5.3</b>	<b>Esquemas de dosificación.....</b>	<b>59</b>
<b>5.4</b>	<b>Referencias.....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>Evaluación económica.....</b>	<b>66</b>
	Referencias .....	74
<b>7</b>	<b>Valoración del posicionamiento terapéutico .....</b>	<b>78</b>
<b>7.1</b>	<b>Metodología.....</b>	<b>78</b>
7.1.1	Desarrollo y conducción del panel de posicionamiento terapéutico .....	78
7.1.2	Votación .....	78
<b>7.2</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>81</b>
<b>7.3</b>	<b>Recomendación de posicionamiento terapéutico.....</b>	<b>83</b>
<b>7.4</b>	<b>Limitaciones .....</b>	<b>86</b>
<b>7.5</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>86</b>
<b>7.6</b>	<b>Consideraciones adicionales .....</b>	<b>87</b>
<b>7.7</b>	<b>Referencias.....</b>	<b>87</b>

### Listado de tablas

Tabla 1. Número de usuarios prescritos para el tratamiento de rinitis alérgica según cubos de información SISPRO del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia durante 2017 – 2021 (58 - 59).....	30
---	----



Tabla 2. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con rinitis alérgica (Población pediátrica de 2 a 5 años) .....	36
Tabla 3. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con rinitis alérgica (Población pediátrica de 6 a 11 años) .....	37
Tabla 4. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con rinitis alérgica (Población adolescente y adulta) .....	38
Tabla 5. Tabla resumen de evidencia encontrada para cada uno de los subgrupos de cada una de las intervenciones. ....	46
Tabla 6 Esquemas de dosificación en el tratamiento de rinitis alérgica .....	59
Tabla 7. Costo del tratamiento farmacológico anual de pacientes con RA intermitente.....	66
Tabla 8. Costo del tratamiento farmacológico anual de pacientes con RA persistente .....	68
Tabla 9. Costo de los eventos adversos asociados al tratamiento farmacológico de pacientes con RA .....	70
Tabla 10. Resultados del modelo para pacientes de 6 a 11 años con rinitis intermitente.....	71
Tabla 11. Resultados del modelo para pacientes de 6 a 11 años con rinitis persistente.....	71
Tabla 12. Resultados del modelo para pacientes de adolescente y adultos con rinitis intermitente.....	72
Tabla 13. Resultados del modelo para pacientes de adolescente y adultos con rinitis persistente.....	73

Tabla 14. Resultado general de la votación (etapa 1) para el posicionamiento terapéutico de Rinitis Alérgica ..... 81

Tabla 15. Posicionamiento terapéutico de de tratamiento farmacológico (con registro sanitario vigente en Colombia), para el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica ..... 84

**Listado de figuras**

Figura 1. Árbol de decisión para pacientes con rinitis alérgica..... 71

Figura 2. Formularios para la realización (etapa 1 - calificación) de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico. .... 79

Figura 3. Formularios para la realización (etapa 2 – desempates – regla de Borda) de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico. .... 80

### Lista de abreviaturas y siglas

AVAC:	Años de vida ajustados por calidad.
ARIA	Guía de Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma.
CDV	Calidad de vida.
CRA	Rinoconjuntivitis alérgica
ECA:	Ensayo Clínico Aleatorizado.
EE:	Evaluación Económica.
FDA:	Food & Drug Administration.
GPC:	Guía de Práctica Clínica.
I:	Intervención.
IC:	Intervalo de confianza.
IgE	inmunoglobulina E.
INS:	Instituto Nacional de Salud.
INVIMA:	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
ISAAC	Estudio Internacional de Asma y Alergias en Infancia.
MA:	Metanálisis.
MAR:	Metanálisis en Red.
RSL:	Revisión Sistemática de la Literatura.
RA	Rinitis alérgica.
RAE	Rinitis alérgica estacional.
RAI	Rinitis alérgica intermitente.
RAP	Rinitis alérgica persistente.
RAPN	Rinitis alérgica perenne
SISPRO	Sistema Integrado de Información de la Protección social.
VO:	Vía Oral.
VI:	Vía intravenosa.

## Lista de abreviaturas de medicamentos

AZE	Azelastina
BEC	Beclometasona
BIL	Bilastina
BUD	Budesonida
CET	Cetirizina
CHL	Clorfeniramina
CIC	Ciclesonida
CLE	Clemastina
CRO-S	Cromoglicato De Sodio
CYP	Ciproheptadina
DES	Desloratadina
DIP	Difenhidramina
FEX	Fexofenadina
FLU	Fluticasona
HID	Hidroxizina
IPR	Ipratropio
KET	Ketotifeno
LEV	Levocetirizina
LOR	Loratadina
MOM-F	Furoato De Mometasona
MONK	Montelukast
OLO	Clorhidrato De Olopatadina
OXY	Oximetazolina
PBO	Placebo
RUP	Rupatadina
SN	Solución Salina Nasal
TRI	Triamcinolona

## Glosario

**Certeza en la evidencia:** en el contexto de una revisión sistemática, las calificaciones de la certeza de la evidencia reflejan el grado de nuestra confianza en que las estimaciones del efecto son correctas. En el contexto de una guía de práctica clínica, las calificaciones de calidad reflejan el grado de nuestra confianza en que las estimaciones de un efecto son adecuadas para respaldar una decisión o recomendación en particular (7).

**Desenlace:** un componente del estado clínico o funcional de un participante después de que se ha aplicado una intervención, que se utiliza para evaluar la efectividad de una intervención (4).

**Diferencia mínima clínicamente importante:** el cambio clínico más pequeño que es importante para el paciente. Es una herramienta útil que permite a los clínicos interpretar adecuadamente los efectos de las intervenciones evaluadas en los estudios clínicos (9).

**Efectividad:** La efectividad significa que un efecto se detecta no bajo condiciones ideales sino bajo condiciones del mundo real (10). Es la medida en que una intervención específica, cuando se usa en circunstancias normales, hace lo que se pretende que haga. Los ensayos clínicos que evalúan la efectividad a veces se denominan ensayos pragmáticos o de manejo (6).

**Efecto adverso:** efecto no deseado o no intencionado de una intervención. (Véase también evento adverso y efecto secundario) (5).

**Estrategia de búsqueda:** combinación de fuentes, términos y límites utilizados en la búsqueda bibliográfica para identificar información para la revisión sistemática o la evaluación de tecnología sanitaria (5).

**EMTREE:** tesoro de vocabulario controlado de la base de datos EMBASE (5).

**Estudio primario:** "Investigación original" en la que se recopilan datos. El término estudio primario a veces se usa para distinguirlo de un estudio secundario (nuevo análisis de datos recopilados previamente), metaanálisis y otras formas de combinar estudios (como el análisis económico y el análisis de decisiones) (6).

**Evaluación económica de salud:** la investigación de evaluación económica de salud analiza comparativamente intervenciones alternativas con respecto a sus usos de recursos, costos y efectos sobre la salud. Se enfoca en identificar, medir, valorar y comparar el uso de recursos, los costos y las consecuencias de beneficio / efecto para dos o más opciones alternativas de intervención (11).

**Evento adverso:** cualquier cambio nocivo, patológico o no intencionado en las funciones anatómicas, físicas o metabólicas evidente por signos físicos, síntomas y/o cambios microbiológicos producidos durante cualquier fase de un estudio clínico, estén o no relacionados con el tratamiento. Incluye la exacerbación de dolencias o eventos preexistentes, enfermedades intercurrentes, accidentes, la interacción con otros fármacos o el empeoramiento significativo de la enfermedad (5).

**Evidencia indirecta:** la pregunta que se aborda es diferente a la que la evidencia disponible presenta en cuanto a la población, la tecnología en evaluación, el comparador o el desenlace evaluado (5).

**Heterogeneidad:** en el metanálisis, la heterogeneidad se refiere a la variabilidad o a las diferencias en las estimaciones de los efectos entre los estudios. En ocasiones, se distingue entre la "heterogeneidad estadística" (diferencias en los efectos declarados), la "heterogeneidad metodológica" (diferencias en el diseño de estudios) y la "heterogeneidad clínica" (diferencias entre estudios en las características fundamentales de participantes, intervenciones o mediciones de resultados). Las pruebas estadísticas de heterogeneidad se utilizan para evaluar si la variabilidad observada en los resultados de los estudios tamaño del efecto es mayor a la que cabría esperar por azar. Sin embargo, estas pruebas tienen escasa potencia estadística (5).

**Inconsistencia:** se refiere a la heterogeneidad inexplicada de los resultados. se deben explorar explicaciones para dicha heterogeneidad, y si no pueden identificar una explicación posible/plausible, la calidad de la evidencia se debe disminuir. La decisión de si se debe disminuir en uno o dos niveles va a depender de la magnitud de la inconsistencia en los resultados (5).

**Imprecisión:** En general los resultados se consideran como imprecisos cuando los estudios incluyen relativamente pocos pacientes y pocos eventos y por tanto tienen intervalos de confianza (IC) amplios alrededor del estimativo del efecto (5).

**Literatura gris:** es el tipo de material que no se publica en revistas o bases de datos de fácil acceso. Incluye cosas como actas de congresos que incluyen los resúmenes de la investigación presentada en conferencias, tesis inéditas, etc.(6)

**MeSH:** el Medical Subject Headings (Descriptores de Ciencias de la Salud) es un vocabulario controlado de términos biomédicos que identifican el contenido de cada artículo en la base de datos MEDLINE (5).

**Perfil de evidencia GRADE:** Perfil que permite presentar información clave acerca de todos los desenlaces relevantes para una pregunta de investigación. Este perfil presenta información acerca del cuerpo de la evidencia (p.ej. Número de estudios), los juicios acerca de la calidad de la evidencia, los resultados estadísticos claves y la calificación de la evidencia para cada desenlace. Es útil para presentar la evidencia que soporta una recomendación en las guías de práctica clínica, pero también como un resumen de la evidencia para otros propósitos, como cuando los usuarios necesitan o quieren entender los juicios acerca de la calidad de la evidencia con mayor detalle (4).

**Riesgo de sesgo:** Las limitaciones en el diseño y ejecución del estudio pueden sesgar los estimativos del efecto del tratamiento. La confianza en el estimativo del efecto y en las recomendaciones disminuye si un estudio tiene limitaciones mayores. Entre más serias sean las limitaciones, más probable es que la calidad de la evidencia se disminuya (5).

**Sesgo:** un error sistemático o desviación en los resultados o inferencias de la verdad. En los estudios de los efectos de la atención en salud, los principales tipos

de sesgo se originan de diferencias sistemáticas en los grupos que se comparan (sesgo de selección), la atención provista, exposición a otros factores aparte de la intervención de interés (sesgo de desempeño), retiros/pérdidas o exclusiones de personas incluidas en un estudio (sesgo de deserción) o cómo se están evaluando los desenlaces (sesgo de detección). Las revisiones sistemáticas de estudios se pueden ver afectadas también particularmente por el sesgo de reporte, donde un subconjunto sesgado de todos los datos relevantes se encuentra disponible (4).

**Sesgo de publicación:** es una sub o sobre estimación sistemática de los efectos beneficiosos o riesgosos subyacentes debido a una publicación selectiva de estudios. La confianza en los estimativos combinados de los efectos de una revisión sistemática puede disminuirse cuando se sospecha sesgo de publicación, incluso cuando los estudios por si solos tienen bajo riesgo de sesgo (5).

**Significancia clínica:** un resultado clínicamente significativo es aquel (por ejemplo, un efecto del tratamiento) que es lo suficientemente grande como para ser de importancia práctica para los pacientes y los proveedores de atención médica. Esto no es lo mismo que estadísticamente significativo. La evaluación de la importancia clínica tiene en cuenta factores como: el tamaño del efecto del tratamiento, la gravedad de la afección que se está tratando, los efectos secundarios del tratamiento y el costo. Por ejemplo, si el efecto estimado de un tratamiento para el acné fuera pequeño, pero estadísticamente significativo, pero el tratamiento fuera muy costoso y causara que muchos de los pacientes tratados sintieran náuseas, este no sería un resultado clínicamente significativo. Mostrar que un medicamento redujo la frecuencia cardíaca en un promedio de 1 latido por minuto tampoco sería clínicamente significativo (6).

**Tamaño del efecto:** Un término genérico para la estimación del efecto del tratamiento para un estudio. Una medida de efecto adimensional que generalmente se usa para datos continuos cuando se usan diferentes escalas (por ejemplo, para medir el dolor) para medir un resultado y generalmente, se define como la diferencia de medias entre los grupos de intervención y control dividido por la desviación estándar de control o ambos grupos (4).

**Vocabulario controlado:** sistema de términos en el que intervienen, por ejemplo, definiciones, estructura jerárquica y referencias cruzadas. Su objetivo es eliminar la ambigüedad del lenguaje natural al indexar los documentos. Ejemplos de vocabularios controlados son el MeSH, utilizado en MEDLINE, y Emtree, utilizado en EMBASE (5).

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de Rinitis alérgica

### 1 Introducción

El proceso de posicionamiento terapéutico es un análisis crítico informado en evidencia, de fuentes públicamente disponibles con respecto a una categoría terapéutica, o una clase de fármacos, para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma clase con el fin de optimizar la prescripción en términos de sus beneficios, riesgos y costos. Por lo tanto, busca determinar la posición terapéutica de un medicamento frente a otras alternativas del mismo grupo para el cuidado habitual en una condición de salud, con base en la mejor evidencia científica disponible (1). Pueden requerirse tantos ejercicios de posicionamiento como subgrupos de aplicación clínica dentro de la condición existan, tales como etapas, severidad, riesgo pronóstico, entre otros.

Teniendo en cuenta que el alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud, el presente informe se realizó a solicitud de la Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, con el propósito llevar a cabo el posicionamiento de tratamientos farmacológicos empleados en pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de Rinitis Alérgica intermitente/persistente leve, moderada o grave, con indicación aprobada por el INVIMA.

Para realizar el presente posicionamiento terapéutico se conformó un grupo desarrollador en el cual participaron expertos en la realización de evaluaciones de efectividad y seguridad (epidemiología clínica), evaluaciones económicas (economistas y modeladores matemáticos), químicos farmacéuticos y profesionales clínicos (médicos especialistas en alergología clínica) quienes realizaron un proceso de declaración de conflictos de intereses, previo al inicio del ejercicio. En el **Anexo B1** se describe el proceso de conformación del grupo desarrollador, la consulta a las sociedades, la evaluación de las declaraciones de conflictos de intereses y su resultado.

La definición del alcance inició con la búsqueda en la base de datos INVIMA de las tecnologías indicadas en la condición de salud de interés con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados (vigentes/en trámite de renovación), seguida por una búsqueda preliminar de la literatura para describir la condición de salud de interés y definir los grupos poblacionales y los desenlaces para la evaluación y comparación de efectividad y seguridad entre tratamientos, proceso que dio lugar al planteamiento de las preguntas de investigación iniciales, las cuales fueron llevadas a un proceso de deliberación formal en un panel de expertos en el tratamiento de la condición de salud, el cual dio lugar a las preguntas de investigación finales para la siguiente fase del desarrollo de este posicionamiento.



La evaluación de efectividad y seguridad implicó en el desarrollo de una revisión sistemática de literatura (RSL) la cual consistió en la búsqueda de información en diferentes fuentes (bases de datos indexadas, literatura gris), tamización de referencias, selección de documentos y síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad; la síntesis se llevó a cabo siguiendo la metodología del grupo *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*, la cual genera evaluaciones de la certeza en la evidencia.

Las siguientes fases que se definieron a partir de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, consistieron en la descripción de las tecnologías sanitarias, en la cual se incluyó información farmacológica, de seguridad y regulatoria de las tecnologías evaluadas y la realización de los análisis económicos. La evaluación económica implicó el análisis de la evidencia disponible sobre efectividad, seguridad, información sobre probabilidades de los eventos en salud, los desenlaces relacionados con la historia natural de la condición y la elaboración de ejercicios de modelamiento; si no existió evidencia de efectividad y seguridad, se presentó la información sobre costeo de las intervenciones para guiar también desde el punto de vista económico las decisiones de ordenamiento final.

Posteriormente se llevó a cabo el panel de posicionamiento de las tecnologías de salud de acuerdo con los grupos poblacionales definidos en las preguntas de investigación finales, usando como insumos los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, evaluación económica y descripción de las tecnologías.

A lo largo del desarrollo de este informe y de la consecución de evidencia para soportar el ejercicio de posicionamiento, se realizaron tres paneles en los que participaron expertos clínicos, convocados a través de la sociedad científica correspondiente, con el propósito de garantizar la representatividad de los profesionales de salud participantes en la valoración del posicionamiento terapéutico. Los paneles fueron:

- Panel de presentación del posicionamiento y refinamiento del alcance.
- Panel de presentación de resultados de la evaluación de efectividad y seguridad y de la evaluación económica.
- Panel de valoración del posicionamiento terapéutico.

Este documento será de utilidad en la práctica clínica para los profesionales involucrados en el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica ya sea intermitente o persistente en sus diferentes severidades leve, moderada o grave.

Los resultados finales de este ejercicio de posicionamiento terapéutico incluyen un informe completo (evaluación de efectividad y seguridad; evaluación de costo-efectividad; valoración del posicionamiento terapéutico) y un resumen ejecutivo. Estos informes no pretenden generar recomendaciones de tratamiento ni cambiar aquellas que se encuentran en las Guías de Práctica Clínica (GPC), pero sus resultados pueden ser utilizados con el propósito de optimizar la prescripción.

## 2 Generalidades de la condición de salud

### 2.1 Definición

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad de las membranas mucosas nasales que se produce por una respuesta inflamatoria, mediada por inmunoglobulina E (IgE) después de la exposición a alérgenos inhalados, como la caspa de los animales, el polen, ácaros o el polvo (1), y que se caracteriza por síntomas como congestión nasal, rinorrea (descarga de moco nasal), estornudos, y/o prurito nasal (2).

La RA a menudo resulta de una respuesta hiperactiva de los linfocitos T helper (Th) 2 que pueden iniciar una reacción sistémica impulsada por IgE que puede dominar el sistema inmunitario del niño hasta que esté completamente maduro(3,4). En el individuo atópico, la exposición a los alérgenos en interiores y exteriores puede provocar la producción de IgE específica de antígeno. Durante este tiempo, se pueden usar pruebas diagnósticas para confirmar el diagnóstico de RA (5).

La reintroducción del alérgeno desencadena reacciones en etapas tempranas y tardías, lo que lleva a las manifestaciones clínicas de RA. La reacción de etapa temprana ocurre minutos después reintroducción del alérgeno sensibilizado, produciendo picazón nasal, congestión nasal y rinorrea (6). La etapa de reacción tardía se produce durante el período de 4 a 8 horas después introducción de alérgenos y resulta en obstrucción nasal, aumento de la secreción de moco e hiperreactividad nasal al mismo o a diferentes alérgenos.

### 2.2 Epidemiología y carga de la enfermedad

#### 2.2.1 Incidencia y prevalencia

La rinitis alérgica (RA) es una de las enfermedades más comunes que afecta a la población mundial, siendo la enfermedad crónica más común en los niños hoy en día y la quinta enfermedad crónica más común en general (7,8). Se estima que la RA afecta casi 1 de cada 6 personas y genera \$2 a \$5 mil millones de dólares en gastos directos de salud anualmente. Puede afectar la calidad de vida, a través de la pérdida de trabajo y la inasistencia escolar (9).

El Estudio Internacional de Asma y Alergias en Infancia (ISAAC), un estudio mundial de alergias en niños, encontró una gran variación en la prevalencia de RA entre países, con la proporción más baja reportada en 1.5% en Irán y el más alto con 39,7% en Nigeria (10,11). La prevalencia de RA varía con la genética, la epigenética y el medio ambiente exposición en formas complejas que aún falta por dilucidar.

La RA es una condición heterogénea en muchos aspectos, por lo que en su epidemiología la variación no es inesperada. A pesar de esto, la mayoría de los estudios encontraron una prevalencia creciente de RA en los niños a lo largo del tiempo. En los Estados Unidos, durante un período de 8 años, período que finalizó en 2002, la prevalencia de RA en 2422 niños en edades de 13 a 14 años aumentó del 13% al 19%. Estos Los resultados ilustran que la RA es un problema global

común y de creciente preocupación (10,11). En Colombia, según un estudio publicado en el 2004, la prevalencia de rinitis alérgica en la población general es del 22,6%, siendo el grupo entre 12 y 18 años el de la prevalencia más alta (28,1%) y ciudades como Bucaramanga (31,2%) y Medellín (28,2%) las que tuvieron las prevalencias más altas (12).

### **2.2.2 Carga de enfermedad.**

La RA puede tener importantes efectos negativos en la calidad de vida con consecuencias considerables si se deja sin tratar (13–15). La carga total de La RA radica no sólo en la afectación física y funcionamiento social, sino también en la carga financiera, que es mayor cuando su papel en condiciones comórbidas como el asma y la rinosinusitis se tienen en cuenta (16–18).

Estimaciones del costo directo anual de la RA van desde \$ 2 mil millones a \$ 5 mil millones de dólares, con más de la mitad de los costos directos procedentes de la prescripción de medicamentos (19,20). Los costos directos atribuidos a RA incluyen visitas al consultorio del médico, pruebas de laboratorio y medicamentos(21). En comparación con controles emparejados, los pacientes con RA tienen un aumento de casi 2 veces en los costos de medicación y un aumento de 1,8 veces en las visitas a un centro de salud (18,22)(22). Los costos directos ocultos incluyen el tratamiento de condiciones comórbidas que ocurren con mayor incidencia en pacientes con RA.

Los costos indirectos de la RA, como el ausentismo, también son significativos y en realidad constituyen la mayor parte de la carga de costos de esta enfermedad (23). El deterioro de la productividad y trabajo perdido ocurrió como resultado de RA en 52% de los pacientes. En una encuesta de más de 8000 empleados de EE. UU de 47 empleadores, el 55% reportó síntomas de RA durante un promedio de 52,5 días al año y se reportaron como ausentes por 3.6 días de trabajo por año debido a RA y reportó ser improductivo 2,3 horas por día de trabajo cuando es sintomático (15).

Las pérdidas medias de productividad total (ausentismo) para RA se calcularon en \$593 dólares por empleado por año (24). En otros estudios del Reino Unido, los pacientes con RA severa reportaron que su productividad se vio afectada en 37.7 días al año; esto es casi el doble de lo informado por los pacientes en el mismo estudio con síntomas leves de RA (21 días) (15).

