



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

**MEDICAMENTOS NO INCLUIDOS EN EL PETITORIO
NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES**

DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Equipo de Uso Racional de Medicamentos

I. DATOS DE LA SOLICITUD:

Medicamento solicitado:	Budesonida 32 mcg spray nasal
Institución:	Hospital San Bartolomé
Condicion(es) clínica(s) asociada(s):	Rinitis alérgica
Alternativas del PNME:	Budesonida 50mcg aerosol
Motivo de la solicitud:	Necesidad de una vía de administración alterna no considerada en el PNME
Dosificación diaria:	1 dosis c/24horas
Vía de administración	Tópica
Costo diario S/.	S/. 20

Bimestre	Casos estimados	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Jul-Ago 2005	120	120	10



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

INFORME TECNICO Nº 03 - 2007

Budesonida 32 mcg spray nasal

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	Loratadina 10 mg tab
ATC/DCI: ¹	R01AD05. Corticoesteroide – preparación nasal para uso tópico.
DDD: ¹	0.2 mg vía nasal
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ²	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Octubre 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Rinitis alérgica

INTRODUCCION

- La rinitis es una enfermedad de las vías aéreas considerada como un desorden heterogéneo que se clasifica en rinitis alérgica (RA) y no alérgica¹³. La rinitis es considerada alérgica cuando el complejo alérgeno-IgE inicia una reacción inmunológica que causa un desorden sintomático de las membranas de la nariz^{17,19}. La RA es un desorden respiratorio frecuente y crónico^{13,16} que se desarrolla como una reacción de hipersensibilidad a alérgenos inhalados, que producen inflamación de la mucosa nasal caracterizada por rinorrea, estornudos, congestión nasal y hormigueo^{12,13,14,19,20,23}, con síntomas oculares menos comunes²⁷, síntomas que persisten por lo menos una hora al día¹⁹.
- La RA es caracterizada por la relación temporal de los síntomas con la exposición a los alérgenos, se convierte en un importante fenómeno clínico cuando dos o más síntomas de RA son experimentados por más de una hora en muchos días¹³. La RA se clasifica en base a la severidad de la enfermedad y frecuencia de los síntomas; cuando esta enfermedad es moderada a severa afecta el sueño y las actividades de la vida diaria, persiste más de 4 días por semana o más de 4 semanas por año¹⁹, asimismo la RA se clasifica en estacional o perenne^{12,13,22}, con exacerbaciones²².
- La RA es una enfermedad de alta prevalencia y alto costo tanto en países desarrollados como subdesarrollados^{10,16}, la prevalencia de un año es estimada en 7.5% a 8.2%. En un estudio en Londres la prevalencia de todas las formas de rinitis fue 24%, de estas el 63% tenían atopía con bloqueo nasal como el síntoma principal¹⁶. La RA es la enfermedad alérgica más común en los Estados Unidos^{14,18,22}, afecta 20 a 40 millones de personas^{12,14,22,23}, con una prevalencia que ha aumentado a lo largo de los últimos 30 a 40 años^{10,27}, estimándose que alrededor del 20% de los individuos de todas las edades padecen RA^{10,16}. A nivel mundial afecta el 5 a 40% de la población, siendo un problema de salud global^{17,27}, tiene una prevalencia de 10% a 25%¹⁹, con 10 – 30% en adultos y más de 40% en niños^{12,22}.
- Usualmente no es una enfermedad severa, pero altera la vida social del paciente y afecta el comportamiento escolar y la productividad laboral¹⁷, convirtiéndose en un problema significativo de salud con carga económica, que deteriora la calidad de vida de los pacientes, su familia y la sociedad^{10,12,13,16,18}. La rinitis y en particular el asma, se asocian también con una enorme carga social, psicológica y económica^{10,12,22}.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

- La RA puede causar serias complicaciones en la trompa de eustaquio, nariz y sinusales¹²; puede llevar a pérdida del olfato u otras complicaciones¹³, es considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de asma^{10,12,17}. Debido a que la RA está asociada con muchas otras condiciones médicas, incluyendo asma^{10,17}, otitis media, sinusitis, pólipos nasales, conjuntivitis, hiperreactividad bronquial no específica e infecciones del tracto respiratorio¹⁷, es crucial conseguir un buen control de la inflamación de la mucosa nasal y de los síntomas de RA^{14,23,24}; incluso la OMS ha iniciado un programa de prevención de asma en el que enfatiza que el tratamiento de RA es una estrategia de prevención¹⁷.
- La RA no está limitada a síntomas nasales y oculares²³, pues los pacientes también pueden experimentar fatiga, cefalea, disturbios en los patrones de sueño, deterioro en el proceso cognitivo, velocidad psicomotora, entendimiento verbal y memoria, llevando a un significativo deterioro de la calidad de vida, estos efectos se trasladan a costos indirectos^{22,23}, incluyendo reducción en la productividad y ausentismo laboral o escolar^{23,24}.

Como estrategia inicial se determina si los pacientes deben estar bajo pruebas de diagnóstico o recibir tratamiento empírico¹⁹, asimismo, el manejo de la RA basado en la evidencia incluye evitar el alérgeno y otros causantes de la rinitis²³, sin embargo la restricción puede ser difícil cuando el alérgeno no se ha podido determinar o porque el individuo tiene dificultad para eliminar el alérgeno de su ambiente^{12,13,14,17,18,22,23,28}, esto se complementa con educación y seguimiento al paciente²⁸. La mayoría de los estudios para evitar el alérgeno están realizados en pacientes con síntomas de asma y muy pocos han estudiado los síntomas de la rinitis¹⁷, además, esta medida puede ser muy difícil y lleva a que la mayoría de los pacientes requieran farmacoterapia^{14,16}, por ello, es razonable el uso de antihistamínicos (AH) como siguiente paso¹⁶. Esta farmacoterapia puede también dirigirse a los procesos inflamatorios^{13,18}.

- Los AHNS (AH no sedantes) son preferidos por su más baja incidencia de efectos adversos comparado con los AH sedantes^{7,13,16,17}; los CE sólo se deberían administrar por vía sistémica en esta indicación cuando los síntomas son incapacitantes; los CEIN se pueden administrar para reducir la inflamación en la RA^{7,13}.
- El tratamiento de la RA con corticoesteroide intranasal (CEIN) es seguro y efectivo en la mayoría de los síntomas nasales, además se está incrementando su utilización como terapia de primera línea para rinitis^{10,11,12,16,17}, en particular en enfermedad severa, cuando los síntomas son más persistentes o cuando la obstrucción nasal predomina^{7,17}. Los diferentes CEIN que existen, no han sido comparados directamente en un ensayo clínico, pero los resultados de los diferentes ensayos comparativos sugieren que todos los CEIN tienen aproximadamente una eficacia equivalente, su respectivo perfil de seguridad y eficacia en RA ha sido establecido en ensayos clínicos y no varían marcadamente entre estos agentes¹⁸.

FARMACOLOGIA

- La Budesonida es considerada un glucocorticoide adrenal^{4,6}, antiinflamatorio y agente endocrino-metabólico; es un glucocorticoide no halogenado estructuralmente relacionado a 16-alfa-hidroxiprednisolona⁴, que en modelos animales tiene 200 veces alta afinidad para el receptor glucocorticoide y 1000 veces más alta potencia tópica que el cortisol⁶. Como los otros CE, la Budesonida tiene múltiples mecanismos de acción incluyendo actividad antiinflamatoria, inmunosupresora y acción antiproliferativa⁴, ha mostrado tener un amplio rango de actividad



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

inhibitoria contra múltiples células (mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos)^{4,6,12}, sus efectos antiinflamatorios resultan de la disminución de la formación, liberación y actividad de los mediadores de la inflamación^{6,20} (kininas, histamina, prostaglandinas y leucotrienos)^{4,6}, reducen las manifestaciones iniciales del proceso de inflamación; la Budesonida inhibe la migración celular al área de la injuria, hace retroceder la dilatación e incrementa la permeabilidad vascular del área⁴, incrementa el tono simpático vascular y reduce la hiperreactividad²⁸.