La RA es el trastorno crónico más frecuente en la población pediátrica. La RA puede afectar el sueño, resultar en somnolencia diurna, y deteriorar la cognición y la memoria, lo que puede afectar el proceso de aprendizaje e impactar el rendimiento escolar. Incluso cuando están presentes durante el horario escolar, los niños con RA exhiben una productividad reducida. Comorbilidades asociadas con RA, como rinosinusitis, la enfermedad de la trompa de Eustaquio y disfunción y pérdida auditiva conductiva asociada puede contribuir aún más a la disfunción del aprendizaje (25,26).

La RA plantea una carga sustancial para los individuos y la sociedad. Puede reducir la productividad y la calidad de vida en los pacientes afectados, y contribuyen a

condiciones comórbidas. Esta resulta en un impacto significativo general en el sistema de salud (27).

La carga de la enfermedad por RA en Colombia no ha sido directamente estimada hasta ahora, ni tampoco en términos de costos directos o indirectos. Sin embargo, existen aproximaciones de la morbilidad que esta condición puede generar en el país. En un análisis del Ministerio de Salud y Protección Social publicado en 2016, se estimó la morbilidad por rinitis como la enfermedad crónica más frecuente de las vías respiratorias superiores evidenciando que, aunque su comportamiento por grupos de edad tiende a ser uniforme, las tasas específicas son mayores en los menores de 20 años. En el grupo de adultos mayores toman relevancia la rinitis, rinofaringitis y faringitis crónicas, así como la sinusitis crónica (28).

De todas las atenciones prestadas por enfermedades crónicas de las vías respiratorias superiores entre 2009 y 2014 en Colombia, la rinitis alérgica provocó el 61,34% (2.006.646) para un promedio anual de 334.441 atenciones y 221.066 personas atendidas, lo cual se traduce que una persona pudo en promedio recibir 1,51 atenciones. Por tipo de atención la rinitis alérgica se consolida como una enfermedad de atención en consulta predominantemente, señalando que se controla en el servicio de consulta externa y en menor proporción en urgencias, siendo muy bajos los registros de hospitalización a causa de esta condición. Los departamentos con las tasas ajustadas de atención más altas fueron Antioquia, Bogotá, Boyacá, Nariño, Risaralda y Santander (28).

### 2.3 Diagnóstico

El diagnóstico de rinitis alérgica se puede hacer con base clínica en base a la presencia de síntomas característicos (es decir, paroxismos de estornudos, rinorrea, obstrucción nasal, picazón nasal, goteo posnasal, tos, irritabilidad y fatiga), una historia clínica sugestiva (que incluye la presencia de factores de riesgo), y hallazgos de apoyo en el examen físico (29).

Las pruebas cutáneas de alergia confirman que el paciente está sensibilizado a los aeroalérgenos, aunque no es necesario para el diagnóstico inicial. La congestión nasal alterna con frecuencia entre ambos lados de la nariz en función del ciclo nasal fisiológico (29). Además, durante el sueño, el lado dependiente de la nariz puede obstruirse preferentemente (30). La obstrucción unilateral persistente sugiere fuertemente la posibilidad de un defecto anatómico (p. ej., desviación del septo nasal, concha bullosa del cornete medio), masa inflamatoria como pólipos nasales o tumor. Los estornudos pueden ser extremadamente variables, pero en las enfermedades alérgicas a menudo se caracterizan por paroxismos explosivos de cinco a diez estornudos o más (31). En la mayoría de los síndromes de rinitis, el líquido de la rinorrea suele ser de color claro a blanco (hialina), y la presencia de secreciones purulentas indica claramente la posibilidad de rinosinusitis crónica o rinitis atrófica. Los síntomas y signos oculares, que incluyen enrojecimiento, picazón y lagrimeo, constituyen una causa importante de comorbilidad en al menos la mitad de los pacientes con rinitis alérgica (31).

Por lo general, las imágenes no se realizan en el diagnóstico de la rinitis alérgica a menos que se sospeche una afección concomitante, como la rinosinusitis crónica (RSC), o haya antecedentes de trauma facial o características que sugieran anomalías anatómicas (congestión u obstrucción unilateral) (32). Deben tenerse en cuenta otros signos y síntomas, como dolor de cabeza, sensación de plenitud facial, reducción o pérdida del sentido del olfato, tos y halitosis, porque la presencia de cualquiera de estos afectará tanto el diagnóstico como la elección del tratamiento. Cuando la anosmia es el síntoma más prominente y los síntomas nasales u oculares son mínimos o están ausentes, se deben considerar las lesiones primarias del sistema nervioso central (32).

Si los síntomas del paciente resultan difíciles de manejar o los desencadenantes de los síntomas no son evidentes, entonces se indica una evaluación adicional para demostrar que el paciente está sensibilizado a los aeroalérgenos y que los síntomas ocurren cuando se espera para los alérgenos en cuestión. La sensibilización se puede demostrar con pruebas cutáneas de alergia o pruebas *in vitro* para inmunoglobulina E (IgE) específica para alérgenos (32). Una respuesta positiva a un ensayo terapéutico de glucocorticoides nasales tópicos o antihistamínicos tópicos no establece de manera concluyente un diagnóstico de rinitis alérgica, porque estas terapias también son efectivas en el tratamiento de la rinitis no alérgica (32).

Una vez establecido el espectro de síntomas, se debe buscar la presencia de patrones temporales. Los síntomas de la rinitis, independientemente de la causa, suelen ser más intensos durante las primeras horas de la mañana como consecuencia de las variaciones circadianas de la inflamación (33). Una disminución de los síntomas a lo largo del día, especialmente cuando el paciente se muda al aire libre, sugiere la presencia de un alérgeno en interiores (p. ej., ácaros del polvo doméstico, caspa de animales, cucarachas o moho), mientras que un claro empeoramiento de los síntomas en exteriores ambientes indica la probabilidad de alergia a un alérgeno exterior (p. ej., polen, moho) (33). La aparición de síntomas durante estaciones bien delimitadas, documentadas en la historia clínica, suele ser diagnóstico de rinitis alérgica relacionada con un alérgeno exterior (33).

Finalmente, la determinación de posibles factores desencadenantes puede proporcionar información crítica para establecer un diagnóstico. La precipitación evidente de síntomas por exposición al polvo doméstico, mascotas peludas, moho o cucarachas sugiere la presencia de alergia mediada por IgE. Junto con estos alérgenos a base de proteínas, otros desencadenantes incluyen sustancias transportadas por el aire tradicionalmente categorizadas como irritantes, incluidos compuestos orgánicos volátiles como perfumes, pintura, líquidos de limpieza, olores de cocina (34) y partículas como la contaminación del aire exterior, polvo de carreteras, polvo de construcción, que parecen ser importantes para provocar rinitis no alérgica pero que también pueden afectar a pacientes alérgicos. Los cambios en los factores climáticos, como la temperatura, la humedad y la presión barométrica, son igualmente importantes en la rinitis no alérgica (35).

*Hallazgos físicos:* se han descrito varios signos en la exploración física del paciente, aunque ninguno de ellos es específico de la condición alérgica, sino de la cronicidad de esta (36) como los siguientes:

- Edema infraorbitario y oscurecimiento debido a venodilatación subcutánea, hallazgos que a veces se denominan "ojos morados alérgicos".
- Líneas o pliegues acentuados debajo de los párpados inferiores (líneas de Dennie-Morgan), lo que sugiere conjuntivitis alérgica concomitante.
- Un pliegue nasal transversal causado por frotar repetidamente y empujar la punta de la nariz hacia arriba con la mano (llamado comúnmente "saludo alérgico")
- La "facies alérgica", que generalmente se observa en niños con rinitis alérgica de inicio temprano, consiste en un paladar muy arqueado, boca abierta debido a la respiración bucal y maloclusión dental (37).
- Se deben examinar las estructuras internas de la nariz, la orofaringe y los pabellones auriculares.
- La mucosa nasal de pacientes con rinitis alérgica activa frecuentemente tiene un tono pálido junto con edema de los cornetes inferiores.
- La rinorrea clara puede ser visible anteriormente, o si los conductos nasales están obstruidos, la rinorrea puede ser visible goteando por la faringe posterior.
- Las membranas timpánicas pueden retraerse o el líquido seroso puede acumularse detrás de las membranas timpánicas en pacientes con inflamación significativa de la mucosa nasal y disfunción de la tuba auditiva, lo que conlleva a sensación de plenitud ótica y en ocasiones a otalgia (38).

*Rinoscopia de fibra óptica:* la visualización de las vías respiratorias nasales con un rinoscopio puede ser un complemento muy útil para el examen de rutina (39). Estas regiones normalmente invisibles incluyen el septo nasal posterior, los cornetes nasales superiores, el meato medio, la glándula adenoide y los orificios de la tuba auditiva (39).

*Pruebas cutáneas:* las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata (pruebas intraepidérmicas o prick test) son una forma rápida y rentable de identificar la presencia de anticuerpos IgE específica para alérgenos (40,41). Estas pruebas son realizadas por los médicos alergólogos para reducir el riesgo de presentar reacciones alérgicas sistémicas durante el procedimiento. En pacientes sensibles, las pruebas con soluciones diagnósticas seleccionadas de ácaros del polvo, epitelio de animales, polen de árboles, pastos o malezas, moho, dan como resultado una



reacción de aparición de habones y erupciones en el lugar de la prueba cutánea en 15 - 20 minutos (40,41).

Las pruebas cutáneas son particularmente útiles entre los pacientes con:

- Un diagnóstico poco claro basado en la historia y el examen físico.
- Síntomas mal controlados y/o una respuesta clínica inadecuada a los glucocorticoides nasales
- Asma persistente coexistente y/o rinosinusitis/otitis recurrente
- Una alta probabilidad previa a la prueba de rinitis alérgica y resultados negativos de la prueba *in vitro* para los alérgenos sospechosos (debido a que la sensibilidad de la prueba cutánea suele ser superior a la de la prueba *in vitro*)
- El deseo expresado por un paciente de tratar de evitar el alérgeno en lugar de tomar medicamentos para controlar los síntomas.

*Pruebas de suero para alergia:* los inmunoensayos de IgE brindan información similar a la obtenida con las pruebas cutáneas de alérgenos, aunque son más costosas y menos sensibles para el diagnóstico de alergia a los alérgenos inhalantes en comparación con las pruebas cutáneas (41–44). Sin embargo, las pruebas *in vitro* pueden ser útiles cuando las pruebas cutáneas no están disponibles o no se pueden realizar porque los pacientes tienen una enfermedad cutánea extensa, no pueden suspender los antihistamínicos u otros medicamentos que interfieren, presentan dermatografismo o tienen otros problemas que complican las pruebas cutáneas (41–44).

Los paneles de prueba disponibles comercialmente suelen detectar anticuerpos IgE contra alérgenos inhalantes estacionales y perennes comunes (40). Sin embargo, este enfoque puede ser costoso si se incluye un número excesivo de inmunoensayos o si los alérgenos seleccionados no son relevantes para el área geográfica en cuestión. En estos casos es importante contar con el concepto del médico alergólogo para orientar mejor la realización de estos exámenes de laboratorio (40).

*Eosinófilos en sangre e inmunoglobulina E sérica total:* grandes estudios basados en la población revelan que las concentraciones medias de IgE sérica total y de eosinófilos en sangre circulante aumentan en la rinitis alérgica (45). Aunque los análisis recientes han demostrado utilidad usando una combinación de valores de umbral para IgE total y eosinófilos en sangre es típica una gran cantidad de superposición con valores en personas asintomáticas, lo que limita el valor diagnóstico de estos marcadores (45).

*Imágenes radiográficas:* la prueba más precisa para evaluar una posible sinusitis es la tomografía computarizada (TC) de senos paranasales (46). Con frecuencia, se

puede observar un engrosamiento mucoperióstico leve en pacientes con rinitis alérgica no complicada y NARES (47). Los estudios radiográficos deben considerarse en pacientes con síntomas que no son típicos de la rinitis crónica, como rinorrea purulenta crónica, alteraciones en el sentido del olfato o dolores de cabeza, y que no responden a la terapia para la rinitis (47).

*Pruebas de uso poco común:* la citología nasal y la provocación por inhalación directa con alérgenos son técnicas que se limitan en gran medida a entornos de investigación (47).

*Citología nasal:* las tinciones citológicas de moco expulsado por la nariz o el frotis obtenido del cornete inferior se pueden evaluar para múltiples tipos de células, incluidos los eosinófilos y los neutrófilos. Estos frotis teñidos se han propuesto como un medio para diferenciar la rinitis alérgica de la rinitis o sinusitis no alérgica (48). Aunque la presencia de eosinofilia nasal significativa (más de 10 células por campo de gran aumento) tiene un valor predictivo positivo de aproximadamente el 80 % para el diagnóstico de rinitis alérgica, otras afecciones también están asociadas con este patrón de inflamación, incluido el asma sin síntomas de rinitis alérgica, rinitis no alérgica con síndrome de eosinofilia (NARES) y rinosinusitis crónica con poliposis nasal con o sin hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (49). Aunque no se recomienda el uso rutinario de esta prueba para el diagnóstico de la rinitis crónica, la citología nasal puede ser útil para diferenciar la rinitis idiopática de NARES y elegir la terapia óptima (49).

Prueba de exposición controlada (reto) a alérgenos: aunque el desafío con alérgenos nasales puede establecer definitivamente el diagnóstico, es clínicamente poco práctico y rara vez se realiza fuera de los entornos de investigación o cuando existe discordancia entre los resultados de las pruebas cutáneas o *in vitro* y también para evaluar la verdadera relevancia clínica de una sensibilización alérgica. Este es solo realizado por médicos alergólogos en casos muy seleccionados (50).

## 2.3.1 Clasificación

### 2.3.1.1 Rinitis alérgica estacional vs perenne

La propuesta de la guía de Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (ARIA) ha categorizado la enfermedad por presunta causa y presentación como estacional o perenne. Clásicamente, esto ha incluido la rinitis alérgica estacional (RAE o fiebre del heno) y rinitis alérgica perenne (RAPN) (7,8,51). La RAE se desencadena por una amplia variedad de alérgenos al aire libre, especialmente pólenes. La RAPN es comúnmente provocada por alérgenos de interior que están presentes en todo el año, como ácaros, moho, insectos (cucarachas), y caspa de animales (13,51).

### 2.3.1.2 Rinitis alérgica intermitente vs persistente

La clasificación de RAE y RAPN a menudo puede estar en conflicto, ya que las manifestaciones de alergia perenne no ocurren durante todo el año. Este es particularmente el caso de los pacientes alérgicos a los ácaros del polvo doméstico, que pueden demostrar síntomas intermitentes leves o moderados/graves (8,52,53). Además, debido al efecto que estimula la mucosa nasal iniciado por niveles bajos



de alérgenos del polen e inflamación nasal persistente mínima en pacientes con “rinitis asintomática” los síntomas pueden no ocurrir completamente en conjunto con la temporada de alérgenos, lo que resulta en exacerbaciones inespecíficas (8,53).

La contaminación del aire también puede contribuir a las alteraciones en la sensibilidad a los alérgenos, lo que resulta en diversos grados de síntomas dependiendo de la ubicación y la calidad del aire (8,53). Además, las personas sensibilizadas a múltiples pólenes pueden tener síntomas a lo largo de varias temporadas, mientras que las personas con RA persistente (RAP) pueden encontrar síntomas por períodos cortos de tiempo con frecuentes recaídas repetitivas (8,53).

Debido a los problemas descritos anteriormente, la guía ARIA propuso un nuevo método de clasificación basado en la longitud y la recurrencia de las manifestaciones sintomáticas. La rinitis alérgica intermitente (RAI) se caracteriza por síntomas durante menos de 4 días a la semana o menos de 4 semanas consecutivas. De otro lado, RAP se caracteriza por síntomas que ocurren más de 4 días a la semana durante al menos 4 semanas consecutivas; por lo tanto, los pacientes RAP son sintomáticos la mayor parte del tiempo (54). Se ha recomendado que las categorías anteriores de la RA estacional y perenne (es decir, RAE y RAPN) no se utilizará junto con la nueva clasificación de RAI y RAP, ya que no representan la misma estratificación del estado de la enfermedad. Como tal, esta clasificación no es sinónimo de estacional y perenne (4,6,54).

### **2.3.1.3 Clasificación según Gravedad de la rinitis alérgica**

La RA puede resultar en alteraciones significativas en la calidad de vida (CDV), sueño, tolerancia al ejercicio y productividad. Las guías ARIA también han propuesto la estratificación de la gravedad (leve y moderada-grave) de acuerdo de estas discapacidades(54). La gravedad de la RA se puede clasificar como leve (cuando los síntomas están presentes, pero no interfieren con la calidad de vida) o más severos (cuando los síntomas son lo suficientemente graves como para interferir con calidad de vida. Factores que pueden llevar a una clasificación más severa incluyen la exacerbación del asma coexistente; trastorno del sueño; deterioro de las actividades diarias, el ocio y/o deporte; y deterioro del rendimiento escolar o laboral (4,6,13,54).

## **2.4 Historia natural, factores de riesgo y pronóstico**

### **Historia natural**

La RA es resultado de una reacción inflamatoria mediada por la inmunoglobulina E, con grados variables de inflamación nasal. Es una respuesta de hipersensibilidad tipo I a un alérgeno inhalado (55) iniciada por células de la mucosa nasal. La mayoría de los antígenos causales son antígenos de inhalación, como Dermatofagoides (un antígeno importante en el polvo doméstico, conocido como ácaro), pólenes (árboles, pastos y malezas), hongos y mascotas. De estos, Dermatophagoides y pólenes son los más comunes (4). En este proceso se describen tres fases en el curso de la enfermedad:

**Fase de sensibilización:** Los alérgenos son absorbidos por las células dendríticas de la mucosa nasal e inducen una serie de eventos que conducen a la generación de células plasmáticas y del tejido linfático regional (4) **que producen IgE – reacción de hipersensibilidad tipo I- específica para alérgenos** que se une a los mastocitos y basófilos y a una reserva de células auxiliares T tipo 2 específicas de alérgenos de memoria (células TH2) y células B IgE+ (3). Aún no es claro el mecanismo fisiopatológico que facilita esta sensibilización, siendo los factores genéticos y las diátesis para la producción de IgE los más importantes (4).

**Fase clínica precoz:** La exposición posterior al alérgeno activa los basófilos y los mastocitos en la mucosa nasal, lo que desencadena la liberación de mediadores alérgicos bioactivos preformados como histamina y recién formados, mediadores lipídicos derivados de los fosfolípidos de membrana, como los leucotrienos, las prostaglandinas y el factor activador de plaquetas, llevando a la respuesta alérgica de fase temprana o inmediata que provoca la contracción del músculo liso, el aumento de la permeabilidad vascular y la secreción de moco, manifestándose clínicamente como los síntomas agudos de la rinitis alérgica (3,5).

**Fase clínica tardía:** La producción posterior de citocinas por parte de las células TH2 específicas de alérgenos de memoria induce un infiltrado inflamatorio (reclutamiento de eosinófilos) en unas pocas horas, lo que da como resultado una respuesta alérgica de fase tardía que puede manifestarse aproximadamente de 4 a 8 horas después de la respuesta de fase temprana o inmediata (5), lo que provoca más síntomas y cambios en los aspectos funcionales de la mucosa nasal que simulan la rinitis crónica (3).

### **Factores de riesgo para rinitis alérgica**

Los factores de riesgo pueden entenderse desde dos puntos de vista: para el desarrollo de la enfermedad y para desencadenar las manifestaciones clínicas o las exacerbaciones. En el trabajo de Wise et al (2018), se hace una revisión amplia de los factores de riesgo estudiados para el desarrollo de la enfermedad (53):

A. Genéticos: es uno de los factores de riesgo más fuertes, asociado a la presencia de la enfermedad en familiares de primer grado, con una heredabilidad tan alta como un 70% a 80%. Una historia familiar de RA sigue siendo un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades, y se han identificado asociaciones sólidas con genes involucrados en la activación de células T (por ejemplo, LRRC32) y la inmunidad innata (por ejemplo, T LRS).

B. Exposición a alérgenos. es considerado, junto con los factores genéticos, un factor de riesgo principal para la rinitis alérgica. Se requiere una sensibilización inicial al alérgeno y posteriormente una nueva exposición al mismo para el desarrollo de los síntomas.

Pueden clasificarse en alérgenos interiores ((principalmente ácaros, pelos de mascotas, insectos y polvo) y exteriores (polen, esporas y levaduras, entre otros).

- Ácaros: los estudios sobre la exposición temprana a los ácaros y el desarrollo de RA son contradictorios y se necesita investigación adicional.
- Polen: factor de riesgo para fiebre del heno.
- Epitelio de animales: no concluyente, en algunos estudios se considera factor protector y en otros neutral.
- Alergenos fúngicos: no concluyente. Se ha considerado que la humedad de los hogares en donde se encuentran este tipo de alérgenos puede ser un factor confusor.

C. Alergenos alimentarios: No hay datos que respalden la dieta materna como factor contribuyente para el desarrollo de alergia alimentaria y RA; sin embargo, existe alguna evidencia de que la presencia de alergia alimentaria durante la infancia (mayores de 2 años) es un factor de riesgo para la RA.

D. Polución o contaminación ambiental: la mayoría de los estudios tuvieron correlación entre la mayor exposición a contaminantes ambientales y un riesgo incrementado de RA. Sin embargo, aún se considera necesario tener una mayor claridad entre esta asociación.

E. Tabaco: aunque clásicamente se ha asociado el humo de tabaco (tanto pasivo como activo) como factor de riesgo para las enfermedades respiratorias, los estudios recopilados por Wise en 2018, no son concluyentes frente al tema, e incluso reseña un estudio que lo mostró como factor protector (53).

F. Factores Socioeconómicos: la mayoría de evidencia ha sugerido una asociación entre el nivel socioeconómico alto y la RA, especialmente en niños y adolescentes, pero no en adultos; esta asociación pueda estar relacionada con el nivel socioeconómico como factor integrador de diversas exposiciones como el número de hermanos, las infecciones virales, la exposición al humo del tabaco, las condiciones y la ubicación de la vivienda, la exposición a alérgenos, los factores dietéticos y la nutrición, incluida la lactancia materna y la dieta general, aunque finalmente plantea la necesidad de investigación adicional para llegar a conclusiones más certeras.

Entre los factores protectores han sido estudiados la lactancia materna y los alérgenos relacionados con las mascotas. La Lactancia materna está aparentemente asociada a una reducción del riesgo en niños menores de 5 años, pero no en mayores de esta edad. Entre los sujetos sensibilizados a los alérgenos de las mascotas, la exposición tiende a exacerbar los síntomas. Sin embargo, la asociación de tener mascotas en la infancia con el posterior desarrollo de RA es más controvertida y difícil de establecer. En general, los alérgenos de las mascotas son ubicuos. No hay evidencia de que evitar mascotas en la infancia prevenga el

desarrollo de RA o la sensibilización a aeroalérgenos más adelante en la vida. Alternativamente, la exposición temprana a las mascotas puede inducir la tolerancia inmunológica y, por lo tanto, reducir la posibilidad de desarrollar una enfermedad alérgica. Este efecto protector parece ser más fuerte en familias no alérgicas con exposición a perros en la primera infancia (53).

Finalmente, existe un planteamiento de la hipótesis de la higiene (hipótesis de la microbiota), que relaciona el efecto de las infecciones y los microbios protectores individuales al efecto protector potencial de la colonización de las membranas mucosas y la piel con microflora ambiental, estudiando entre otros factores, el número de hermanos, la exposición al ambiente rural y las endotoxinas bacterianas, sin tener datos concluyentes a la fecha (53).

## 2.5 Tratamiento

La terapia para la RA se puede conceptualizar como un enfoque de 3 frentes. Este enfoque incluye la evitación, los medicamentos y la inmunoterapia; Se han desarrollado numerosos medicamentos para tratar la RA. Estos medicamentos generalmente solo tratan los síntomas y no abordan la inflamación alérgica subyacente. No obstante, el tratamiento médico de la RA puede ser bastante eficaz para mitigar los efectos negativos de la enfermedad.

**Antihistamínicos:** los antihistamínicos orales se usan en RA para atacar el receptor H1. Esto puede reducir efectivamente los síntomas de rinorrea, estornudos y prurito nasal (56,57).

Los antihistamínicos H1 de primera generación, como la **difenhidramina**, tienden a cruzar la barrera hematoencefálica e inducir la sedación en parte a través de una acción anticolinérgica. El uso acumulativo a lo largo de la vida se ha asociado previamente con el riesgo de demencia en base a este conjunto de propiedades anticolinérgicas (56,57).

Los antihistamínicos orales de segunda generación, como la **fexofenadina** o la **cetirizina**, parecen tener una eficacia similar a la de los antihistamínicos H1 de primera generación sin evidencia del mismo perfil de riesgo debido a la falta de penetración en de la barrera hematoencefálica. La fexofenadina y la cetirizina están aprobadas para niños mayores de 6 meses y son una herramienta importante en el arsenal terapéutico para la RA en niños. La **loratadina** alcanza su punto máximo ocho horas después de la administración y también ha sido sugerida para niños  $\geq 2$  años; en este grupos también se incluyen otros medicamentos como **desloratadina**. (56,57).

**Corticoesteroides nasales:** Existe evidencia de propiedades antiinflamatorias que reducen la rinorrea, el prurito, los estornudos y la obstrucción o congestión nasal. Existe cierta evidencia limitada que sugiere que también reducen los síntomas oculares del CRA, como epíforas, eritema, prurito e inflamación ocular. En general, se cree que los corticoesteroides nasales son el fármaco individual más eficaz en la RA. Los aerosoles nasales de **mometasona**, **fluticasona** y **triamcinolona** están indicados para niños mayores de 2 años. La adherencia en niños pequeños especialmente puede ser problemática. Los autores encuentran que elegir

variedades con volumen y olor mínimos parece ayudar a los niños a tolerar estos medicamentos (56,57).

**Antihistamínicos intranasales:** actúan sobre el receptor H1 y muestran efectos similares a los antihistamínicos orales; de hecho, pueden reducir significativamente los síntomas. Se cree que logran niveles más altos del fármaco en los tejidos nasales y, por lo tanto, tienen un verdadero efecto antiinflamatorio, como la estabilización de los mastocitos, que no está presente con los antihistamínicos orales (56,57). El aerosol nasal de **azelastina** está aprobado para niños mayores de 5 años. La adherencia es un problema en los niños, porque los efectos secundarios pueden incluir sabor amargo y sedación. Por otra parte, la **olopatadina** también se ha sugerido como un aerosol nasal con una eficacia similar (56,57).

**Modificadores de leucotrienos** son mediadores inflamatorios relacionados con la patogenia de la AR. Los modificadores de leucotrienos bloquean el receptor de cisteinil leucotrienos (56,57). **Montelukast** ha sido usado para niños a partir de los 6 meses (en Colombia está aprobado a partir de esa edad) y es eficaz para aliviar los síntomas de AR; también tiene un buen perfil de seguridad. Debido a que montelukast está aprobado tanto para el asma como para la RA en niños, a menudo es una buena opción en pacientes con ambas enfermedades. Se ha sugerido que montelukast puede ser perjudicial para el estado de ánimo y estar relacionado con la tendencia suicida. Sin embargo, la asociación es débil y se cree que es muy rara, y con el asesoramiento y la supervisión adecuados, no es necesario limitar el uso del fármaco (56,57).

En la Tabla 2-1 se presenta información como abordaje general de la frecuencia de usuarios con prescripción de los medicamentos con indicación INVIMA para el manejo crónico de rinitis alérgica en Colombia reportados en los cubos de Información SISPRO durante el periodo 2017-2021 (58 - 59).

**Tabla 1. Número de usuarios prescritos para el tratamiento de rinitis alérgica según cubos de información SISPRO del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia durante 2017 – 2021 (58 - 59).**

Medicamento	Número de usuarios prescritos
Loratadina	3.700.394
Beclometasona	2.088.066
Ketotifeno	1.414.357
Difenhidramina	926.571
Desloratadina	512.178
Olopatadina	248.744
Cetirizina	162.381
Cromoglicato de Sodio	154.474
Montelukast	148.222
Fluticasona furoato	134.142
Fluticasona propionato	125.900
Ipratropio bromuro	121.892
Mometasona	108.395
Fexofenadina	86.916
Budesonida	43.252
Triamcinolona	42.577
Levocetirizina	30.463
Azelastina + Fluticasona propionato	23.794
Bilastina	18.846
Clemastina	16.122
Desloratadina + Montelukast	11.457
Levocetirizina + Montelukast	8.246
Ciclesonida	4.372
Rupatadina	3.137
Azelastina	973
Azelastina + Mometasona*	N.I

NI: Sin información registrada en las fuentes consultadas. \*La fecha de expedición del registro sanitario de Azelastina + Mometasona es 26 de julio de 2021 (60). Fuente: elaborado a partir de los cubos de Información SISPRO – MIPRES (59). y de gestión de la demanda (GSD) del Ministerio de Salud y Protección Social (58).

## 2.6 Referencias

1. Min YG. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2010;2(2):65–76.
2. Beltrán Cruz DC, Ospina García JC, Ospina Díaz JA. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la rinitis alérgica. *Guías Of ACORL BASADAS EN LA Evid.* 2016;65–74.
3. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Walter Canonica G, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Prim.* 2020;6(1).
4. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T, Okamoto Y, Kawauchi H, et al. Japanese



- guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int* [Internet]. 2020;69(3):331–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.04.001>
5. Dykewicz MS, Wallace D V, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Oct;146(4):721–67.
  6. Liva GA, Karatzanis AD, Prokopakis EP. Review of Rhinitis: Classification, Types, Pathophysiology. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Jul 19;10(14):3183. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34300349>
  7. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018 Feb;8(2):108–352.
  8. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Neck Surg*. 2015;152:S1–43.
  9. Blaiss MS. Allergic rhinitis: Direct and indirect costs. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:371–80.
  10. M Innes Asher 1, Stephen Montefort, Bengt Björkstén, Christopher K W Lai, David P Strachan, Stephan K Weiland, Hywel Williams IPTSG. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–43.
  11. Asher MI, Stewart AW, Mallol J, Montefort S, Lai CKW, Ait-Khaled N, et al. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res*. 2010 Jan;11(1):8.
  12. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizabal G, Córdoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol*. 2004 Dec;93(6):568–74.
  13. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63:8–160.
  14. Bousquet PJ, Demoly P, Devillier P, Mesbah K, Bousquet J. Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(4):393–400.
  15. Price D, Scadding G, Ryan D, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, et al. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy* [Internet]. 2015 Nov 18;5:39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26583068>
  16. Reed SD, Lee TA, McCrory DC. The economic burden of allergic rhinitis: a critical evaluation of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(6):345–61.
  17. Bousquet J, Demarteau N, Mullol J, van den Akker-van Marle ME, Van Ganse E, Bachert C. Costs associated with persistent allergic rhinitis are reduced by levocetirizine. *Allergy*. 2005 Jun;60(6):788–94.
  18. Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. *Allergy asthma Proc*. 2007;28(1):3–9.

19. Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* 2011 Feb;106(2 Suppl):S12-6.
20. Blaiss MS. Allergic rhinitis: Direct and indirect costs. *Allergy asthma Proc.* 2010;31(5):375–80.
21. Blaiss MS. Important aspects in management of allergic rhinitis: compliance, cost, and quality of life. Vol. 24, *Allergy and asthma proceedings.* United States; 2003. p. 231–8.
22. Bhattacharyya N. Incremental healthcare utilization and expenditures for allergic rhinitis in the United States. *Laryngoscope.* 2011 Sep;121(9):1830–3.
23. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Aug;120(2):381–7.
24. Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE, Ambegaonkar AJ, Joshi A V, Day D, et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. *Curr Med Res Opin.* 2006 Jun;22(6):1203–10.
25. Jáuregui I, Mullol J, Dávila I, Ferrer M, Bartra J, del Cuvillo A, et al. Allergic rhinitis and school performance. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19 Suppl 1:32–9.
26. Mir E, Panjabi C, Shah A. Impact of allergic rhinitis in school going children. *Asia Pac Allergy.* 2012 Apr;2(2):93–100.
27. Schoenwetter WF, Dupclay LJ, Appajosyula S, Botteman MF, Pashos CL. Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin.* 2004 Mar;20(3):305–17.
28. Organización Panamericana de la Salud y Ministerios de Salud y Protección Social. Morbi-mortalidad de las enfermedades respiratorias crónicas, Colombia 2005-2013. [Internet]. Vol. Convenio 5, Ministerio De Salud Y Protección Social. 2016. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/morbi-mortalidad-enfer-resp-cronica-2017.pdf>
29. Eccles R. A role for the nasal cycle in respiratory defence. *Eur Respir J.* 1996;9(2).
30. Mullol J, Maurer M, Bousquet J. Sleep and Allergic Rhinitis 4 GA 2 LEN (Global Allergy and Asthma European Network), supported by EU Framework Programme for Research. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(6):415–9.
31. Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010;126(4):778-783.e6. Available from: <http://www.jacionline.org/article/S0091674910011243/fulltext>
32. Pinto JM. Olfaction. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2011;8(1):46–52. Available from: <http://surgicalresearch.bsd.uchicago.edu/faculty/>
33. Smolensky MH, Lemmer B, Reinberg AE. Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(9–10):852–82.
34. Billionnet C, Gay E, Kirchner S, Leynaert B, Annesi-Maesano I. Quantitative



assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. *Environ Res.* 2011;111(3):425–34.

35. Jacobs R, Lieberman P, Kent E, Silvey M, Locantore N, Philpot EE, et al. Weather/temperature-sensitive vasomotor rhinitis may be refractory to intranasal corticosteroid treatment. *Allergy asthma Proc [Internet]*. 2009;30(2):120. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-00703467>
36. Corren J, Baroody FM, Togias A. Allergic and Nonallergic Rhinitis. In: Middleton's Allergy: Principles and Practice. 9th ed. 2019. p. 636–58.
37. Weider DJ, Baker GL, Salvatoriello FW. Dental malocclusion and upper airway obstruction, an otolaryngologist's perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67(4):323–31.
38. Hurst DS. The Role of Allergy in Otitis Media with Effusion. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(3):637–54.
39. Castellanos ---Orge, Axelrod D, Detroit R. Flexible fiberoptic rhinoscopy in the diagnosis of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83:91–4.
40. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy [Internet]*. 2012;67(1):18–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>
41. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2011;127(1 SUPPL.):S1–55. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L51173393&from=export>
42. Duran-Tauleria E, Vignati G, Guedan MJA, Petersson CJ. The utility of specific immunoglobulin E measurements in primary care. *Allergy [Internet]*. 2004;59(78):35–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2004.00566.x>
43. Mansfield L, Hutteman HR, Tyson S, Enriquez A. A Multiallergen and Miniscreen can Change Primary Care Provider Diagnosis and Treatment of Rhinitis: <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3764> [Internet]. 2012;26(3):218–21. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/10.2500/ajra.2012.26.3764?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.2500/ajra.2012.26.3764?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
44. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J.* 2006;15:228–36.
45. Demirjian M, Rumbyrt JS, Gowda VC, Klaustermeyer WB. Serum IgE and eosinophil count in allergic rhinitis—Analysis using a modified Bayes' theorem. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;40(5):281–7.
46. Mafee MF. Imaging of paranasal sinuses and rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol.* 2007;20:185–226.
47. Bonifazi F, Bilò MB, Antonicelli L, Bonetti MG. Rhinopharyngoscopy, computed tomography and magnetic resonance imaging. *Allergy [Internet]*. 1997;52(SUPPL.

- 33):28–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.1997.tb04802.x>
48. Crobach M, Hermans J, Kaptein A, Ridderikhoff J, Mulder J. Nasal smear eosinophilia for the diagnosis of allergic rhinitis and eosinophilic non-allergic rhinitis. <http://www.manuscriptmanager.com/sjphc> [Internet]. 2009;14(2):116–21. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/02813439608997081>
  49. Canakcioglu S, Tahamiler R, Saritzali G, Alimoglu Y, Isildak H, Guvenc MG, et al. Evaluation of nasal cytology in subjects with chronic rhinitis: a 7-year study. *Am J Otolaryngol*. 2009;30(5):312–7.
  50. Pepper AN, Ledford DK, Fla T. Nasal and ocular challenges. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018;141:1570. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.066>
  51. Wallace D V, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2 Suppl):S1-84.
  52. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* [Internet]. 2004 Nov 1;24(5):758 LP – 764. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/24/5/758.abstract>
  53. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):108–352.
  54. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergol Sel*. 2019;3(1):22–50.
  55. Consejo de salubridad general. Diagnóstico y Tratamiento de Rinitis Alérgica. Guía de Evidencias y Recomendaciones. GPC México [Internet]. 2017; Available from: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=1076>
  56. Schuler Iv CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2021 Nov;41(4):613–25.
  57. Cox L. Approach to Patients with Allergic Rhinitis: Testing and Treatment. *Med Clin North Am*. 2020 Jan;104(1):77–94.
  58. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Reportes Consulta de Cubos SGD - SISPRO [Internet]. 2022. Available from: <http://rssvr2.sispro.gov.co/ConsultasCubos/>
  59. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Cubo de información MIPRES - SISPRO [Internet]. 2021. Available from: <https://mipres.sispro.gov.co/>
  60. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. 2022. Disponible en: [https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg\\_encabcu m.jsp](https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcu m.jsp)

## 3 Alcance y objetivos

### 3.1 Alcance

La definición del alcance del posicionamiento terapéutico es el resultado de un proceso consecutivo que implica la revisión de guías de práctica clínica nacionales e internacionales, la revisión de literatura científica y la revisión y discusión por parte de expertos clínicos con el fin de obtener los escenarios clínicos de utilidad para un posicionamiento, los grupos y subgrupos de población de interés, las intervenciones que son objeto de posicionamiento y la o las preguntas de investigación que guiarán las evaluaciones de efectividad, seguridad y económica en salud, con los respectivos desenlaces priorizados para lograr las comparaciones de las moléculas al interior de los grupos.

De acuerdo con lo anterior, y a partir de la información sobre la condición de salud, donde se brinda información relacionada con el abordaje terapéutico empleado durante el tratamiento para RA, se construyó el listado preliminar de medicamentos y las combinaciones propuestas para cada una de las fases, con lo cual se formuló la pregunta preliminar (definida con el experto clínico del grupo desarrollador) y se llevó a cabo el proceso de refinamiento a través del primer panel de expertos para definir la pregunta en su versión final. El listado preliminar, incluyó todos los medicamentos (aprobados y no aprobados por el INVIMA) sobre los cuales se encontró evidencia de uso para el manejo crónico en pacientes con RA, con el objeto de mostrar una revisión exhaustiva y completa del tema; no obstante el posicionamiento sólo tendrá en cuenta aquellos con autorización vigente en el país.

### 3.2 Objetivo

Desarrollar el posicionamiento terapéutico de los tratamientos farmacológicos para el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica, mediante un proceso que incluirá una evaluación de efectividad y seguridad, una evaluación económica y un ejercicio de valoración del posicionamiento terapéutico con especialistas clínicos.

Los tratamientos que se contemplan para posicionamiento previo al panel son:

- Antihistamínicos nasales - (ATC R01AC)
- Estabilizadores de mastocitos - (ATC R01AC)
- Corticosteroides nasales - (ATC R01AD)
- Combinaciones de antihistamínicos y corticosteroides nasales - (ATC R01AD)
- Anticolinérgicos nasales - (ATC R01AX)
- Antagonistas de los receptores de leucotrienos - (ATC R03DC)
- Antihistamínicos orales + Antagonistas de los receptores de leucotrienos - (ATC R03DC)
- Antihistamínicos orales -(ATC R06A)

Para mayor detalle dirigirse a la tabla 5.1 de la sección: descripción de las tecnológicas incluidas en el posicionamiento y sus características

Los grupos de tratamiento fueron determinados a través una búsqueda preliminar de la literatura en guías de práctica clínica, protocolos de manejo y revisiones de la literatura y se complementó por medio de la consulta a los especialistas clínicos del grupo desarrollador

### 3.3 Pregunta de investigación final concertada con todos los

#### 3.3.1 Pregunta para la evaluación de efectividad y seguridad

La pregunta de investigación para la realización de la evaluación de efectividad y seguridad se definió a partir de una búsqueda preliminar de la literatura en guías de práctica clínica, protocolos de manejo y revisiones de la literatura y se complementó por medio de la consulta a los especialistas clínicos del grupo desarrollador (**ver Anexo A**). Luego se concertó en un panel con diferentes actores (metodólogos, economistas y especialistas clínicos) cuyo desarrollo y conclusiones se presenta en el **anexo B2**.

A continuación, se presentan las preguntas de investigación final concertada con todos los actores:

**Pregunta 1:** ¿Cuál es la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos comparados entre ellos usados en pacientes de 2 a 5 años con diagnóstico de Rinitis Alérgica intermitente/persistente leve, moderada o grave?

**Pregunta 2:** ¿Cuál es la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos comparados entre ellos usados en pacientes de 6 a 11 años con diagnóstico de Rinitis Alérgica intermitente/persistente leve, moderada o grave?

**Pregunta 3:** ¿Cuál es la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos comparados entre ellos usados en pacientes adolescentes y adultos con diagnóstico de Rinitis Alérgica intermitente/persistente leve, moderada o grave?

Los elementos correspondientes a la población, intervención, comparación y desenlaces para la pregunta 1, 2 y 3 se presentan en la Tabla 2, Tabla 3 y en la Tabla 4 en el formato PICO, respectivamente.