- La razón para usar CEIN en el tratamiento de RA es que las concentraciones de medicamento adecuado pueden ser dejadas en el sitio receptor de la mucosa nasal, esto lleva al control de los síntomas y reduce el riesgo de efectos adversos sistémicos¹². Los CEIN son altamente efectivos en la prevención y alivio de los síntomas de la RA asociados con la respuesta temprana y tardía^{12,18,28}, tratando la enfermedad inflamatoria subyacente en la mucosa nasal²⁸. Los CEIN alivian la congestión nasal, hormigueo, rinorrea y estornudos^{12,18}, aunque el alivio puede ocurrir dentro de pocos días y una respuesta total a estos medicamentos puede tomar algunas semanas¹².
- La aparición de la mejora clínica luego de la administración por inhalación nasal de Budesonida ocurre en 1 a 2 días^{6,23}, el tiempo para la respuesta máxima es 1 día a 2 semanas^{4,6}, la concentración plasmática más alta se alcanza en 0.6 a 0.7 horas. La biodisponibilidad después de la inhalación nasal es 20%, con una biodisponibilidad oral de 10%^{6,25}, promedio que se observa luego de la administración nasal de Budesonida que alcanzó una biodisponibilidad de 12.6%, 29% y 19.5% en pacientes que recibieron 800mcg (inhalador presurizado), 400mcg (spray acuoso) y 800mcg (polvo seco) de este agente por 6 semanas^{4,6}, entonces la cantidad promedio de Budesonida intranasal que ingresa al sistema circulatorio es 34% que es la suma de la fracción nasal y oral disponible^{6,15}.
- La Budesonida es relativamente bien absorbida después de la inhalación y es rápidamente transformada en metabolitos de baja potencia CE⁶, el 85 a 90% de Budesonida se une a proteínas plasmáticas; la Budesonida tiene metabolismo hepático extensivo y esta sometida a un sustancial efecto del primer paso^{4,6}, sufre metabolismo pulmonar mínimo y el 60% de este agente es eliminado por excreción renal⁴.
- La dosis recomendada es 64mcg por día, administrada como un spray (32mcg) en cada fosa nasal de Budesonida una vez al día, siendo la dosis máxima en pacientes de 12 años de edad a más de 256 µg/día^{4,6}. Los protocolos clínicos prácticos recomiendan estrechar las dosis del CEIN a niveles más bajos necesarios para mantener el alivio de los síntomas nasales y empezar el control¹⁸.
- La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de Budesonida en RA estacional y perenne en adultos y niños mayores de 6 años de edad^{4,6,12}; esta aprobación cuenta con nivel de recomendación IIa es decir se puede recomendar en la mayoría de los casos y con categoría B de evidencia, pues está basada en datos derivados de metanálisis de ensayos controlados aleatorizados con conclusiones conflictivas sobre la dirección y grado de los resultados entre los estudios individuales y en ensayos controlados aleatorizados que involucraron un número pequeño de pacientes o que tenían fallas metodológicas significativas⁴. La FDA indica que en niños menores de 6 años de edad la seguridad y eficacia de Budesonida no han sido establecidas^{5,6}. Asimismo la Beclometasona, Mometasona y Triamcinolona también están aprobadas por la FDA en el tratamiento de la rinitis alérgica.
- Según el British National Formulary (BNF) la Budesonida está indicada en profilaxis y tratamiento de la RA y vasomotora, también indica que la absorción sistémica puede seguir a la administración



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

nasal particularmente si altas dosis son usadas o si el tratamiento es prolongado y recomienda que se supervise la altura de niños que reciben tratamiento prolongado con CEIN⁷.

- En el Perú, el principio activo Budesonida bajo la forma farmacéutica de spray para administración por vía tópica (intranasal), se comercializa en la presentación de 32µg/dosis con 01 registro sanitario vigente; asimismo otros CEIN como Beclometasona 50 mcg/dosis, Triamcinolona 55 mcg/dosis y Mometasona 50mcg/dosis cuentan con 02, 01 y 06 registros sanitarios vigentes, respectivamente⁸.

EFICACIA

- Los AH tratan la reacción de la fase temprana causada por la liberación de los mediadores inflamatorios, mientras los CEIN tratan no solo esta fase temprana sino también la fase alérgica tardía^{4,12,28}, Los AH alcanzan la efectividad clínica luego de 5 a 7 horas de la administración, mientras que con el uso de los CEIN la mejoría puede observarse dentro de los primeros días de uso^{16,21} con reducción significativa de los síntomas¹⁹.
- Los CEIN están considerados como la clase más efectiva de medicamentos en el control de los síntomas de la RA, de acuerdo al reciente protocolo de tratamiento del American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI)²³. Lo que se observa en el protocolo basado en la evidencia y desarrollado en colaboración con la OMS, que indica los efectos de los medicamentos en el tratamiento de los síntomas de la RA¹⁹:

Medicamento	Estornudos	Rinorrea	Congestión nasal	Prurito nasal	Síntomas oculares
AH oral	++	++	+	+++	++
CEIN	+++	+++	+++	++	++