**Tabla 2. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con rinitis alérgica (Población pediátrica de 2 a 5 años)**

<b>Población</b>	Pacientes entre 2 a 5 años con diagnóstico de Rinitis Alérgica intermitente (leve o <b>moderada / grave</b> ) o <b>persistente</b> (leve o <b>moderada / grave</b> )			
<b>Intervención (Tratamientos)</b>	<b>Cualquiera de las siguientes opciones terapéuticas en monoterapia o en combinación:</b>			
	<b>Antihistamínicos nasales</b>	<b>Corticosteroides nasales</b>	<b>Antihistamínicos orales</b>	<b>Combinaciones de antihistamínicos y corticosteroides nasales</b>
	- Azelastina	- Beclometasona - Budesonida - Fluticasona propionato - Mometasona - Triamcinolona - Fluticasona furoato	- Difenhidramina - Clemastina - Cetirizina - Levocetirizina - Loratadina - Ketotifeno - Fexofenadina	- Azelastina + Mometasona

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
de rinitis alérgica

			- Desloratadina - Rupatadina - Bilastina	
	<b>Anticolinérgicos nasales</b> - Ipratropio bromuro	<b>Estabilizadores de mastocitos</b> - Cromoglicato de sodio	<b>Antagonistas de los receptores de leucotrienos</b> - Montelukast	<b>Antihistamínicos orales + Antagonistas de los receptores de leucotrienos</b>  Levocetirizina + Montelukast
<b>Comparador</b>	Entre la misma intervención - Intragrupos farmacológicos e Intergrupos.			
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Efectividad/eficacia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EVA o escalas de puntuación (TNSS, RTSS, RAP, RMS, VAS) de control de síntomas para: Prurito, rinorrea, congestión nasal y estornudos o cualquier combinación de estos síntomas puntuados en cualquier otra escala.</li> <li>Puntuaciones totales de síntomas oculares (TOSS)</li> <li>Rendimiento académico</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Somnolencia / sedación u otros parámetros de calidad del sueño evaluados</li> <li>Epistaxis</li> <li>Rinitis de rebote</li> <li>Efectos neuropsiquiátricos</li> <li>Rinodinia</li> </ul>			
<b>Subgrupos de análisis:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rinitis Alérgica <b>intermitente (leve)</b></li> <li>Rinitis Alérgica <b>intermitente (moderada / grave)</b></li> <li>Rinitis Alérgica <b>persistente (leve)</b></li> <li>Rinitis Alérgica <b>persistente (moderada / grave)</b></li> </ul>			

Fuente: elaboración propia

**Tabla 3. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con rinitis alérgica (Población pediátrica de 6 a 11 años)**

<b>Población</b>	Pacientes entre 6 a 11 años con diagnóstico de Rinitis Alérgica intermitente (leve o <b>moderada / grave</b> ) o <b>persistente</b> (leve o <b>moderada / grave</b> )			
<b>Intervención (Tratamientos)</b>	<b>Cualquiera de las siguientes opciones terapéuticas en monoterapia o en combinación:</b>			
	<b>Antihistamínicos nasales</b>  - Azelastina - Olopatadina	<b>Corticosteroides nasales</b>  - Beclometasona - Budesonida - Fluticasona propionato - Mometasona - Triamcinolona - Fluticasona furoato - Ciclesonida	<b>Antihistamínicos orales</b>  - Difenhidramina - Clemastina - Cetirizina - Levocetirizina - Loratadina - Ketotifeno - Fexofenadina - Desloratadina - Rupatadina - Bilastina	<b>Combinaciones de antihistamínicos y corticosteroides nasales</b>  - Azelastina + Fluticasona propionato  - Azelastina + Mometasona

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
de la rinitis alérgica

	<b>Estabilizadores de mastocitos</b>  Cromoglicato de sodio	<b>Anticolinérgicos nasales</b>  - Ipratropio bromuro -	<b>Antagonistas de los receptores de leucotrienos</b>  - Montelukast	<b>Antihistamínicos orales + Antagonistas de los receptores de leucotrienos</b>  Levocetirizina + Montelukast
<b>Comparador</b>	Entre la misma intervención - Intragrupos farmacológicos e Intergrupos.			
<b>Desenlaces</b>	<b>Efectividad/eficacia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>EVA o escalas de puntuación (TNSS, RTSS, RAP, RMS, VAS) de control de síntomas para: Prurito, rinorrea, congestión nasal y estornudos o cualquier combinación de estos síntomas puntuados en cualquier otra escala.</li> <li>Puntuaciones totales de síntomas oculares (TOSS)</li> <li>Rendimiento académico</li> </ul> <b>Seguridad:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Somnolencia / sedación u otros parámetros de calidad del sueño evaluados</li> <li>Epistaxis</li> <li>Rinitis de rebote</li> <li>Efectos neuropsiquiátricos</li> <li>Rinodinia</li> </ul>			
<b>Subgrupos de análisis:</b>	- Rinitis Alérgica <b>intermitente (leve)</b> - Rinitis Alérgica <b>intermitente (moderada / grave)</b> - Rinitis Alérgica <b>persistente (leve)</b> - Rinitis Alérgica <b>persistente (moderada / grave)</b>			

Fuente: elaboración propia

**Tabla 4. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes con rinitis alérgica (Población adolescente y adulta)**

<b>Población</b>	Pacientes adolescentes y adultos con diagnóstico de Rinitis Alérgica intermitente/persistente leve, moderada o grave			
<b>Intervención (Tratamientos)</b>	<b>Cualquiera de las siguientes opciones terapéuticas en monoterapia o en combinación:</b>			
	<b>Antihistamínicos nasales</b>  - Azelastina - Olopatadina	<b>Corticosteroides nasales</b>  - Beclometasona - Budesonida - Fluticasona propionato - Mometasona - Triamcinolona - Fluticasona furoato - Ciclesonida	<b>Antihistamínicos orales</b>  - Difenhidramina - Clemastina - Cetirizina - Levocetirizina - Loratadina - Ketotifeno - Fexofenadina - Desloratadina - Rupatadina - Bilastina	<b>Combinaciones de antihistamínicos y corticosteroides nasales</b>  - Azelastina + Fluticasona propionato  - Azelastina + Mometasona
	<b>Estabilizadores de mastocitos</b>  Cromoglicato de sodio	<b>Anticolinérgicos nasales</b>  - Ipratropio bromuro	<b>Antagonistas de los receptores de leucotrienos</b>  - Montelukast	<b>Antihistamínicos orales + Antagonistas de los receptores de leucotrienos</b>  Levocetirizina + Montelukast Desloratadina + Montelukast

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
de rinitis alérgica

<b>Comparador</b>	Entre la misma intervención - Intragrupos farmacológicos e Intergrupos.
<b>Desenlaces</b>	<b>Efectividad/eficacia</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• EVA o escalas de puntuación (TNSS, RTSS, RAP, RMS, VAS) de control de síntomas para: Prurito, rinorrea, congestión nasal y estornudos o cualquier combinación de estos síntomas puntuados en cualquier otra escala.</li><li>• Puntuaciones totales de síntomas oculares (TOSS)</li><li>• Rendimiento académico / rendimiento laboral</li></ul> <b>Seguridad:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Somnolencia / sedación u otros parámetros de calidad del sueño evaluados</li><li>• Epistaxis</li><li>• Rinitis de rebote</li><li>• Efectos neuropsiquiátricos</li><li>• Rinodinia</li></ul>
<b>Subgrupos de análisis:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Rinitis Alérgica <b>intermitente (leve)</b></li><li>- Rinitis Alérgica <b>intermitente (moderada / grave)</b></li><li>- Rinitis Alérgica <b>persistente (leve)</b></li><li>- Rinitis Alérgica <b>persistente (moderada / grave)</b></li><li>- <b>Pacientes gestantes</b></li></ul>

Fuente: elaboración propia

### 3.3.2 Pregunta para la evaluación económica

Las preguntas de investigación para la realización de la evaluación económica, definida a partir de la pregunta para la evaluación de efectividad y seguridad, además de una búsqueda preliminar de la literatura económica, complementadas por medio de la consulta a los especialistas clínicos del grupo desarrollador y concertadas en el panel de especialistas, siguiendo la estructura estándar definida en el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones económica del IETS (1) se presentan a continuación:

- 1 ¿Cuál es la costo-efectividad de los antihistamínicos nasales y orales, corticosteroides nasales, descongestionantes nasales, estabilizadores de mastocitos, anticolinérgicos nasales, antagonistas de los receptores de leucotrienos, combinaciones de antihistamínicos y corticosteroides nasales, combinación de antihistamínicos orales y antagonistas de los receptores de leucotrienos para pacientes entre los 2 y 5 años con diagnóstico de rinitis alérgica intermitente/persistente leve, moderada o grave?
- 2 ¿Cuál es la costo-efectividad de los antihistamínicos nasales y orales, corticosteroides nasales, descongestionantes nasales, estabilizadores de mastocitos, anticolinérgicos nasales, antagonistas de los receptores de leucotrienos, combinaciones de antihistamínicos y corticosteroides nasales, combinación de antihistamínicos orales y antagonistas de los receptores de leucotrienos para pacientes entre los 6 y 11 años con diagnóstico de rinitis alérgica intermitente/persistente leve, moderada o grave?
- 3 ¿Cuál es la costo-efectividad de los antihistamínicos nasales y orales, corticosteroides nasales, descongestionantes nasales, estabilizadores de



mastocitos, anticolinérgicos nasales, antagonistas de los receptores de leucotrienos, combinaciones de antihistamínicos y corticosteroides nasales, combinación de antihistamínicos orales y antagonistas de los receptores de leucotrienos para pacientes adolescentes y adultos con diagnóstico de rinitis alérgica intermitente/persistente leve, moderada o grave?

## 3.4 Criterios de exclusión para el posicionamiento

### 3.4.1 Población no incluida

Dado que la misma condición (rinitis alérgica) se define como una enfermedad de carácter crónico y recurrente; para el posicionamiento solo se considerará población con tratamiento crónico de rinitis (dado que en las tres poblaciones de interés es la más prevalente). Tratamientos para la población con presentaciones o exacerbaciones agudas de la RA no serán consideradas.

### 3.4.2 Intervenciones no incluidas

No se incluirán en el ejercicio de posicionamiento terapéutico aquellas tecnologías de salud que:

- No tienen indicación aprobada por el INVIMA para la condición de salud de interés.
- En el caso de aquellas tecnologías que tienen indicación INVIMA para la condición de salud de interés, pero no encontremos evidencia de efectividad y seguridad, se presentarán en el panel de posicionamiento y con el grupo de expertos clínicos se definirá si es pertinente darles una posición dada la ausencia de esta evidencia o si se hace mención a las mismas explicando lo anterior.
- Los extractos alérgicos no serán abordados dentro del posicionamiento, ni dentro de la revisión sistemática dado que: 1) no son alternativas que apliquen para todos los pacientes sino que aplican únicamente para sujetos sensibilizados a ciertos alérgenos en particular (la inmunoterapia va dirigida contra alérgenos muy específicos – terapia dirigida); 2) No es un tratamiento que se use con el fin de competir con otros tratamiento farmacológicos, se considera como un tratamiento complementario y nunca se inicia esta terapia sin haber ensayado tratamiento farmacológicos previos.
- Medicamentos que no hacen parte del manejo crónico de la enfermedad: los tratamientos para la población con presentaciones o exacerbaciones agudas de la rinitis alérgica no se incluyeron en el posicionamiento terapéutico al no ser el objeto de estudio como se explica en la sección 3.4.1 y 5.2.
- Medicamentos con registros sanitarios vencidos ver sección 5.2.

### 3.4.3 Desenlaces no incluidos

Los desenlaces identificados durante el panel de expertos como importantes, pero no críticos o clasificados como no importantes para la toma de decisiones no fueron considerados para el proceso de revisión **Anexo C**.



A continuación, se listan los desenlaces no incluidos:

Calidad de vida (RQLQ, QOL, SF-36), calidad del sueño (ESS, RQLQ, TSS), cambios rinoscópicos, flujo inspiratorio nasal, evaluación eje hipotálamo- hipófisis – suprarrenal, evaluación alteración en crecimiento, nasofaringitis, cefalea, boca seca, eccema perinasal, mareo, hipertensión, efectos de presión intraocular, arritmias cardíacas y perforación septal.

### **3.5 Referencias**

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2020.

## 4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología

### 4.1 Metodología

Se hizo la búsqueda de literatura a partir de las preguntas definidas en el apartado 3.3.1.

Se contempló inicialmente la búsqueda y selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), metaanálisis y metaanálisis en red publicados en los últimos cinco años; sin embargo, ante la ausencia de RSL y metaanálisis de bajo riesgo de sesgo que respondieran adecuadamente las preguntas planteadas, la metodología consistió en buscar estudios primarios (ECA fase III y postcomercialización), sin restricción de fecha. Luego se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos y se procedió a la realización de la síntesis de la evidencia de manera cualitativa; se analizó la posibilidad de llevar a cabo un metaanálisis de novo en red cuando no se dispuso de comparaciones directas entre las tecnologías evaluadas, no obstante, dada la heterogeneidad entre los diferentes instrumentos y tiempos de medición entre estudios no se consideró apropiado.

La metodología detallada se presenta en los apartados a continuación.

#### 4.1.1 Búsqueda de información

Para la realización de la búsqueda de información se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

##### 4.1.1.1 Criterios de elegibilidad

###### Criterios de inclusión

###### Tipo de participantes

Estudios que incluyeron pacientes pediátricos de 2 a 5 años, de 6 a 11 años y población adolescente y adulta, de cualquier sexo, con rinitis alérgica intermitente o persistente con cualquier tipo de gravedad (leve o moderada/grave)

###### Tipo de intervención

Se incluyeron los siguientes medicamentos para el tratamiento de la rinitis alérgica:

- **Antihistamínicos nasales:** Azelastina, Olopatadina.
- **Corticosteroides nasales:** Beclometasona, Budesonida, Fluticasona propionato, Mometasona, Triamcinolona, Fluticasona furoato, Ciclesonida.
- **Antihistamínicos orales:** Difenhidramina, Clemastina, Cetirizina, Levocetirizina, Loratadina, Ketotifeno, Fexofenadina, Desloratadina, Rupatadina, Bilastina.
- **Estabilizadores de mastocitos:** Cromoglicato de sodio.
- **Anticolinérgicos nasales:** Ipratropio bromuro.
- **Antagonistas de los receptores de leucotrienos:** Montelukast.
- **Combinaciones de antihistamínicos y corticosteroides nasales:** Azelastina + Fluticasona propionato, Azelastina + Mometasona.

- **Antihistamínicos orales + Antagonistas de los receptores de leucotrienos:**  
Levocetirizina + Montelukast, Desloratadina + Montelukast

### **Comparador**

Dado que el ejercicio de posicionamiento implica la comparación de la efectividad y seguridad entre tratamientos, se seleccionaron estudios que hicieran las evaluaciones entre los mismos tratamientos propuestos en la intervención, además de tratamientos reportados en la literatura, que, aunque no tuviesen aprobación por el INVIMA, se usaron para evaluar posibles comparaciones indirectas en caso que no existieran comparaciones directas entre los fármacos con esta aprobación.

### **Tipos de desenlaces**

Se tuvieron en cuenta los desenlaces de efectividad y seguridad calificados por los especialistas clínicos como críticos. El proceso de votación para la graduación de los desenlaces se describe en el Anexo C. Así, se seleccionaron estudios que reportaron estos desenlaces:

#### **Efectividad/eficacia:**

- EVA o escalas de puntuación (TNSS, RTSS, RAP, RMS, VAS) de control de síntomas para: Prurito, rinorrea, congestión nasal y estornudos o cualquier combinación de estos síntomas puntuados en cualquier otra escala.
- Puntuaciones totales de síntomas oculares (TOSS)
- Rendimiento académico / rendimiento laboral / Calidad de vida.

#### **Seguridad:**

- Somnolencia / sedación u otros parámetros de calidad del sueño evaluados
- Epistaxis
- Rinitis de rebote
- Efectos neuropsiquiátricos (Cefalea / Mareo)
- Rinodinia

#### **Criterios de exclusión**

- Documentos publicados en idiomas diferentes al español, inglés y portugués.
- Teniendo en cuenta que el objetivo de la evaluación es la comparación entre fármacos con eficacia ya evaluada, no se incluyeron estudios donde el único comparador fuera el placebo.

#### **4.1.1.2 Fuentes de información**

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (1). Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane, Epistemonikos y LILACS. Adicionalmente, se realizó la búsqueda de literatura gris a través de Google

Académico y se complementaron con la revisión de las referencias de los estudios encontrados.

- Se accedió a MEDLINE a través de PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).
- Se accedió a Embase a través de [www.embase.com](http://www.embase.com).
- Se accedió a la biblioteca de Cochrane a través de [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com).
- Se accedió a LILACS a través de <https://lilacs.bvsalud.org/en/>
- Se accedió a Google Académico a través de <https://scholar.google.es>
- Se accedió a Epistemonikos a través de <https://www.epistemonikos.org/es>

Así mismo, se buscó información sobre vigilancia poscomercialización para documentar la frecuencia de eventos adversos asociados al uso de las tecnologías de interés, por medio de las páginas de internet del INVIMA, Uppsala Monitoring Centre, EMA (European Medicines Agency), ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil), MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - Reino Unido) y FDA (Food and Drug Administration - Estados Unidos).

## 4.2 Resultados

### 4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

Las búsquedas en bases de datos para estudios primarios arrojaron 7.529 registros y 111 en otras fuentes, tras remover duplicados se tamizaron 5.085 referencias; luego de este proceso se revisó el texto completo de 788 estudios, posteriormente, 693 fueron excluidos. Fueron incluidos un total de 95 ECA con la estrategia de búsqueda utilizada. En el **anexo E** se presenta el diagrama de flujo PRISMA y en el **anexo F** se muestra la lista de ECA incluidos y de los estudios excluidos junto con las razones de exclusión.

Los ensayos clínicos incluidos corresponden a: (7-101)

### 4.2.2 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios

La evaluación de riesgo de sesgo general para ECA realizada mediante ROB 2 para cada desenlace, mostró una alta variedad en la calificación; en los estudios que evaluaron escalas de puntuación nasal la valoración general fue de alto riesgo para 24 estudios (7,9,52,53,55,56,62,81,88–90,93,11,97,98,14,25,29,32,35,48,50); de moderado riesgo en 18 ensayos clínicos incluidos para esta RSL (13,16,18,21,26,31,34,42,43,49,57,60,72,73,80,86,87,94) y bajo riesgo en 45 ECA (8,14,28,30,33,36,37,39–41,45,46,15,51,54,58,59,61,63,66–69,17,71,75–78,84–86,92,94,19,96,99–101,20,22–24,27); para los estudios que valoraron como efectividad resultados de calidad de vida dos presentaron alto riesgo de sesgo (14,35); 5 moderado riesgo de sesgo (12,18,34,49,57) y 10 bajo riesgo de sesgo (10,15,19,20,22,24,28,76,78).

Con respecto a los desenlaces de seguridad, se calificó en los estudios que evaluaron algún efecto neuropsiquiátrico como cefalea o mareo con alto riesgo de sesgo en siete ECA (35,48,55,56,64,70,74), moderado riesgo en ocho estudios (31,42,60,65,86,87,90,92) y se consideró de bajo riesgo en 29 de los estudios (8,15,37,39,41,43–46,58,59,61,17,67–69,71,75,84,85,91,101,19,20,23,28,30,33,36).

Así mismo para los ECA que evaluaron epistaxis, cuatro ECA se clasificaron como estudios de alto riesgo de sesgo (7,29,70,74), nueve estudios se consideraron como estudios con algunas preocupaciones (26,31,60,79,80,82,86,87,90) y 14 estudios con bajo riesgo de sesgo (8,17,91,94,100,101,28,36,41,44,58,67,68,77); para los estudios que reportaron resultados de somnolencia / sedación u otros parámetros de calidad del sueño se consideraron dos de alto riesgo (29,35), 4 con algunas preocupaciones (42,82,83,90) y 19 estudios fueron considerados como de alto riesgo (8,19,20,23,27,28,33,43,45,47,54,58,59,61,68,71,75,92,94).

En general la valoración que derivó en alto riesgo de sesgo en el desenlace de escalas de puntuación nasal procede del dominio 4 en un 37,4% que corresponden a los procesos para la medición y análisis a ciego de los resultados y en un 24,7 % al dominio 2 que corresponde al ocultamiento de la asignación, en menor proporción se encuentran el dominio 1 (15,7%), al dominio 3 (8,57%) y al dominio 5 (14,2%). Para los estudios que evaluaron calidad de vida y presentaron alto riesgo de sesgo la valoración procedió de manera similar en un 5.9% para los dominios 1,2,3 y 4; no se presentaron valoraciones negativas en relación con los tipos de análisis de información.

Con relación a los desenlaces de seguridad; el riesgo de sesgo en los estudios que evaluaron efectos neuropsiquiátricos (cefalea o mareo) esto aconteció como consecuencia de potencial sesgo en el dominio 4 y 2 (15,6% y 11,%, respectivamente) principalmente asociado a la ausencia de ciego en algunos estudios; esta misma tendencia se observó para los demás desenlaces evaluados (Epistaxis y somnolencia) donde el dominio 4 fue el que aportó en mayor proporción al riesgo de sesgo.

#### **4.2.3 Síntesis de evidencia de efectividad**

A continuación, se presenta una síntesis específica de los resultados de efectividad y seguridad para cada uno de los ECA incluidos

Tabla 5. Tabla resumen de evidencia encontrada para cada uno de los subgrupos de cada una de las intervenciones.

	Grupo de población por edad	FRECUENCIA RINITIS	GRAVEDAD RINITIS	No ECA	AZE	BEC	BIL	BUD	CET	CHL	CIC	CLE	CRO-S	CYP	DES	DIP	FEX	FLU-F	FLU-P	HID	IPR	KET	LEV	LOR	MOM-F	MONK	OLO	OXY	RUP	SN	TRI	Combinaciones		
Pregunta 1	2-5 AÑOS	PERSISTENTE	NI	2					x									x				x			x							NI		
Pregunta 2	6-11 AÑOS	INTERMITENTE	NI	2					x														x						x		NI			
		PERSISTENTE	NI	2		x													x				x									NI		
			MODERADO GRAVE	5		x			x	x														x	x		x				x		NI	
Pregunta 3	ADOLESCENTES Y ADULTOS	PERSISTENTE	MODERADO GRAVE	6	x	x	x	x	x				x		x								x		x	x			x			MONK+LEV MONK+DES		
			NI	11		x			x	x			x			x								x	x	x	x			x			MONK+LEV MONK+DES FLU+MONK FLU+OXY	
		INTERMITENTE	MODERADO GRAVE	15	x	x				x						x	x	x	x						x	x						x		AZE+FEX AZE+FLU FLU-P + CET FLU-P + MONK CET+ MONK FLU+LOR MONK+FEX MONK+LEV
			NI	38	x	x	x	x	x	x	x			x			x		x	x	x					x	x	x	x		x			BUD+MONK CET+ MONK MONK+LOR MOM-F+LOR AZE+LOR
		Sin clasificar	15	x			x	x	x	x										x					x	x		x	x		x			FLU+OXY MONK+FEX MONK+FLU MONK+LEV MONK+LOR AZE+FLU

NI: No informado  
Fuente: Elaboración propia.

■ Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
de rinitis alérgica \_\_\_\_\_



### 4.3 Referencias

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2020.
2. McMaster University. Search Filters for MEDLINE in Ovid Syntax and the PubMed translation. 2016.
3. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009 Aug;151(4):W65-94.
4. Cochrane Methods Bias. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. 2020.
5. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(7):760–8.
6. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ Br Med J.* 2014 Sep;349:g5630.
7. Adamopoulos G, Manolopoulos L, Giotakis I. A comparison of the efficacy and patient acceptability of budesonide and beclomethasone dipropionate aqueous nasal sprays in patients with perennial rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1995 Aug;20(4):340–4.
8. Anolik R, Group MFNSWLS. Clinical benefits of combination treatment with mometasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(3):264–71.
9. Chen H, Lou H, Wang Y, Cao F, Zhang L, Wang C. Comparison of the efficacy and mechanisms of intranasal budesonide, montelukast, and their combination in treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018 Nov;8(11):1242–52.
10. Chen S-T, Lu K-H, Sun H-L, Chang W-T, Lue K-H, Chou M-C. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2006 Feb;17(1):49–54.
11. Chowdary Gaddipatti R, Rao SP, Rajiv K, Jain M. Isotonic nasal spray versus fluticasone nasal spray in treatment of allergic rhinitis. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2017;3(3):581.

12. Ciebiada M, MG C, Kmiecik T, LM D, Gorski P. Quality of life in patients with persistent allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with levocetirizine or desloratadine. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(5):343–9.
13. Ciebiada M, Gorska-Ciebiada M, Barylski M, Kmiecik T, Gorski P, Ciebiada M Barylski M, Kmiecik T, Gorski P G-CM. Use of montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine in patients with persistent allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(1):e1.
14. Ciprandi G, Canonica WG, Grosclaude M, Ostinelli J, Brazzola GG, 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 Jul;57(7):586–91.
15. Condemi J, Schulz R, Lim J, Condemi J Lim J SR. Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray versus loratadine in seasonal allergic rhinitis: efficacy and quality of life. *Ann allergy, asthma Immunol*. 2000;84(5):533.
16. Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, Morici G, Di Gregoli A, Lo Bianco C, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(2):259–67.
17. Drouin M, WH Y, Bertrand B, P VC, Clement P, Dalby K, et al. Once daily mometasone furoate aqueous nasal spray is as effective as twice daily beclomethasone dipropionate for treating perennial allergic rhinitis patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77(2):153–60.
18. Esteitie R, deTineo M, Naclerio RM, Baroody FM. Effect of the addition of montelukast to fluticasone propionate for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol*. 2010 Aug;105(2):155–61.
19. Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, MM G, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*. 2009;64(1):158–65.
20. Fantin S, Maspero J, Bisbal C, Agache I, Donado E, Borja J, et al. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy*. 2008 Jul;63(7):924–31.
21. Fokkens WJ, Scadding GK. Perennial rhinitis in the under 4s: A difficult problem to treat safely and effectively? A comparison of intranasal fluticasone propionate and ketotifen in the treatment of 2–4-year-old children with perennial rhinitis. *Pediatr allergy Immunol*. 2004;15(3):261–6.
22. Ford LB, Matz J, Hankinson T, Prillaman B, Georges G. A comparison of fluticasone propionate nasal spray and cetirizine in ragweed fall seasonal

- allergic rhinitis. *Allergy asthma Proc.* 2015;36(4):313–9.
23. Fr0lund L, Etholm / B, Irander ^ K, Johannessen TA, Odkvist ^ L, Ohlander ^ B, et al. A multicentre study of loratadine, clemastine and placebo in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy.* 1990;45:254–61.
  24. Goh B-S, Ismail MIM, Husain S. Quality of life assessment in patients with moderate to severe allergic rhinitis treated with montelukast and/or intranasal steroids: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Laryngol Otol.* 2014 Mar;128(3):242–8.
  25. Grace N, Ahmed S, Bhuvanewari E, Quadri S, Veena B, Monica N, et al. To evaluate efficacy and safety of rupatadine, bilastine, and levocetirizine in allergic rhinitis at tertiary care hospital, Telangana. *Asian J Pharm Clin Res.* 2021;14(2):140–3.
  26. Gross GN, Berman G, Amar NJ, Caracta CF, Tantry SK. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* 2019 Jun;122(6):630-638.e3.
  27. Hampel F, Ratner P, Mansfield L, Meeves S, Liao Y, Georges G, et al. Fexofenadine hydrochloride, 180 mg, exhibits equivalent efficacy to cetirizine, 10 mg, with less drowsiness in patients with moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Ann allergy, asthma Immunol.* 2003;91(4):354.
  28. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* 2010 Aug;105(2):168–73.
  29. Havle A, Jain V, Ahmed F, Shedge S, Dokania V, Bagwe V, et al. Olopatadine hydrochloride and fluticasone propionate in topical treatment of allergic rhinitis: A single blind randomised study. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(12):MC04.
  30. Baroody FM, Gavanescu L, DeTineo M, Naclerio RM, BD, Baroody FM, Brown D, Gavanescu L, DeTineo M, Naclerio RM. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Apr;127(4):927.
  31. Hebert JR, Nolop K, Lutsky BN. Once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis: an active- and placebo-controlled study. *Allergy.* 1996 Aug;51(8):569–76.
  32. Hillas J, Booth RJ, Somerfield S, Morton R, Avery J, Wilson JD. A comparative trial of intra-nasal beclomethasone dipropionate and sodium cromoglycate in patients with chronic perennial rhinitis. *Clin Allergy.* 1980 May;10(3):253–8.
  33. Howarth PH, Stern MA, Roi L, Reynolds R, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Nov;104(5):927–33.

34. Hyo S, Fujieda S, Kawada R, Kitazawa S, Takenaka H. The efficacy of short-term administration of 3 antihistamines vs placebo under natural exposure to Japanese cedar pollen. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* 2005 Apr;94(4):457–64.
35. Ilyina NI, Edin AS, Astafieva NG, Lopatin AS, Sidorenko I V, Ukhanova OP, et al. Efficacy of a Novel Intranasal Formulation of Azelastine Hydrochloride and Fluticasone Propionate, Delivered in a Single Spray, for the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis: Results from Russia. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(3):255–63.
36. Kaiser HB, Gopalan G, Chung W. Loratadine provides early symptom control in seasonal allergic rhinitis. *Allergy asthma Proc.* 2008;29(6):654–8.
37. Kaiser HB, Diener P, Leahy MJ, Garcia J, Georges G LY, Kaiser HB, Liao Y, Diener P, Leahy MJ, Garcia J, et al. Triamcinolone acetonide and fluticasone propionate nasal sprays provide comparable relief of seasonal allergic rhinitis symptoms regardless of disease severity. *Allergy asthma Proc.* 2004;25(6):423.
38. Kaliner MA, Storms W, Tilles S, Spector S, Tan R, LaForce C, et al. Comparison of olopatadine 0.6% nasal spray versus fluticasone propionate 50 microg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy asthma Proc.* 2009;30(3):255–62.
39. Karaulov AV, Ovchinnikov A, Chernikova M, Nenasheva N VT, Karaulov A V, Vylegzhanina T, Ovchinnikov A, Chernikova M, Nenasheva N. Triamcinolone Acetonide versus Fluticasone Propionate in the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis: a Randomized, Parallel-Group Trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;179(2):142.
40. Kim M-K, Lee SY, Park H-S, Yoon HJ, Kim S-H, Cho YJ, et al. A Randomized, Multicenter, Double-blind, Phase III Study to Evaluate the Efficacy on Allergic Rhinitis and Safety of a Combination Therapy of Montelukast and Levocetirizine in Patients With Asthma and Allergic Rhinitis. *Clin Ther.* 2018 Jul;40(7):1096-1107.e1.
41. Bende M, Carrillo T, Vóna I, MG da C-B, 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(6):617–23.
42. Kowalski ML, Jurkiewicz D, Kruszewski J, Nowak D, Zietkowski Z, Špičáková M, et al. Rupatadine 10 and 20 mg are effective and safe in the treatment of perennial allergic rhinitis after 4 weeks of treatment: a randomized, double-blind, controlled trial with loratadine and placebo. *Therapy.* 2009;6(3):417.
43. Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, P van C, Agache I, Fouquert L, et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-

- blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(9):1338–47.
44. Laforce CF Findlay SR, Meltzer EO, Nathan RA, Stricker W, Weakley S, Field EA, Rogens PR DRJ, LaForce CF Findlay SR, Meltzer EO, Nathan RA, Stricker W, Weakley S, Field EA, Rogenes PR DRJ, LaForce CF, Dockhorn RJ, Findlay SR, Meltzer EO, et al. Fluticasone propionate: an effective alternative treatment for seasonal allergic rhinitis in adults and adolescents. *J Fam Pract*. 1994 Feb;38(2):145.
  45. LaForce C, RJ D, BM P, TJ C, MJ K, MD W, et al. Safety and efficacy of azelastine nasal spray (Astelin NS) for seasonal allergic rhinitis: a 4-week comparative multicenter trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;76(2):181–8.
  46. LaForce CF Wheeler WJ, Berger WE, Rhinitis Study Group CJ, LaForce CF, Corren J, Wheeler WJ, Berger WE, CF L, et al. Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine. *Ann allergy, asthma Immunol*. 2004 Aug;93(2):154–9.
  47. Lai D-S, Lue K-H, Hsieh J-C, Lin K-L, Lee H-S. The comparison of the efficacy and safety of cetirizine, oxatomide, ketotifen, and a placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol*. 2002 Dec;89(6):589–98.
  48. Lalitha A, Mamatha KR, Puttamadaiah GM, Lalitha A Puttamadaiah GM MKR. Azelastine hydrochloride nasal spray and its combination with fluticasone propionate in the management of allergic rhinitis - A comparative study. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2019;9(5):356.
  49. Lee C-F, Sun H-L, Lu K-H, Ku M-S, Lue K-H. The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Pediatr allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2009 Aug;20(5):493–9.
  50. Li H, Sha Q, Zuo K, Jiang H, Cheng L, Shi J, et al. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec [Internet]*. 2009;71(1):50. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-00687332>
  51. Lukat KF, Rivas P, Roger A, Kowalski ML, Botzen U, Wessel F, et al. A direct comparison of efficacy between desloratadine and rupatadine in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Asthma Allergy*. 2013;(6):31–9.
  52. Bender BG, Milgrom H, BG B, Milgrom H, Bender BG MH. Comparison of the effects of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine on daytime alertness and performance in children with seasonal allergic rhinitis. *Ann allergy, asthma Immunol*. 2004 Mar;92(3):344–9.
  53. Mahajan S, Gupta V, Gupta AK, Matreja PS, Singh A, Khanna PML, et al.

- Efficacy and safety of azelastine and levocetirizine in allergic rhinitis. *J Pakistan Med Students*. 2013;3(3):143–7.
54. Mahatme MS, Tadke K, Hiware SK, Dudhgaonkar SD, Wankhede S, DGN, Mahatme MS, Dakhale GN, Tadke K, Hiware SK, Dudhgaonkar SD, et al. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of montelukast-levocetirizine and montelukast-fexofenadine in patients of allergic rhinitis: a randomized, double-blind clinical trial. *Indian J Pharmacol*. 2016;48(6):649.
  55. Maiti R, Rahman J, Jaida J, Allala U, Palani A, Maiti R, Jaida J, Allala U, Palani A, R. J. Rupatadine and levocetirizine for seasonal allergic rhinitis: a comparative study of efficacy and safety. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Aug;136(8):796.
  56. Maiti R, Jaida J, Rahman J, Gaddam R, Palani A, R, Maiti J, Jaida J, Rahman R, Gaddam AP, et al. Olopatadine hydrochloride and rupatadine fumarate in seasonal allergic rhinitis: A comparative study of efficacy and safety. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011;2(4):270.
  57. Mak KK, Lu KH, Sun HL, Lue KH, KMS, Mak K-K, Ku M-S, Lu K-H, Sun H-L, Lue K-H. Comparison of mometasone furoate monohydrate (Nasonex) and fluticasone propionate (Flixonase) nasal sprays in the treatment of dust mite-sensitive children with perennial allergic rhinitis. *Pediatr Neonatol*. 2013 Aug;54(4):239.
  58. Mandl M, Nolop K, BN L. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. 194-079 Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79(4):370–8.
  59. Marmouz F, Giralt J, Izquierdo I. Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Asthma Allergy*. 2011;4:27–35.
  60. Martin BG, Andrews CP, van Bavel JH, Hampel FC, Klein KC, Prillaman BA, et al. Comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and oral montelukast for the treatment of seasonal allergic rhinitis symptoms. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol*. 2006 Jun;96(6):851–7.
  61. Martínez-Cócera C, M DM, Martí-Guadaño E, Pola J, Conde J, Borja J, et al. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double-blind parallel study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(1):22–9.
  62. Matreja PS, Gupta V, Kaur J, Singh S. Efficacy of fluticasone and oxymetazoline as the treatment for allergic rhinitis. *J Clin Diagnostic Res*. 2012;6(1):85–8.
  63. Berger WE, White M V. Efficacy of azelastine nasal spray in patients with an

- unsatisfactory response to loratadine. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* 2003 Aug;91(2):205–11.
64. McArthur JG. A comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1994 Dec;19(6):537–42.
  65. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 May;105(5):917–22.
  66. Meltzer EO, Weiler JM, Widlitz MD. Comparative outdoor study of the efficacy, onset and duration of action, and safety of cetirizine, loratadine, and placebo for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(2):617–26.
  67. Milgrom H, Biondi R, Georgitis JW, Meltzer EO, Munk ZM, Drda K, et al. Comparison of ipratropium bromide 0.03% with beclomethasone dipropionate in the treatment of perennial rhinitis in children. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* 1999 Aug;83(2):105–11.
  68. Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, Urdaneta ER, Patel MK, Franklin KB, et al. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy asthma Proc.* 2017 May;38(3):222–30.
  69. Nayak AS, Philip G, Lu S, Malice M-P, Reiss TF. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* 2002 Jun;88(6):592–600.
  70. Newson-Smith G, Powell M, Baehre M, SP G, MT M. A placebo controlled study comparing the efficacy of intranasal azelastine and beclomethasone in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1997;254(5):236–41.
  71. Patel P, Patel D, Patel P PD. Efficacy comparison of levocetirizine vs montelukast in ragweed sensitized patients. *Ann allergy, asthma Immunol.* 2008;101(3):287–94.
  72. Periasamy N, Pujary K, Bhandarkar AM, Bhandarkar ND, Ramaswamy B. Budesonide vs Saline Nasal Irrigation in Allergic Rhinitis: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Otolaryngol neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg.* 2020 Jun;162(6):979–84.
  73. Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lötval J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(6):949–55.
  74. Berger W, Sher E, Gawchik S, Fineman S, Berger W, Gawchik S, Fineman S



- SE. Safety of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in children: a randomized clinical trial. *Allergy asthma Proc.* 2018 Mar;39(2):110.
75. Raphael GD Wu MM, Druce HM AJT, GD R, JT A, MM W, HM D, Raphael GD, et al. Efficacy of diphenhydramine vs desloratadine and placebo in patients with moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Ann allergy, asthma Immunol.* 2006 Apr;96(4):606–14.
76. Ratner PH, van Bavel JH, Martin BG, Hampel FC, Howland WC, Rogenes PR, et al. A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine, alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Fam Pract.* 1998;14(2):118–25.
77. Ratner PH, Howland WC 3rd, Arastu R, Philpot EE, Klein KC, Baidoo CA, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* 2003 May;90(5):536–42.
78. Ratner PH, Hampel F, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann allergy, asthma Immunol.* 2008 Jan;100(1):74–81.
79. Ratner PH, Meltzer EO, Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009 May;73(5):651–7.
80. Rinne J, Simola M, Malmberg H, Haahtela T. Early treatment of perennial rhinitis with budesonide or cetirizine and its effect on long-term outcome. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(3):426–32.
81. Saint-Martin F, JP D, Pérez I, Izquierdo I, Group FR-RS. A randomized, double-blind, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of rupatadine (20 and 10 mg), a new PAF and H1 receptor-specific histamine antagonist, to loratadine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(1):34–40.
82. Salmun LM, Gates D, Scharf M, Greiding L, Ramon F, Heithoff K. Loratadine versus cetirizine: assessment of somnolence and motivation during the workday. *Clin Ther.* 2000 May;22(5):573–82.
83. Sastre J, Mullol J, Valero A, Valiente R. Efficacy and safety of bilastine 20mg compared with cetirizine 10mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):121–30.
84. Schoenwetter W, Lim J. Comparison of intranasal triamcinolone acetonide with oral loratadine for the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther.* 1995;17(3):479–92.

85. Bernstein DI, Levy AL, Hampel FC, Baidoo CA, Cook CK, Philpot EE, et al. Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2004 Jun;34(6):952–7.
86. Shah SR, Nayak A, Ratner P, Roland P, Wall GM. Effects of Olopatadine Hydrochloride Nasal Spray 0.6 % in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis: A Phase III, Controlled Study in Adolescents and Adults. *Clin Ther.* 2009;31(1):99–107.
87. Small P, Houle PA, Day JH, Briscoe M, Gold M, Brodarec I, et al. A comparison of triamcinolone acetonide nasal aerosol spray and fluticasone propionate aqueous solution spray in the treatment of spring allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Nov;100(5):592.
88. Stern MA, Dahl R, Nielsen LP, 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(4):323–30.
89. Stern MA, Wade AG, Ridout SM, Cambell LM, MA S, AG W, et al. Nasal budesonide offers superior symptom relief in perennial allergic rhinitis in comparison to nasal azelastine. *Ann allergy, asthma Immunol.* 1998 Oct;81(4):354–8.
90. Storms WW, Pearlman DS, Chervinsky P, Grossman J, Halverson PC, Freitag JJ, et al. Effectiveness of azelastine nasal solution in seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J.* 1994 Jun;73(6):382-386,390-394.
91. van As A, Bronsky EA, Dockhorn RJ, Grossman J, Lumry W, Meltzer EO, et al. Once daily fluticasone propionate is as effective for perennial allergic rhinitis as twice daily beclomethasone dipropionate. *J Allergy Clin Immunol.* 1993 Jun;91(6):1146–54.
92. Van Cauwenberge P, Juniper EF. Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2000 Jun;30(6):891–9.
93. Vanitha M, Sowmini K, Santha Sheela Kumari K, Reddy RN, Vanitha M Santha Sheela Kumari K, Reddy RN SK. Efficacy of oral bilastine in comparison with levocetirizine in allergic rhinitis- a randomised clinical trial. *J Clin Diagnostic Res.* 2021;15(8):FC01–4.
94. Vervloet D, Charpin D, Desfougeres J-L. Intranasal fluticasone once daily compared with once-daily cetirizine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. Results of a multicentre, double-blind study. *Clin Drug Investig.* 1997;13(6):291–8.
95. Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, Lipworth BJ. Effects of monotherapy with intra-

- nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp allergy*. 2001 Jan;31(1):61–8.
96. Carr WW, Ratner P, Munzel U, Murray R, Price D, Canonica GW, et al. Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Allergy asthma Proc*. 2012;33(6):450–8.
  97. Zicari AM, Occasi F, Montanari G, Indinnimeo L, De Castro G, Tancredi G, et al. Intranasal budesonide in children affected by persistent allergic rhinitis and its effect on nasal patency and Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) score. *Curr Med Res Opin*. 2015 Mar;31(3):391–6.
  98. Marchisio P, Varricchio A, Baggi E, Bianchini S, Capasso ME, Torretta S, et al. Hypertonic saline is more effective than normal saline in seasonal allergic rhinitis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(3):721–30.
  99. Bjerrum P, Illum P. Treatment of seasonal allergic rhinitis with budesonide and disodium cromoglycate. A double-blind clinical comparison between budesonide and disodium cromoglycate. *Allergy*. 1985;40(1):65–9.
  100. Andrews CP, Martin BG, Jacobs RL, Mohar DE, Diaz JD, Amar NJ, et al. Fluticasone furoate nasal spray is more effective than fexofenadine for nighttime symptoms of seasonal allergy. *Allergy asthma Proc*. 2009;30(2):128–38.
  101. Okubo K, Nakashima M, Miyake N, Komatsubara M, Okuda M. Comparison of fluticasone furoate and fluticasone propionate for the treatment of Japanese cedar pollinosis. *Allergy asthma Proc*. 2009;30(1):84–94.

## **5 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico**

### **5.1 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico**

La mayoría de los pacientes con rinitis alérgica requieren farmacoterapia para el control satisfactorio de los síntomas. El objetivo del tratamiento de la rinitis alérgica está encaminado a disminuir los factores desencadenantes, controlar la respuesta inflamatoria del paciente y aliviar los síntomas más frecuentes (1,2).

Los principales grupos terapéuticos usados en el tratamiento de la rinitis alérgica son: corticosteroides nasales; antihistamínicos nasales y orales; antagonistas de los receptores de leucotrienos; estabilizadores de mastocitos; anticolinérgicos nasales; combinaciones de fármacos, por ejemplo, combinaciones nasales de corticosteroides con antihistamínicos y combinaciones orales de antihistamínicos con antagonistas de los receptores de leucotrienos (2,3).

### **5.2 Mecanismo de acción**

#### **5.2.1 Corticosteroides nasales**

Estos fármacos regulan a la baja las respuestas inflamatorias al unirse al receptor de glucocorticoides (GR) intracelular en el citoplasma de las células inflamatorias. La unión a este receptor crea un complejo, que luego se transloca al núcleo, donde puede interactuar directamente con secuencias de ADN específicas. Los genes activados transcriben ARN mensajero para proteínas antiinflamatorias. Estos fármacos también suprimen la transcripción de genes de las principales citoquinas y quimioquinas proinflamatorias, producen quimiotaxia lenta y deficiente de neutrófilos y monocitos y una menor liberación de enzimas lisosómicas (2,4,5).

#### **5.2.2 Antihistamínicos orales**

Los antihistamínicos H<sub>1</sub> se consideraban antagonistas de los receptores H<sub>1</sub>, pero realmente son agonistas inversos. Se unen al receptor H<sub>1</sub> y regulan a la baja su actividad, cambiando el equilibrio de la forma activa del receptor H<sub>1</sub> a la forma inactiva. Los antihistamínicos de segunda generación producen secreción reducida de citocinas, disminución de la expresión de moléculas de adhesión e inhibición de la infiltración de los eosinófilos. Algunos antihistamínicos también pueden tener efectos estabilizadores de los mastocitos y reducir la supervivencia de los eosinófilos (2,4).

Los antihistamínicos de primera generación pueden estimular tanto como deprimir el sistema nervioso central e inhibir las respuestas colinérgicas muscarínicas (4,6).

#### **5.2.3 Antihistamínicos nasales**

La azelastina compete con la histamina por los sitios del receptor H<sub>1</sub> en las células efectoras e inhibe la liberación de histamina y otros mediadores involucrados en la respuesta alérgica (p. ej., leucotrienos, factor activador de plaquetas). Puede inhibir la acumulación de eosinófilos en el sitio de la inflamación alérgica y prevenir su

**Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de rinitis alérgica**

degranulación. Reduce la hiperreactividad de las vías aéreas y aumenta la motilidad de los cilios epiteliales bronquiales (6,8).

La olopatadina es un antihistamínico de uso tópico con propiedades adicionales antiinflamatorias y estabilizadoras de los mastocitos (4,6,8).

### 5.2.4 Antagonistas de los receptores de leucotrienos

El montelukast se une de forma competitiva y con una gran afinidad y selectividad al receptor de cisteinil leucotrienos tipo 1 (CysLT1); como resultado inhibe la acción de los leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), que son potentes eicosanoides inflamatorios liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. En la mucosa nasal, los cisteinil leucotrienos se liberan después de la exposición al alérgeno durante las reacciones de fase temprana y tardía y producen aumento de la resistencia nasal de las vías respiratorias y síntomas de obstrucción nasal (6,8,9).

### 5.2.5 Estabilizadores de mastocitos

El cromoglicato de sodio actúa principalmente a través de un efecto local en la mucosa nasal inhibiendo la degranulación de los mastocitos sensibilizados que se produce luego de la exposición a antígenos específicos. Sin embargo, no se han establecido los mecanismos específicos de acción del fármaco sobre los mastocitos (6,8).

### 5.2.6 Anticolinérgicos nasales

El bromuro de ipratropio es un antagonista competitivo no selectivo de los receptores muscarínicos. La aplicación local en la mucosa nasal ejerce una acción bloqueadora parasimpática localizada, reduciendo la hipersecreción acuosa al inhibir las secreciones de las glándulas serosas y seromucosas (6,8,9).

## 5.3 Esquemas de dosificación

En la Tabla 6 se presentan la dosificación en rinitis alérgica de los principios activos evaluados.

**Tabla 6 Esquemas de dosificación en el tratamiento de rinitis alérgica**

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
Cromoglicato de sodio	R01AC01	<u>2 a 5 años; 6 a 11 años:</u> Solución de 20 mg/mL en spray (2,6 mg/dosis): Intranasal: Dosis usual: 1 aplicación en cada fosa nasal cada 6 horas (dosis diaria equivalente para gotas nasales) (sugerida por experto clínico). <u>Adolescentes y adultos:</u> Solución de 40 mg/mL en spray (5,2 mg/dosis): Intranasal: 1 aplicación en cada fosa nasal 3 a 4 veces al día. Dosis usual: 1 aplicación en cada fosa nasal cada 6 horas (dosis diaria equivalente para gotas nasales) (sugerida por experto clínico).
Azelastina	R01AC03	Solución al 0.1% (140 mcg/dosis): Intranasal: <u>2 a 5 años; 6 a 11 años:</u> Dosis usual: 1 aplicación en cada fosa nasal dos veces al día. <u>Adolescentes y adultos:</u>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
de la rinitis alérgica

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Rinitis alérgica estacional: Dosis usual: 1 o 2 aplicaciones en cada fosa nasal dos veces al día.</li> <li>Rinitis alérgica perenne: Dosis usual: 1 aplicación en cada fosa nasal dos veces al día.</li> </ul>
Olopatadina	R01AC08	<p>Rinitis alérgica estacional: Solución al 0,6% (600 mcg/dosis): Intranasal: <u>6 a 11 años:</u> Dosis usual: 1 aplicación en cada fosa nasal dos veces al día. <u>Adolescentes y adultos:</u> Dosis usual: 2 aplicaciones en cada fosa nasal dos veces al día.</p>
Beclometasona	R01AD01	<p><i>Nota: dosificación validada con experto clínico; los datos están reportados para el dispositivo de 42 mcg/dosis.</i> Dispositivo de 50 mcg/dosis: Intranasal: <u>2 a 5 años:</u> Dosis usual: 1 aplicación en cada fosa nasal cada 12 horas (sugerida por experto clínico). <u>6 a 11 años:</u> Dosis usual: 1 aplicación en cada fosa nasal dos veces al día. Dosis máxima diaria: 2 aplicaciones en cada fosa nasal dos veces al día (400 mcg). <u>Adolescentes y adultos:</u> Dosis usual: 1 o 2 aplicaciones en cada fosa nasal dos veces al día. Dosis máxima diaria (sugerida por experto clínico): 400 mcg.</p>
Budesonida	R01AD05	<p>Intranasal: <u>2 a 5 años:</u> Dosis usual: 64 mcg/día (dispositivo de 32 mcg/dosis, no disponible en Colombia) (sugerida por experto clínico). <u>6 a 11 años; adolescentes y adultos:</u> Dosis inicial: 2 aplicaciones (128 mcg) en cada fosa nasal una vez al día o 1 aplicación (64 mcg) en cada fosa nasal dos veces al día (dosis diaria total: 256 mcg/día). Una vez se controlen los síntomas, disminuya la dosis a la menor dosis efectiva. Dosis usual (sugerida por experto clínico):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 aplicación en cada fosa nasal una vez al día en niños de 6 a 11 años.</li> <li>1 aplicación en cada fosa nasal dos veces al día en adolescentes y adultos.</li> </ul>
Fluticasona propionato	R01AD08	<p>Dispositivo de 50 mcg/dosis: Intranasal: <u>2 a 5 años; 6 a 11 años:</u> Niños de 4 a 11 años: 1 a 2 aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día. Una vez se controlen los síntomas, reduzca la dosis a 1 aplicación en cada fosa nasal una vez al día. Dosis usual: 1 aplicación en cada fosa nasal una vez al día; en niños de 2 a 4 años se puede administrar esta misma dosis (sugerida por experto clínico). <u>Adolescentes y adultos:</u> Dosis inicial: 2 aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día o 1 aplicación en cada fosa nasal dos veces al día; si los síntomas se controlan después de 1 semana, considere la reducción de la dosis a 1 aplicación en cada fosa nasal una vez al día (dosis máxima: 200 mcg/día). Dosis usual: 2 aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día (sugerida por experto clínico).</p>
Mometasona	R01AD09	<p>Dispositivo de 50 mcg/dosis: Intranasal: <u>2 a 5 años; 6 a 11 años:</u> 1 aplicación en cada fosa nasal una vez al día. <u>Adolescentes y adultos:</u> 2 aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día.</p>
Triamcinolona	R01AD11	<p>Dispositivo de 55 mcg/dosis: Intranasal: <u>2 a 5 años:</u> 1 aplicación en cada fosa nasal una vez al día. <u>6 a 11 años:</u> Dosis inicial: 1 aplicación en cada fosa nasal una vez al día; si la respuesta no es adecuada se puede aumentar a 2 aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día. Dosis máxima diaria: 220 mcg/día. Dosis usual: 1 aplicación en cada fosa nasal una vez al día (sugerida por experto clínico).</p>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
de rinitis alérgica

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
		<p><u>Adolescentes y adultos:</u> Dosis inicial: 2 aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día; una vez los síntomas se controlen, reduzca a 1 aplicación en cada fosa nasal una vez al día. Dosis máxima diaria: 220 mcg/día. Dosis usual: 2 aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día (sugerida por experto clínico).</p>
Fluticasona furoato	R01AD12	<p>Dispositivo de 27.5 mcg/dosis: Intranasal: <u>2 a 5 años; 6 a 11 años:</u> Dosis inicial: 1 aplicación en cada fosa nasal una vez al día; si la respuesta es inadecuada, aumentar a 2 aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día. Dosis máxima diaria: 110 mcg/día. Dosis usual: 1 aplicación en cada fosa nasal una vez al día (sugerida por experto clínico). <u>Adolescentes y adultos:</u> Dosis inicial: 2 aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día; una vez se controlen los síntomas, reduzca la dosis a 1 aplicación en cada fosa nasal una vez al día. Dosis máxima diaria: 110 mcg/día. Dosis usual: 2 aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día (sugerida por experto clínico).</p>
Ciclesonida	R01AD13	<p>Dispositivo de 50 mcg/dosis: Intranasal: <u>6 a 11 años:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rinitis alérgica estacional: 2 aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día; dosis máxima diaria: 200 mcg/día.</li> <li>Rinitis alérgica perenne: 1 o 2 aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día; dosis máxima diaria: 200 mcg/día. Dosis usual: 1 aplicación en cada fosa nasal una vez al día (sugerida por experto clínico).</li> </ul> <p><u>Adolescentes y adultos:</u> 2 aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día; dosis máxima diaria: 200 mcg/día.</p>
Azelastina/fluticasona propionato	R01AD58	<p>Rinitis alérgica persistente: Dispositivo de azelastina 137 mcg + fluticasona 50 mcg/dosis: Intranasal: <u>6 a 11 años:</u> Dosis usual: 1 aplicación en cada fosa nasal una vez al día (sugerida por experto clínico). <u>Adolescentes y adultos:</u> Dosis usual: 1 aplicación en cada fosa nasal dos veces al día (sugerida por experto clínico).</p>
Azelastina/mometasona	R01AD59	<p>Dispositivo de azelastina 140 mcg + mometasona 50 mcg/dosis: Intranasal: <u>2 a 5 años; 6 a 11 años:</u> 1 aplicación en cada fosa nasal dos veces al día. Dosis usual: 1 aplicación en cada fosa nasal una vez al día (sugerida por experto clínico). <u>Adolescentes y adultos:</u> Dosis usual: 1 aplicación en cada fosa nasal dos veces al día (sugerida por experto clínico).</p>
Ipratropio bromuro	R01AX03	<p>Solución al 0.06% (42 mcg/dosis): Intranasal: <u>2 a 5 años; 6 a 11 años:</u> Sugerencia experto clínico: Dosis usual:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rinitis alérgica intermitente: 1 aplicación en cada fosa nasal 3 veces al día.</li> <li>Rinitis alérgica persistente: 1 aplicación en cada fosa nasal 2 veces al día.</li> </ul> <p><u>Adolescentes y adultos:</u> Rinitis alérgica estacional: 2 aplicaciones en cada fosa nasal 4 veces al día (dosis total: 672 mcg/día). Sugerencia experto clínico: Dosis usual:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rinitis alérgica intermitente: 2 aplicaciones en cada fosa nasal 3 veces al día.</li> <li>Rinitis alérgica persistente: 1 aplicación en cada fosa nasal 3 veces al día.</li> </ul>



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
de la rinitis alérgica

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
Montelukast	R03DC03	<p><i>Nota: debido al riesgo de efectos adversos neuropsiquiátricos, se debe evaluar el beneficio y el riesgo de montelukast antes de iniciar la terapia.</i></p> <p>Oral:  <u>2 a 5 años:</u> 4 mg una vez al día.  <u>6 a 11 años:</u> 5 mg una vez al día.  <u>Adolescentes y adultos:</u> 10 mg una vez al día.</p>
Levocetirizina/ montelukast	R03DC53	<p>Rinitis alérgica persistente: Oral:  <u>2 a 5 años:</u> 4 mg de montelukast y 1.25 mg de levocetirizina una vez al día.  <u>6 a 11 años:</u> 5 mg de montelukast y 2.5 mg de levocetirizina una vez al día.  <u>Adolescentes y adultos:</u> 10 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina una vez al día.</p>
Desloratadina/ montelukast	R03DC53	<p>Rinitis alérgica persistente: Oral:  <u>Adolescentes y adultos:</u> Dosificación basada en fármacos individuales: 10 mg de montelukast y 5 mg de desloratadina una vez al día.</p>
Difenhidramina	R06AA02	<p><i>Nota: debido a los efectos adversos (agitación/excitación paradójica o sedación), los antihistamínicos H1 (p. ej., difenhidramina) no se recomiendan como terapia de primera línea para el manejo de la rinitis alérgica en pacientes pediátricos; se prefieren los antihistamínicos mínimamente sedantes de segunda generación.</i></p> <p>Oral:  <u>2 a 5 años:</u> <u>6 a 11 años:</u> 5 mg/kg/día dividido en dosis iguales y administrado cada 6 a 8 horas a necesidad; dosis usual: 12.5 a 25 mg/dosis; dosis máxima: 50 mg/dosis. Dosis usual sugerida por experto clínico: 12,5 mg cada 12 horas.  <u>Adolescentes y adultos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Adolescentes:</u> 5 mg/kg/día dividido en dosis iguales y administrado cada 6 a 8 horas a necesidad; dosis usual: 25 a 50 mg/dosis; dosis máxima: 50 mg/dosis.</li> <li>• <u>Adultos:</u> sin información.</li> <li>• <u>Dosis usual:</u> 50 mg cada 12 horas (sugerida por experto clínico).</li> </ul>
Clemastina	R06AA04	<p>Oral:  <u>2 a 5 años:</u>            Dosificación general: 0,05 mg/kg/día como clemastina base: 0,25 a 0,5 mg de clemastina base/día en dos o tres dosis. Dosis máxima diaria: 1 mg de clemastina base.  <u>6 a 11 años:</u>            Jarabe: 0.5 mg de clemastina base dos veces al día. Dosis máxima diaria: 3 mg/día de clemastina base.            Dosis usual: 1 mg de clemastina base una vez al día (sugerida por experto clínico).  <u>Adolescentes y adultos:</u>            Jarabe/tableta: 1 mg de clemastina base dos veces al día; la dosis se puede incrementar hasta 2 mg de clemastina base tres veces al día. Dosis máxima diaria: 6 mg/día de clemastina base.            Dosis usual: 1 mg dos veces al día (sugerida por experto clínico).</p>
Cetirizina	R06AE07	<p>Oral:  <u>2 a 5 años:</u>            Dosis inicial: 2.5 mg una vez al día; la dosis se puede aumentar a 2.5 mg dos veces al día o 5 mg una vez al día. Dosis máxima diaria: 5 mg/día.  <u>6 a 11 años:</u>            Síntomas alérgicos (general): 5 a 10 mg una vez al día.            Dosis usual: 5 mg una vez al día (sugerida por experto clínico).  <u>Adolescentes y adultos:</u>            Adolescentes: 5 a 10 mg una vez al día.            Adultos: 10 mg una vez al día.            Dosis usual: 10 mg una vez al día (sugerida por experto clínico).</p>
Levocetirizina	R06AE09	<p>Oral:  <u>2 a 5 años:</u> 1.25 mg una vez al día. Dosis máxima diaria: 1.25 mg/día.  <u>6 a 11 años:</u> 2.5 mg una vez al día. Dosis máxima diaria: 2.5 mg/día.  <u>Adolescentes y adultos:</u> 5 mg una vez al día; algunos pacientes pueden</p>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
de rinitis alérgica

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
		experimentar alivio de los síntomas con 2.5 mg una vez al día. Dosis máxima diaria: 5 mg/día.
Loratadina	R06AX13	Oral: <u>2 a 5 años:</u> Síntomas alérgicos (general): 5 mg una vez al día. Dosis usual: 2,5 mg/día (sugerida por experto clínico). <u>6 a 11 años:</u> Síntomas alérgicos (general): 5 mg dos veces al día o 10 mg una vez al día. Dosis usual: 5 mg una vez al día (sugerida por experto clínico). <u>Adolescentes y adultos:</u> 10 mg una vez al día o 5 mg dos veces al día. Dosis máxima diaria: 10 mg/día. <i>Nota: los niños pueden necesitar dosis superiores en mg por kg de peso corporal a las necesarias para los adultos. Estas dosis más altas, son tan bien toleradas como las dosis bajas.</i>
Ketotifeno	R06AX17	Oral: <u>2 a 5 años:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niños de entre 6 meses a 3 años: 0,05 mg/kg dos veces al día (por la mañana y por la noche).</li> <li>Niños de más de 3 años: 1 mg dos veces al día (con el desayuno y con la cena).</li> <li>Dosis usual: 0,05 mg/kg de peso cada 24 horas (sugerida por experto clínico).</li> </ul> <u>6 a 11 años:</u> 1 mg dos veces al día (con el desayuno y con la cena). Dosis usual: 1 mg una vez al día (sugerida por experto clínico). <u>Adolescentes y adultos:</u> 1 mg dos veces al día (con el desayuno y la cena). Dosis máxima diaria: 4 mg repartidos en dos tomas al día. Dosis usual: 1 mg una vez al día (sugerida por experto clínico).
Fexofenadina	R06AX26	Oral: <u>2 a 5 años; 6 a 11 años:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Suspensión oral: 30 mg cada 12 horas. Dosis máxima diaria: 60 mg/día.</li> </ul> <u>Adolescentes y adultos:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Suspensión oral: Adolescentes: 60 mg cada 12 horas. Dosis máxima diaria: 120 mg/día.</li> <li>Tableta de 180 mg: 180 mg una vez al día (dosis máxima: 180 mg/día).</li> <li>Tableta de 120 mg: 120 mg una vez al día antes de una comida.</li> <li>Dosis usual: 120 mg una vez al día (sugerida por experto clínico).</li> </ul>
Desloratadina	R06AX27	Oral: <u>2 a 5 años:</u> 1.25 mg una vez al día. <u>6 a 11 años:</u> 2.5 mg una vez al día. <u>Adolescentes y adultos:</u> 5 mg una vez al día.
Rupatadina	R06AX28	Oral: <u>2 a 5 años:</u> Niños de 10 kg a 25 kg: 2.5 mg una vez al día. <u>6 a 11 años:</u> Niños >25 kg: 5 mg una vez al día. <u>Adolescentes y adultos:</u> 10 mg una vez al día.
Bilastina	R06AX29	Oral: <u>2 a 5 años:</u> sin información. <u>6 a 11 años:</u> 10 mg de bilastina una vez al día. <u>Adolescentes y adultos:</u> 20 mg una vez al día.

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de Lexicomp, Medicamentos a un clic, AEMPS, Health Canada, INVIMA (1,3,8–10), y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

## 5.4 Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto de Evaluación Tecnológica

- en Salud IETS. Medicamentos a un clic [Internet]. 2022. Disponible en: <http://medicamentosau clic.gov.co/>
2. DeShazo RD, Kemp SF. Pharmacotherapy of allergic rhinitis [Internet]. UpToDate. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
  3. Servicio Navarro de Salud. Ficha de Evaluación Terapéutica Número 3. Polen de gramíneas extracto alérgico (Oralair®) en rinitis alérgica. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. 2013.
  4. Infac. Tratamiento de la rinitis alérgica. Gobierno Vasco. 2009;17(4):19–24.
  5. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;8(2):108–352.
  6. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13a ed. McGraw-Hill Interamericana; 2019.
  7. Infac. Corticoides nasales. Gobierno Vasco. 2015;23(1):1–5.
  8. Wolters Kluwer. Martindale: The Complete Drug Reference - Lexicomp [Internet]. 2015. Disponible en: <https://online.lexi.com/>
  9. Katzung B. Farmacología básica y clínica. 14a ed. Serrano H, editor. McGraw-Hill Education; 2018.
  10. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information - Lexicomp [Internet]. 2022. Disponible en: <https://online.lexi.com/>
  11. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. 2022. Disponible en: [https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg\\_encabcu m.jsp](https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcu m.jsp)
  12. AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Centro de información de medicamentos [Internet]. 2022. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
  13. Wolters Kluwer. UpToDate [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
  14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health. WHO - ATC/DDD Index [Internet]. 2022. Disponible en: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
  15. Chatham WW. Glucocorticoid effects on the immune system [Internet]. UpToDate. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
  16. Wolters Kluwer. Lexi-Drugs Multinational. Lexicomp [Internet]. 2022. Disponible en: <https://online.lexi.com/>
  17. Health Canada. Drug Product Database Online Query [Internet]. 2022. Disponible en: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

■ Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
de rinitis alérgica

18. Tocaruncho LH. Búsqueda, consolidación y cálculo de pesos corporales para modelamiento económico de medicamentos en pacientes colombianos por grupo de edad. Ministerio de Salud y Protección Social. 2015.

## 6 Evaluación económica

La evaluación económica tiene como objetivo evaluar la costo-efectividad del tratamiento farmacológico para pacientes con rinitis alérgica intermitente y persistente. Las preguntas que enmarcan esta evaluación y el posicionamiento terapéutico aplican para dos grupos terapéuticos, en monoterapia o en combinación:

1. ¿Cuál es la costo-efectividad de los antihistamínicos nasales y orales, corticosteroides nasales, descongestionantes nasales, estabilizadores de mastocitos, anticolinérgicos nasales, antagonistas de los receptores de leucotrienos, combinaciones de antihistamínicos y corticosteroides nasales, combinación de antihistamínicos orales y antagonistas de los receptores de leucotrienos para pacientes entre los 6 y 11 años con diagnóstico de rinitis alérgica intermitente/persistente leve, moderada o grave?
2. ¿Cuál es la costo-efectividad de los antihistamínicos nasales y orales, corticosteroides nasales, descongestionantes nasales, estabilizadores de mastocitos, anticolinérgicos nasales, antagonistas de los receptores de leucotrienos, combinaciones de antihistamínicos y corticosteroides nasales, combinación de antihistamínicos orales y antagonistas de los receptores de leucotrienos para pacientes adolescentes y adultos con diagnóstico de rinitis alérgica intermitente/persistente leve, moderada o grave?

Se presentan a continuación los costos para cuatro poblaciones y sus respectivas tecnologías. Es importante tener en cuenta que la población de 2-5 años y mujeres gestantes, solo se incorpora en la estimación de costos, más no, en los resultados de evaluación económica. La razón está relacionada principalmente por la ausencia de evidencia en términos de seguridad (Tabla 7 y Tabla 8).

**Tabla 7. Costo del tratamiento farmacológico anual de pacientes con RA intermitente**

Población	Principio activo	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Niños 2 a 5 años	Azelastina	\$67.934	\$71.612	\$77.086
	Azelastina/Mometasona	SR	SR	SR
	Beclometasona	\$5.553	\$5.664	\$6.279
	Bilastina	SR	SR	SR
	Budesonida	\$5.284	\$5.284	\$5.284
	Cetirizina	\$4.132	\$4.538	\$10.662
	Clemastina	\$31.792	\$31.792	\$41.288
	Cromoglicato de sodio	\$13.346	\$13.931	\$14.486
	Desloratadina	\$7.491	\$8.051	\$13.028
	Difenhidramina	\$5.414	\$5.804	\$52.265
	Fexofenadina	\$59.435	\$61.027	\$61.027
	Fluticasona furoato	\$18.240	\$19.123	\$38.600
	Fluticasona propionato	\$14.228	\$15.853	\$34.731
	Ipratropio bromuro	\$52.220	\$59.400	\$63.703
	Ketotifeno	\$2.474	\$2.707	\$8.507
	Levocetirizina	\$8.776	\$10.570	\$12.616

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
de trasplante de órgano sólido riñón

Población	Principio activo	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Niños 6 a 11 años	Loratadina	\$1.619	\$1.788	\$2.234
	Mometasona	\$8.765	\$9.495	\$15.053
	Montelukast	\$4.985	\$5.822	\$7.025
	Rupatadina	\$50.958	\$51.543	\$52.644
	Triamcinolona	\$30.422	\$32.350	\$33.739
	Azelastina	\$67.934	\$71.612	\$77.086
	Azelastina/Mometasona	SR	SR	SR
	Beclometasona	\$5.553	\$8.496	\$12.558
	Bilastina	SR	SR	SR
	Budesonida	\$10.567	\$10.567	\$10.567
	Cetirizina	\$2.087	\$2.363	\$5.858
	Ciclesonida	\$42.664	\$42.664	\$42.664
	Clemastina	\$41.287	\$41.287	\$123.863
	Cromoglicato de sodio	\$13.346	\$13.931	\$14.486
	Desloratadina	\$14.982	\$16.102	\$26.056
	Difenhidramina	\$2.804	\$3.091	\$29.978
	Fexofenadina	\$59.435	\$61.027	\$61.027
	Fluticasona furoato	\$18.240	\$19.123	\$38.600
	Fluticasona propionato	\$14.228	\$15.853	\$34.731
	Ipratropio bromuro	\$52.220	\$59.400	\$169.874
	Ketotifeno	\$2.917	\$3.223	\$7.879
	Levocetirizina	\$17.553	\$21.141	\$25.231
Adolescentes y adultos	Loratadina	\$614	\$725	\$2.120
	Mometasona	\$8.765	\$9.495	\$15.053
	Montelukast	\$6.231	\$7.277	\$8.781
	Olopatadina	\$80.686	\$86.847	\$90.861
	Rupatadina	\$101.916	\$103.085	\$105.288
	Triamcinolona	\$30.422	\$32.350	\$67.478
	Azelastina	\$67.934	\$107.418	\$154.172
	Azelastina/Mometasona	SR	SR	SR
	Beclometasona	\$5.553	\$8.496	\$12.558
	Bilastina	\$42.682	\$42.682	\$42.682
	Budesonida	\$21.135	\$21.135	\$21.135
	Cetirizina	\$2.087	\$4.725	\$5.858
	Ciclesonida	\$42.664	\$42.664	\$42.664
	Clemastina	\$82.575	\$82.575	\$247.726
	Cromoglicato de sodio	\$26.692	\$27.861	\$28.972
	Desloratadina	\$12.129	\$13.559	\$21.165
	Difenhidramina	\$11.217	\$12.366	\$29.978
	Fexofenadina	\$20.736	\$20.736	\$31.104
	Fluticasona furoato	\$18.240	\$38.246	\$38.600
	Fluticasona propionato	\$14.228	\$31.705	\$34.731
	Ipratropio bromuro	\$104.440	\$118.799	\$169.874
	Ketotifeno	\$2.917	\$3.223	\$15.758
Levocetirizina	\$9.438	\$21.042	\$26.894	
Mujeres gestantes	Loratadina	\$1.229	\$1.450	\$2.120
	Mometasona	\$17.530	\$18.991	\$30.106
	Montelukast	\$10.857	\$13.163	\$18.980
	Olopatadina	\$161.373	\$173.694	\$181.722
	Rupatadina	\$155.528	\$158.760	\$163.112
	Triamcinolona	\$30.422	\$64.701	\$67.478
	Azelastina	\$67.934	\$107.418	\$154.172
	Azelastina/Mometasona	SR	SR	SR
	Beclometasona	\$5.553	\$8.496	\$12.558
	Bilastina	\$42.682	\$42.682	\$42.682
	Budesonida	\$21.804	\$21.804	\$21.804

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
de la rinitis alérgica

Población	Principio activo	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
	Ciclesonida	\$42.664	\$42.664	\$42.664
	Clemastina	\$82.575	\$82.575	\$247.726
	Cromoglicato de sodio	\$26.692	\$27.861	\$28.972
	Difenhidramina	\$11.217	\$12.366	\$29.978
	Fluticasona furoato	\$18.240	\$38.246	\$38.600
	Ipratropio bromuro	\$104.440	\$118.799	\$169.874
	Mometasona	\$17.530	\$18.991	\$30.106
	Olopatadina	\$161.373	\$173.694	\$181.722
	Rupatadina	\$155.528	\$158.760	\$163.112
	Triamcinolona	\$30.422	\$64.701	\$67.478

SR: Sin reporte.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 8. Costo del tratamiento farmacológico anual de pacientes con RA persistente**

Población	Principio activo	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Niños 2 a 5 años	Azelastina	\$516.582	\$544.552	\$586.174
	Azelastina/Mometasona	SR	SR	SR
	Beclometasona	\$42.225	\$43.071	\$47.747
	Bilastina	SR	SR	SR
	Budesonida	\$40.179	\$40.179	\$40.179
	Cetirizina	\$31.417	\$34.508	\$81.075
	Clemastina	\$241.748	\$241.748	\$313.958
	Cromoglicato de sodio	\$129.366	\$136.022	\$139.406
	Desloratadina	\$56.961	\$61.221	\$99.068
	Difenhidramina	\$41.166	\$44.135	\$397.429
	Fexofenadina	\$451.957	\$464.061	\$464.061
	Fluticasona furoato	\$138.702	\$145.414	\$293.522
	Fluticasona propionato	\$108.192	\$120.546	\$264.103
	Ipratropio bromuro	\$264.726	\$301.123	\$484.406
	Ketotifeno	\$18.813	\$20.588	\$64.686
	Levocetirizina	\$66.737	\$80.379	\$95.931
	Levocetirizina/Montelukast	\$762.154	\$799.018	\$893.454
	Loratadina	\$12.311	\$13.593	\$16.989
	Mometasona	\$66.652	\$72.205	\$114.465
	Niños 6 a 11 años	Montelukast	\$85.770	\$103.361
Rupatadina		\$387.494	\$391.939	\$400.315
Triamcinolona		\$231.335	\$245.998	\$246.559
Azelastina		\$516.582	\$544.552	\$586.174
Azelastina/Fluticasona propionato		\$204.284	\$225.656	\$288.198
Azelastina/Mometasona		SR	SR	SR
Beclometasona		\$42.225	\$64.606	\$95.494
Bilastina		SR	SR	SR
Budesonida		\$80.358	\$80.358	\$80.358
Cetirizina		\$15.868	\$17.965	\$44.548
Ciclesonida		\$162.213	\$162.213	\$324.427
Clemastina		\$313.958	\$313.958	\$313.958
Cromoglicato de sodio		\$101.485	\$105.931	\$110.153
Desloratadina		\$113.923	\$122.442	\$198.137
Difenhidramina		\$21.325	\$23.508	\$227.954
Fexofenadina		\$451.957	\$464.061	\$464.061
Fluticasona furoato		\$138.702	\$145.414	\$293.522
Fluticasona propionato		\$108.192	\$120.546	\$264.103
Ipratropio bromuro		\$264.726	\$301.123	\$484.406



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
de trasplante de órgano sólido riñón

Población	Principio activo	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Adolescentes y adultos	Ketotifeno	\$22.181	\$24.506	\$59.915
	Levocetirizina	\$133.474	\$160.758	\$191.862
	Levocetirizina/Montelukast	\$952.692	\$998.772	\$1.116.818
	Loratadina	\$4.672	\$5.511	\$8.062
	Mometasona	\$66.652	\$72.205	\$114.465
	Montelukast	\$66.568	\$78.876	\$94.947
	Rupatadina	\$774.987	\$783.878	\$800.630
	Triamcinolona	\$231.335	\$245.998	\$513.117
	Azelastina	\$516.582	\$544.552	\$586.174
	Azelastina/Fluticasona propionato	\$408.568	\$451.311	\$576.397
	Azelastina/Mometasona	SR	SR	SR
	Beclometasona	\$42.225	\$64.606	\$95.494
	Bilastina	\$324.558	\$324.558	\$324.558
	Budesonida	\$160.717	160.717	160.717
	Cetirizina	\$15.868	\$35.931	\$44.548
	Ciclesonida	\$324.427	\$324.427	\$324.427
	Clemastina	\$627.917	\$627.917	\$1.883.750
	Cromoglicato de sodio	\$202.969	\$211.863	\$220.306
	Desloratadina	\$92.228	\$103.106	\$160.940
	Desloratadina/Montelukast	\$874.235	\$1.116.442	\$1.222.963
	Difenhidramina	\$85.299	\$94.032	\$227.954
	Fexofenadina	\$157.680	\$157.680	\$236.520
	Fluticasona furoato	\$138.702	\$290.829	\$293.522
	Fluticasona propionato	\$108.192	\$241.093	\$264.103
	Ipratropio bromuro	\$397.090	\$451.685	\$484.406
	Ketotifeno	\$22.181	\$24.506	\$119.830
	Levocetirizina	\$71.767	\$160.010	\$204.506
Levocetirizina/Montelukast	\$1.842.173	\$1.894.505	\$2.006.606	
Loratadina	\$9.344	\$11.023	\$16.125	
Mometasona	\$133.303	\$144.410	\$228.930	
Montelukast	\$79.084	\$97.082	\$147.393	
Rupatadina	\$1.182.662	\$1.207.234	\$1.240.328	
Triamcinolona	\$231.335	\$491.996	\$513.117	
Mujeres gestantes	Azelastina	\$516.582	\$544.552	\$586.174
	Azelastina/Fluticasona propionato	\$408.568	\$451.311	\$576.397
	Azelastina/Mometasona	SR	SR	SR
	Beclometasona	\$42.225	\$64.606	\$95.494
	Bilastina	\$324.558	\$324.558	\$324.558
	Budesonida	\$160.717	\$160.717	\$160.717
	Ciclesonida	\$324.427	\$324.427	\$324.427
	Clemastina	\$627.917	\$627.917	\$1.883.750
	Cromoglicato de sodio	\$202.969	\$211.863	\$220.306
	Difenhidramina	\$85.299	\$94.032	\$227.954
	Fluticasona furoato	\$138.702	\$290.829	\$293.522
	Ipratropio bromuro	\$397.090	\$451.685	\$484.406
	Mometasona	\$133.303	\$144.410	\$228.930
	Rupatadina	\$1.182.662	\$1.207.234	\$1.240.328
	Triamcinolona	\$231.335	\$491.996	\$513.117

SR: Sin reporte.

Fuente: elaboración propia.

De igual manera, en la Tabla 9 se presenta como insumo adicional los costos de los eventos adversos asociados a estos medicamentos. La estimación de los costos de

los eventos adversos se realizó a partir de la construcción de un caso tipo. Este último expone cuál es el manejo clínico habitual que se debe llevar a cabo por parte de los profesionales de salud, cuando un paciente presenta alguno de los tres eventos adversos priorizados: somnolencia, epistaxis o efectos neuropsiquiátricos.

El evento adverso efectos neuropsiquiátricos solamente tiene como costo el valor del cambio de tratamiento según el criterio de los expertos clínicos, razón por la cual no aparece reportado en la siguiente tabla.

**Tabla 9. Costo de los eventos adversos asociados al tratamiento farmacológico de pacientes con RA**

Evento adverso	Recursos	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Somnolencia	Consulta de primera vez por medicina general	\$15,184	\$24.150	\$31.856
Epistaxis	Control de epistaxis, por taponamiento anterior vía transnasal	\$32.988	\$37.025	\$59.493

Fuente: elaboración propia a partir de las bases de datos de Suficiencia 2014-2019, SISMED 2021 y el criterio de expertos clínicos.

El diseño y la elección del tipo de modelo se encuentra justificada en los hallazgos de la revisión de literatura de evaluaciones económicas. En este paso, se encontró solo un artículo que cumplía con todos los criterios de inclusión, este se desarrolló en Colombia y empleó un árbol de decisión para estimar la razón de costo-efectividad de dos corticosteroides nasales (1).

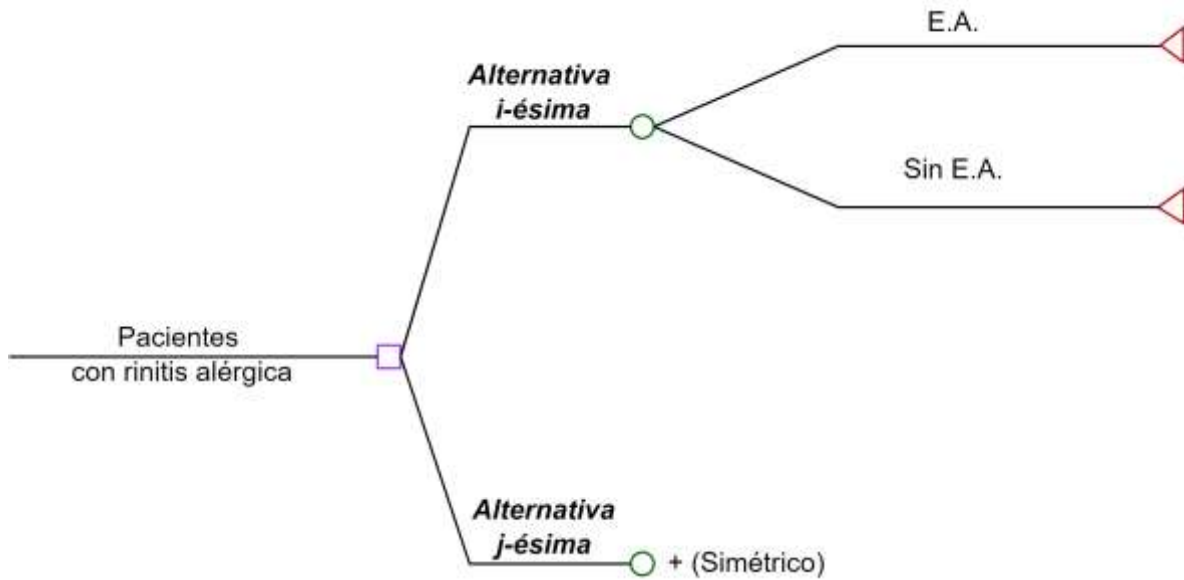
Adicionalmente, son varios los aspectos que se tuvieron en cuenta para seleccionar un árbol de decisión. En primer lugar, este tipo de modelo permite incluir los eventos en salud que presenta un paciente con rinitis alérgica e ir acorde a la temporalidad de cada uno de ellos. En segundo lugar, está en consonancia con la evidencia encontrada en la evaluación económica. Por último, esta propuesta fue discutida y aprobada con el panel de expertos.

El árbol de decisión descrito en la Figura 1 representa los posibles eventos en salud una vez la población inicia el tratamiento farmacológico. Dentro de este se puede presentar un evento adverso o no, los cuales comprenden principalmente tres: somnolencia/sedación, epistaxis y efectos neuropsiquiátricos como cefalea o mareo. Una vez el paciente presenta un evento adverso, se realiza un cambio de tratamiento por otro medicamento del mismo grupo terapéutico o una alternativa de un grupo distinto.

Supuestos del modelo:

- Los eventos definidos para el árbol de decisión son mutuamente excluyentes. El paciente no puede estar en dos eventos de salud al tiempo.
- Se asume que el cambio de tratamiento se realiza a los dos meses
- El desenlace en salud corresponde a eventos adversos evitados.

**Figura 1. Árbol de decisión para pacientes con rinitis alérgica**



Fuente: elaboración propia.

Los resultados del análisis de costo-efectividad, sugieren que desde la perspectiva del sistema de salud (SGSSS) la tecnología que resultó ser costo-efectiva es cetirizina para pacientes de 6 a 11 años para el tratamiento de rinitis intermitente. En cuanto a la rinitis persistente, la fluticasona propionato, ketotifeno e beclometasona, podrían tener una mejor relación entre costos y efectividad. Esta conclusión se mantiene ante variaciones en la mayoría de los parámetros. Los hallazgos del análisis de sensibilidad probabilísticos indican que incluso por debajo del umbral de un PIB per cápita estos medicamentos tienen la probabilidad más alta de ser costo-efectividad (Tabla 10 y Tabla 11).

**Tabla 10. Resultados del modelo para pacientes de 6 a 11 años con rinitis intermitente**

Alternativa	Costos	EAE	$\Delta$ Costos	$\Delta$ EAE	RICE	Referencia	Alternativa costo efectiva
Cetirizina	\$8.045	0,65					Sí
Loratadina	\$9.583	0,64	\$1.538	(0,01)	Dominada	Cetirizina	No

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 11. Resultados del modelo para pacientes de 6 a 11 años con rinitis persistente**

Grupo población	Alternativa	Costos	EAE	$\Delta$ Costos	$\Delta$ EAE	RICE	Referencia	Alternativa a costo efectiva
-----------------	-------------	--------	-----	-----------------	--------------	------	------------	------------------------------

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
de la rinitis alérgica

Grupo de evidencia 1	Fluticasona propionato	\$73.917	0,83					Sí
	Azelastina/Fluticasona propionato	\$120.781	0,81	\$196.806	(0,02)	Dominada	Fluticasona propionato	No
Grupo de evidencia 2	Ketotifeno	\$46.309	0,66					Sí
	Cetirizina	\$61.386	0,49	\$18.985	(0,17)	Dominada	Ketotifeno	No
Grupo de evidencia 3	Beclometasona	\$42.069	0,90					No
	Ipratropio bromuro	\$151.917	0,92	\$109.328	0,02		Beclometasona	Sí
						\$5.908.551		
Grupo de evidencia 4	Beclometasona	\$37.079	0,95					Sí
	Mometasona	\$42.405	0,93	\$5.717	(0,02)	Dominada	Beclometasona	No

Fuente: elaboración propia.

En cuanto a la población de adolescentes y adultos para la condición de rinitis intermitente las tecnologías que resultaron ser costo efectivas y dominantes son desloratadina, loratadina, montelukast, fluticasona de propionato, mometasona, cetirizina, desloratadina y fluticasona furoato. Para la rinitis persistente los resultados sugieren que desde la perspectiva del sistema de salud (SGSSS), las alternativas que resultan ser costo efectivas y dominantes son beclometasona, cetirizina, loratadina, beclometasona y mometasona. Esta conclusión se mantiene ante variaciones en la mayoría de los parámetros (Tabla 12 y Tabla 13).

**Tabla 12. Resultados del modelo para pacientes de adolescente y adultos con rinitis intermitente**

Grupo población	Alternativa	Costos	EAE	ΔCostos	Δ EAE	RICE	Referencia	Alternativa costo efectiva
Grupo de evidencia 1	Beclometasona	\$16.669	0,41					No
	Azelastina	\$57.464	0,75	\$40.795	0,34	\$ 120.038	Beclometasona	Sí
Grupo de evidencia 2	Fluticasona propionato	\$34.369	0,59					No
	Azelastina	\$59.969	0,71	\$25.600	0,12	\$ 220.730	Fluticasona propionato	Sí
Grupo de evidencia 3	Desloratadina	\$13.974	0,63					No
	Bilastina	\$24.551	0,64	\$10.577	0,01	\$ 958.670	Desloratadina	Sí
Grupo de evidencia 4	Desloratadina	\$30.743	0,31			Dominante		Sí
	Difenhidramina	\$40.830	0,00	\$10.087	(0,31)	Dominada	Desloratadina	No
Grupo de evidencia 5	Loratadina	\$6.121	0,84			Dominante		Sí
	Fexofenadina	\$14.203	0,82	\$8.082	(0,02)	Dominada	Loratadina	No
Grupo de evidencia 6	Beclometasona	\$8.516	0,86					No
	Fluticasona propionato	\$21.722	0,91	\$13.207	0,06	\$ 233.127	Beclometasona	Sí
Grupo de evidencia 7	Cetirizina	\$16.051	0,64					No
	Fluticasona furoato	\$21.849	0,93	\$5.798	0,29	\$ 19.934	Cetirizina	Sí
Grupo de evidencia 8	Loratadina	\$9.682	0,31					No
	Fluticasona propionato	\$17.811	0,32	\$8.129	0,01	\$ 556.888	Loratadina	Sí
Grupo de evidencia 9	Montelukast	\$14.624	0,83			Dominante		Sí
	Fluticasona propionato	\$25.243	0,77	\$10.619	(0,06)	Dominada	Montelukast	No
Grupo de evidencia 10	Loratadina	\$38.629	0,00					Sí
	Cetirizina	\$40.211	0,00	\$1.583	0,00	\$ 219.806.262	Loratadina	No
Grupo de evidencia 11	Loratadina	\$4.985	0,78					No
	Mometasona	\$12.020	0,84	\$7.035	0,06	\$ 120.066	Loratadina	Sí
	Azelastina	\$54.870	0,69					No

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de órgano sólido riñón

Grupo población	Alternativa	Costos	EAE	ΔCostos	Δ EAE	RICE	Referencia	Alternativa costo efectiva
Grupo de evidencia 12	Olopatadina	\$84.958	0,78	\$30.088	0,08	\$ 365.410	Azelastina	Sí
Grupo de evidencia 13	Fluticasona propionato	\$26.707	0,78			Dominante		Sí
	Olopatadina	\$86.878	0,78	\$60.171	0,00	Dominada	Fluticasona propionato	No
Grupo de evidencia 14	Mometasona	\$15.157	0,88			Dominante		Sí
	Olopatadina	\$85.799	0,88	\$70.642	0,00	Dominada	Mometasona	No
Grupo de evidencia 15	Loratadina	\$9.354	0,34					No
	Montelukast	\$10.938	0,52	\$1.584	0,18	\$8.574	Loratadina	Sí
Grupo de evidencia 16	Cetirizina	\$24.432	0,38			Dominante		Sí
	Fexofenadina	\$19.244	0,35	-\$5.188	(0,03)	Dominada	Cetirizina	No
Grupo de evidencia 17	Montelukast	\$14.879	0,09					No
	Levocetirizina	\$37.232	0,09	\$22.353	0,00	\$5.154.718	Montelukast	Sí
Grupo de evidencia 18	Desloratadina	\$17.422	0,69			Dominante		Sí
	Rupatadina	\$72.853	0,59	\$55.431	(0,10)	Dominada	Desloratadina	No
Grupo de evidencia 19	Fluticasona propionato	\$27.515	0,72					No
	Triamcinolona	\$36.799	0,85	\$9.284	0,13	\$ 70.125	Fluticasona propionato	Sí
Grupo de evidencia 20	Loratadina	\$9.525	0,32					No
	Triamcinolona	\$27.174	0,36	\$17.649	0,04	\$ 458.274	Loratadina	Sí
Grupo de evidencia 21	Fluticasona furoato	\$19.344	0,69			Dominante		Sí
	Fluticasona propionato	\$22.122	0,69	\$2.778	0,00	Dominada	Fluticasona furoato	No
Grupo de evidencia 22	Fluticasona furoato	\$19.123	1,00			Dominante		Sí
	Fexofenadina	\$20.101	0,78	\$978	(0,22)	Dominada	Fluticasona furoato	No

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 13. Resultados del modelo para pacientes de adolescente y adultos con rinitis persistente**

Grupo población	Alternativa	Costos	EAE	Δ Costos	Δ EAE	RICE	Referencia	Alternativa CE
Grupo evidencia 1	Beclometasona	\$32.303	1,00			Dominante		Sí
	Budesonida	\$89.477	0,89	\$57.174	(0,11)	Dominada	Beclometasona	No
Grupo evidencia 2	Cetirizina	\$27.134	0,94			Dominante		Sí
	Budesonida	\$94.546	0,86	\$67.412	(0,08)	Dominada	Cetirizina	No
Grupo evidencia 3	Cetirizina	\$67.977	0,63					No
	Bilastina	\$169.825	0,78	\$101.848	(0,15)	\$ 671.031	Cetirizina	Sí
Grupo evidencia 4	Loratadina	\$25.418	0,85			Dominante		Sí
	Clemastina	\$266.958	0,41	\$241.540	(0,44)	Dominada	Loratadina	No
Grupo evidencia 5	Beclometasona	\$82.669	0,60			Dominante		Sí
	Mometasona	\$109.908	0,60	\$27.239	0,00	Dominada	Beclometasona	No
Grupo evidencia 6	Mometasona	\$104.245	0,70			Dominante		Sí
	Fluticasona propionato	\$143.252	0,68	\$39.006	(0,02)	Dominada	Mometasona	No
Grupo evidencia 7	Cetirizina	\$81.040	0,50			Dominante		Sí
	Rupatadina	\$464.295	0,50	\$383.255	0,00	Dominada	Cetirizina	No
Grupo evidencia 8	Loratadina	\$98.212	0,30			Dominante		Sí

Grupo población	Alternativa	Costos	EAE	Δ Costos	Δ EAE	RICE	Referencia	Alternativa CE
	Rupatadina	\$396.456	0,25	\$298.245	(0,04)	Dominada	Loratadina	No

Fuente: elaboración propia.

## Referencias

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá, Colombia; 2014. 1-67 p.
2. Schuler Iv CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am.* noviembre de 2021;41(4):613-25.
3. Cox L. Approach to Patients with Allergic Rhinitis: Testing and Treatment. *Med Clin North Am.* enero de 2020;104(1):77-94.
4. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Vladimir Lemos E. Cost-Effectiveness Analysis of Mometasone Furoate Versus Beclomethasone Dipropionate for the Treatment of Pediatric Allergic Rhinitis in Colombia. *Adv Ther.* marzo de 2015;32(3):254-69.
5. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) [Internet]. Disponible en: <https://web.sispro.gov.co/>
6. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Estudio de suficiencia y de los mecanismos de ajuste del riesgo para el cálculo de la Unidad de Pago por Capitación, recursos para garantizar la financiación de tecnologías en salud y servicios en los regímenes Contributivo y Subsidiado [Internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/unidad-de-pago-por-capitacion-upc.aspx>
7. Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, Urdaneta ER, Patel MK, Franklin KB, et al. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* mayo de 2017;38(3):222-30.
8. Ratner PH, Meltzer EO, Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* mayo de 2009;73(5):651-7.
9. Bernstein DI, Levy AL, Hampel FC, Baidoo CA, Cook CK, Philpot EE, et al. Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* junio de 2004;34(6):952-7.
10. Ratner PH, Howland WC, Arastu R, Philpot EE, Klein KC, Baidoo CA, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* mayo de 2003;90(5):536-42.
11. MELTZER E, WEILER J, WIDLITZ M. Comparative outdoor study of the

- efficacy, onset and duration of action, and safety of cetirizine, loratadine, and placebo for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* febrero de 1996;97(2):617-26.
12. Anolik R. Clinical benefits of combination treatment with mometasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* marzo de 2008;100(3):264-71.
  13. Bende M, Carrillo T, Vóna I, MG da C-B, Arheden L, Bender BG, et al. Comparison of intranasal triamcinolone acetonide with oral loratadine for the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* agosto de 2009;105(6):34-40.
  14. Havle A. Olopatadine Hydrochloride and Fluticasone Propionate in Topical Treatment of Allergic Rhinitis: A Single Blind Randomised Study. *J Clin DIAGNOSTIC Res.* 2016;
  15. Gross GN, Berman G, Amar NJ, Caracta CF, Tantry SK. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* junio de 2019;122(6):630-638.e3.
  16. Howarth PH, Stern MA, Roi L, Reynolds R, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis☆☆☆. *J Allergy Clin Immunol.* noviembre de 1999;104(5):927-33.
  17. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* mayo de 2000;105(5):917-22.
  18. Izquierdo I, Agache, Kowalski, Rivas, Roger, Botzen U, et al. A direct comparison of efficacy between desloratadine and rupatadine in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Asthma Allergy.* febrero de 2013;31.
  19. Lai D-S, Lue K-H, Hsieh J-C, Lin K-L, Lee H-S. The comparison of the efficacy and safety of cetirizine, oxatomide, ketotifen, and a placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* diciembre de 2002;89(6):589-98.
  20. Small P, Houle P-A, Day JH, Briscoe M, Gold M, Brodarec I, et al. A comparison of triamcinolone acetonide nasal aerosol spray and fluticasone propionate aqueous solution spray in the treatment of spring allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* noviembre de 1997;100(5):592-5.
  21. Condemi J, Schulz R, Lim J. Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray versus loratadine in seasonal allergic rhinitis: efficacy and quality of life. *Ann*



- Allergy, Asthma Immunol. mayo de 2000;84(5):533-8.
22. Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*. enero de 2009;64(1):158-65.
  23. Rinne J, Simola M, Malmberg H, Haahtela T. Early treatment of perennial rhinitis with budesonide or cetirizine and its effect on long-term outcome. *J Allergy Clin Immunol*. marzo de 2002;109(3):426-32.
  24. Sastre J, Mullol J, Valero A, Valiente R. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. enero de 2012;28(1):121-30.
  25. Drouin M, Yang WH, Bertrand B, Van Cauwenberge P, Clement P, Dalby K, et al. Once Daily Mometasone Furoate Aqueous Nasal Spray Is As Effective as Twice Daily Beclomethasone Dipropionate for Treating Perennial Allergic Rhinitis Patients. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. agosto de 1996;77(2):153-60.
  26. Fantin S, Maspero J, Bisbal C, Agache I, Donado E, Borja J, et al. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy*. junio de 2008;63(7):924-31.
  27. Kowalski ML, Jurkiewicz D, Kruszewski J, Nowak D, Zietkowski Z, Špičaková M, et al. Rupatadine 10 and 20 mg are effective and safe in the treatment of perennial allergic rhinitis after 4 weeks of treatment: a randomized, double-blind, controlled trial with loratadine and placebo. *Therapy*. mayo de 2009;6(3):417-25.
  28. Berger W, Sher E, Gawchik S, Fineman S. Safety of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in children: A randomized clinical trial. *Allergy Asthma Proc*. marzo de 2018;39(2):110-6.
  29. Milgrom H, Biondi R, Georgitis JW, Meltzer EO, Munk ZM, Drda K, et al. Comparison of ipratropium bromide 0.03% with beclomethasone dipropionate in the treatment of perennial rhinitis in children. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. agosto de 1999;83(2):105-11.
  30. Newson-Smith G, Powell M, Baehre M, Garnham SP, MacMahon MT. A placebo controlled study comparing the efficacy of intranasal azelastine and beclomethasone in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 1997;254(5):236-41.
  31. Raphael GD, Angello JT, Wu M-M, Druce HM. Efficacy of diphenhydramine vs desloratadine and placebo in patients with moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. abril de 2006;96(4):606-14.
  32. Van Cauwenberge, Juniper. Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis.

Clin Exp Allergy. junio de 2000;30(6):891-9.

33. VANAS A, BRONSKY E, DOCKHORN R, GROSSMAN J, LUMRY W, MELTZER E, et al. Once daily fluticasone propionate is as effective for perennial allergic rhinitis as twice daily beclomethasone dipropionate. *J Allergy Clin Immunol.* junio de 1993;91(6):1146-54.
34. Vervloet D, Charpin D, Desfougeres J-L. Intranasal Fluticasone Once Daily Compared with Once-Daily Cetirizine in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. *Clin Drug Investig.* junio de 1997;13(6):291-8.
35. Patel P, Patel D. Efficacy comparison of levocetirizine vs montelukast in ragweed sensitized patients. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* septiembre de 2008;101(3):287-94.
36. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* agosto de 2010;105(2):168-73.
37. Okubo K, Nakashima M, Miyake N, Komatsubara M, Okuda M. Comparison of fluticasone furoate and fluticasone propionate for the treatment of Japanese cedar pollinosis. *Allergy Asthma Proc.* enero de 2009;30(1):84-94.
38. Andrews CP, Martin BG, Jacobs RL, Mohar DE, Diaz JD, Amar NJ, et al. Fluticasone furoate nasal spray is more effective than fexofenadine for nighttime symptoms of seasonal allergy. *Allergy Asthma Proc.* marzo de 2009;30(2):128-38.
39. MCARTHUR JG. A comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol.* diciembre de 1994;19(6):537-42.
40. Frølund L, Etholm B, Irander K, Johannessen TA, Ödkvist L, Ohlander B, et al. A multicentre study of loratadine, clemastine and placebo in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy.* mayo de 1990;45(4):254-61.
41. Espinosa O, Rodríguez-Lesmes P, Orozco L, Ávila D, Enríquez H, Romano G, et al. Estimating cost-effectiveness thresholds under a managed healthcare system: experiences from Colombia. *Health Policy Plan [Internet].* 4 de marzo de 2022 [citado 7 de abril de 2022];37(3):359-68. Disponible en: <https://academic.oup.com/heapol/article/37/3/359/6455647>
42. DANE. Producto Interno Bruto (PIB). Cuentas Nacionales Anuales.

## 7 Valoración del posicionamiento terapéutico

### 7.1 Metodología

La valoración del el posicionamiento de tratamiento farmacológico (con registro sanitario vigente en Colombia), para el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica se llevó a cabo mediante un tercer panel de expertos el el 6 de julio de 2022 a a través de la plataforma zoom. Como antecedentes, previo al panel los participantes recibieron durante el segundo panel una presentación detallada de los resultados correspondientes a la evaluación de efectividad y seguridad, alertas sanitarias y de la evaluación económica. Así mismo antes del inicio del panel los participantes también recibieron los documentos con los resultados para la preparación y análisis previo de la información. **En el anexo R** se presenta el informe técnico de síntesis del tercer panel.

#### 7.1.1 Desarrollo y conducción del panel de posicionamiento terapéutico

Para el desarrollo del panel se desarrollaron los siguientes puntos:

1. Objetivo.
2. Preguntas PICO.
3. Espacio para dudas en relación a los resultados entregados.
4. Explicación de la dinámica de posicionamiento y del ejercicio de votación.
5. Resultados de la votación.
6. Consideraciones Finales.

#### 7.1.2 Votación

El posicionamiento se realizó para cada una de las tres poblaciones correspondientes a las tres preguntas (2 a 5 años, 6 a 11 años y adolescentes/adultos) y para cada una de esta según subgrupos de frecuencia de la RA (Intermitente y moderada), en consecuencia se consideraron 6 subgrupos de posicionamiento.

Dada la amplia cantidad de tecnologías disponibles para cada subgrupo de votación y el riesgo de pérdida de consistencia y de reproducibilidad de las respuestas, se decidió para realizar este ejercicio utilizar un modelo de votación bietápica, inicialmente mediante un proceso de calificación y el segundo mediante votación de desempates. La primera etapa consistió en una calificación mediante una puntuación de 1 a 10 de cada una de las tecnologías (siendo 1 la menor preferencia y 10 la mayor preferencia); mediante el promedio de votaciones se identificaron las posiciones de cada una de las tecnologías.

Posteriormente dado que en algunas tecnologías como resultado del ejercicio de la primera etapa podría presentar empates en puntuación, se procedió con la segunda etapa que consistió en una calificación de votación de acuerdo con la regla de Borda. La regla de Borda a menudo se describe como un sistema de votación basado en el consenso en lugar de uno mayoritario, en el cual el votante da un (1) punto a su candidato preferido, 2 puntos a su segundo preferido, y así sucesivamente (como en un orden posicional descendente). Una vez contados



**Figura 3. Formularios para la realización (etapa 2 – desempates – regla de Borda) de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.**

Sección 2 de 7

### 2 a 5 años con Rinitis Alérgica - Intermitente

Por favor diligenciar la siguiente matriz de información, eligiendo únicamente un valor por cada selección de tratamiento (dispuestas en la primer columna). El número 1 hace referencia al tratamiento mayor rendimiento, y el número mayor al tratamiento con menos rendimiento.

¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones? \*

	Pos. 1	Pos. 2	Pos. 3
AZE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BEC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
FLU-P	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones? \*

	Pos. 1	Pos. 2
DIP	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
KET	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>


## 7.2 Resultados

Los resultados correspondientes al ejercicio de votación se presentan a continuación.

**Tabla 14. Resultado general de la votación (etapa 1) para el posicionamiento terapéutico de Rinitis Alérgica**

2 a 5 años con Rinitis Alérgica - Intermitente		2 a 5 años con Rinitis Alérgica - Persistente		6 a 11 años con Rinitis Alérgica - Intermitente		6 a 11 años con Rinitis Alérgica - Persistente		Adolescentes y adultos con Rinitis Alérgica - Intermitente		Adolescentes y adultos con Rinitis Alérgica - Persistente	
Tratamiento	Promedio	Tratamiento	Promedio	Tratamiento	Promedio	Tratamiento	Promedio	Tratamiento	Promedio	Tratamiento	Promedio
CET	9.143	MOM-F	9.571	DES	8.857	MOM-F	9.571	FEX	8.571	FLU-F	9.667
FEX	8.857	FLU-F	9.143	FEX	8.857	FLU-F	9.429	BIL	8.429	BIL	8.429
DES	8.714	TRI	8.000	CET*	8.571	FEX	8.000	CET	8.429	CET	8.429
LEV	8.143	FEX	7.857	LEV	8.286	FLU-P	7.714	LEV	8.286	LEV	8.286
LOR	7.714	LEV	7.857	FLU-F	7.571	LEV	7.714	DES	8.143	DES	8.143
FLU-F	7.571	CET	7.571	LOR*	7.429	CET	7.571	FLU-F	7.714	FLU-F	7.714
RUP	7.429	DES	7.571	RUP	7.429	RUP	7.571	RUP	7.714	RUP	7.714
BIL	7.143	LOR	7.571	BIL	7.286	TRI	7.571	TRI	7.286	MOM-F	7.286
MOM-F	7.000	BUD	7.429	MOM-F	7.286	BEC	7.429	TRI	7.286	TRI	7.286
TRI	6.714	FLU-P	7.286	FLU-P	7.000	DES	7.429	FLU-P	7.000	FLU-P	7.000
BUD	6.571	BEC	7.143	BEC	6.857	AZE + FLU-P	7.286	LOR	7.000	LOR	7.000
AZE	5.857	BIL	6.857	AZE	6.714	BUD	7.143	AZE	6.714	AZE	6.714
BEC	5.857	RUP	6.714	BUD	6.714	AZE + MOM-F	7.143	BUD	6.714	BUD	6.714
FLU-P	5.857	AZE + MOM-F	6.143	TRI	6.714	LOR	7.000	BEC	6.286	BEC	6.286
AZE + MOM-F	4.714	LEV + MONK	4.857	OLO	6.000	BIL	6.714	OLO	6.286	OLO	6.286
MONK	3.286	AZE	4.714	AZE + MOM-F	6.000	CIC	6.429	AZE + MOM-F	6.143	AZE + MOM-F	6.143
IPR	3.000	MONK	4.571	CIC	5.857	AZE	6.000	CIC	6.000	CIC	6.000
CRO-S	2.857	IPR	3.857	IPR	3.857	LEV+ MONK	6.000	IPR	3.857	IPR	3.857
CLE	2.429	KET	2.714	DIP	3.286	MONK	5.000	MONK	3.857	MONK	3.857
DIP	2.286	CRO-S	2.571	CLE	3.143	IPR	4.571	CRO-S	3.000	CRO-S	3.000
KET	2.286	DIP	2.571	CRO-S	2.857	KET	3.000	DIP	3.000	DIP	3.000
		CLE	2.429	MONK	2.857	CRO-S	2.571	KET	2.857	KET	2.857
				KET	2.571	DIP	2.286	CLE	2.429	CLE	2.429
						DIP	2.286				

\*Se denotan en negrilla y por grupo de color los empates en puntuación de la etapa 1. Azelastina (AZE);Beclometasona (BEC);Bilastina (BIL);Budesonida (BUD);Cetirizina (CET);Ciclesonida (CIC);Clemastina (CLE);Cromoglicato de sodio (CRO-S);Desloratadina (DES);Difenhidramina (DIP);Fexofenadina (FEX);Propionato de fluticasona (FLU-P);Furoato de fluticasona (FLU-



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
de la rinitis alérgica

F);Ipratropio\* (IPR);Ketotifeno\* (KET);Levocetirizina (LEV);Loratadina (LOR);Furoato de mometasona (MOM-F);Montelukast (MONK);Clorhidrato de olopatadina (OLO);Rupatadina (RUP);Triamcinolona (TRI) - Fuente: elaboración propia



### **7.3 Recomendación de posicionamiento terapéutico**

Con base en el proceso previamente descrito, se generó la recomendación en la cual se presentan los resultados del posicionamiento terapéutico en una escala ordinal, según su relevancia terapéutica, la opinión de los expertos, perfil de efectividad, seguridad y costos:



■ Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
de trasplante de órgano sólido riñón \_\_\_\_\_

F);Ipratropio\* (IPR);Ketotifeno\* (KET);Levocetirizina (LEV);Loratadina (LOR);Furoato de mometasona (MOM-F);Montelukast (MONK);Clorhidrato de olopatadina (OLO);Rupatadina (RUP);Triamcinolona (TRI) - Fuente: elaboración propia.

## 7.4 Limitaciones

Se presentan los resultados del posicionamiento de fármacos en Rinitis Alérgica. Las moléculas posicionadas, corresponden solamente a las tecnologías incluidas que contaban con aprobación por parte del INVIMA para la condición de salud de interés a la fecha de construcción de las preguntas de investigación, por lo que la aprobación de nuevas tecnologías que ingresen al país luego de la publicación de este posicionamiento terapéutico implica la actualización del ordenamiento final de las alternativas.

Existe una alta heterogeneidad entre los estudios que incluyen sujetos con diagnóstico de rinitis alérgica en cuanto a la medición de los desenlaces de efectividad de los fármacos incluidos en cada estudio. En general, cada estudio utilizó una escala diferente para la valoración de síntomas que evaluaran el efecto de estas moléculas, con diferencias en cuanto a su validación, uso e interpretación. Esta característica limitó la posibilidad de realizar una síntesis cuantitativa tipo metanálisis, por lo cual se presentaron los resultados de las comparaciones directas disponibles. En adición el alto número de alternativas farmacológicas disponibles en cada uno de los subgrupos, sumado a la baja reproducibilidad de estudios con las mismas comparaciones directas entre sí, limitan la posibilidad de validar que los hallazgos coherentes observados por diferentes personas o investigadores en diferentes lugares con diferentes muestras refuercen la probabilidad de los efectos. La certeza de la evidencia en todos los desenlaces varió considerablemente.

Por otra parte el 76% de la evidencia actual en sus criterios de inclusión informados no reportan la gravedad de la rinitis, y en la totalidad de los estudios el estado de embarazo se considera como un criterio de exclusión; lo que dificulta el análisis del efecto y seguridad de los medicamentos en estas subpoblaciones.

## 7.5 Conclusiones

En la población de 2 a 5 años con rinitis alérgica las 10 principales opciones terapéuticas del posicionamiento correspondieron principalmente a antihistamínicos orales como CET, FEX, DES, LEV, LOR, RUP y BIL; seguidos de corticosteroides nasales como FLU-F y MOM-F. Otras alternativas farmacológicas como MONK, IPR y CRO-S, fueron listadas en las últimas posiciones.

Por otra parte, para la población de 2 a 5 años con rinitis alérgica persistente, las tres primeras posiciones fueron para corticosteroides nasales (MOM-F, FLU-F y TRI); seguido de 5 antihistamínicos orales (FEX, LEV, CET, DES, LOR). Los antihistamínicos nasales como AZE y su combinación con corticoesteroides nasales AZE + MOM, así como otras alternativas farmacológicas como LEV + MONK, MONK, IPR y CRO-S fueron posicionadas como alternativas después de la posición 14.

En adición, para la población de 6 a 11 años con Rinitis Alérgica intermitente los 8 primeros medicamentos posicionados fueron en una alta proporción antihistamínicos orales (DES, FEX, LEV, LOR, RUP); y algunos corticosteroides nasales (FLU-F y MOM-F) en la quinta y octava posición. En esta misma población, pero con rinitis alérgica persistente, las 4 posiciones iniciales fueron en su mayoría corticoesteroides nasales (MOM-F, FLU-F, FLU-P), aunque la FEX ocupó el tercer lugar.

En el subgrupo de adolescentes y adultos con rinitis alérgica intermitente, 7 de los 10 primeros lugares fueron ocupados por antihistamínicos orales (FEX, CET, BIL, LEV, DES, RUP, LOR); las excepciones fueron dadas por los corticoesteroides nasales FLU-F, MOM-F y TRI, en las posiciones 6, 8 y 9; respectivamente. En contraste en esta misma población, pero con RA persistente, FLU-F, MOM-F, TRI representaron las primeras opciones de elección del posicionamiento.

Con base en los resultados del análisis en cada uno de los grupos de posicionamiento terapéutico, el cual estuvo basado en la evidencia disponible y análisis de costo efectividad y alertas sanitarias, la primera opción entre las terapias aprobadas en Colombia varía entre corticoesteroides nasales o antihistamínicos orales según frecuencia y subgrupo de edad específica, seguido posteriormente del uso de antihistamínicos nasales. El uso de otros grupos farmacológicos como combinaciones de antihistamínicos y corticosteroides nasales, estabilizadores de mastocitos, anticolinérgicos nasales, antagonistas de los receptores de leucotrienos y antihistamínicos orales combinados debería basarse en el adecuado juicio clínico de acuerdo a las características de cada paciente.

## 7.6 Consideraciones adicionales

Se requiere continuar promoviendo la investigación en esta área, dadas las limitaciones metodológicas encontradas en la evidencia disponible que pueden disminuir la certeza de la evidencia reportada; así como una estandarización en los métodos de medición de las variables de efectividad en los estudios que no permiten realizar la combinación de resultados para este tipo de ejercicios.

## 7.7 Referencias

1. Cañón-Betancourt L, Pinzón Flórez C, Avellaneda P, Rodríguez E. Marco de referencia, proceso y procedimientos del posicionamiento terapéutico en el sistema de salud colombiano. Inst Evaluación Tecnológica en Salud. 2018;
2. Borda J. Mémoire sur les élections au scrutin. París: Histoire de l'Académie Royale des Sciences; 1784.