+: leve efectividad. ++: moderada efectividad. +++ y ++++: muy efectivo

- Un estudio doble ciego, placebo-controlado, que incluyó 40 pacientes con RA estacional sin diagnóstico de asma, a los que se administró Budesonida 600ug bid o placebo, se observó que la Budesonida reduce la eosinofilia estacional nasal y en la circulación, solamente con una atenuación de los síntomas nasales estacionales, por lo tanto, una dosis diaria de 600ug bid. La Budesonida inhalada produce efectos antiinflamatorios clínicamente significativos en su ingreso por las vías aéreas, incluyendo la mucosa nasal, el cual no ha sido expuesto tópicamente a este medicamento; por ello, se sugirió que la acción anti-eosinofílica nasal y sistémica es producida a dosis comúnmente empleadas de Budesonida inhalada oralmente¹¹.
- Un estudio que examinó la eficacia de Budesonida 256 ug/día, con fluticasona y placebo para el tratamiento de RA perenne, encontró que la Budesonida redujo significativamente los síntomas combinados comparado con fluticasona y placebo, también fue superior a fluticasona en el alivio del bloqueo nasal (p<0.01)¹².
- Un metanálisis revisó 12 estudios con 1947 pacientes, para el total de síntomas nasales y de congestión nasal, donde los CEIN sprays fueron superiores a los AHNS en todos los estudios, un hallazgo estadísticamente significativo^{16,23,26}; a pesar de lo largo del tratamiento, los CEIN fueron estadísticamente superiores a los AHNS en todos los estudios en los cuales este resultado fue reportado. 4 estudios compararon CEIN solos con la combinación de CEIN más AH y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos¹⁶. La magnitud de la reducción de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

los síntomas nasales en el grupo de CEIN fue cerca al doble del visto en el grupo de AHNS²³; se realizó la siguiente tabla de evidencia considerando los 12 estudios que comparan el tratamiento con CEIN y AHNS orales en pacientes con RA^{16,23}:

Parámetro	Tratamiento	Cambios en la línea basal	Nº de ensayos evaluados	Ensayos que favorecen a CEIN (P<0.05)
Síntomas totales	CEIN (n= 741) AHNS (n= 752)	-5.5 -3.3	8	8/8 (100%)
Congestión	CEIN (n= 598) AHNS (n= 598)	-1.1 -0.6	12	12/12 (100%)
Prurito nasal	CEIN (n= 598) AHNS (n= 598)	-1.4 -0.8	9	6/9 (67%)
Secreción nasal	CEIN (n= 598) AHNS (n= 598)	-1.2 -0.6	11	8/11 (73%)
Estornudos	CEIN (n= 598) AHNS (n= 598)	-1.1 -0.7	11	8/11 (73%)

- Asimismo, al realizar la comparación de los diferentes CEIN con AHNS, no se encontró marcada significancia estadística o clínica entre las diferentes CEIN²³.
- Un metanálisis de 16 ensayos con 2267 pacientes que comparó los AH orales (astemizol, cetirizina, loratadina o terfenadina) con CEIN (beclometasona, Budesonida, fluticasona o triamcinolona) en pacientes con RA; consideró 14 ensayos que evaluaron los síntomas nasales, los CEIN produjeron significativamente más grande alivio que los AH orales para los siguientes síntomas nasales: congestión nasal (-0.628, 95% CI -0.72 a -0.52), estornudos (-0.48, 95% CI -0.58 a -0.38), secreción nasal (-0.5, 95% CI -0.6 a -0.4) y prurito nasal (-0.38, 95% CI -0.49 a -0.21), resultados que favorecen a los CEIN (solo un ensayo de los 14 mostró alivio más significativo con los AH orales), además no hay diferencia significativa entre los CEIN y AH orales en el alivio de los síntomas oculares^{4,23,26}. Concluye que los CEIN son más efectivos que los AH para el control de la RA^{4,26}.
- Un ensayo multicéntrico controlado con placebo en 406 pacientes para determinar la eficacia y tolerabilidad de Budesonida intranasal con 32, 64, 128 y 256 µg, en un tratamiento de 4 semanas, observó una significativa disminución de los síntomas nasales comparados con el grupo que uso placebo (32µg, P = 0.001; 64µg, P = 0.003; 128µg, P = 0.002; 256µg, P < 0.001), los síntomas nasales fueron significativamente disminuidos con Budesonida intranasal 64µg (P = 0.007), tan bien como con altas dosis de 128µg (P = 0.009) y 256µg (P = 0.001), la Budesonida intranasal fue efectiva y bien tolerada a dosis tan bajas como 64µg una vez al día en el tratamiento de RA estacional. Otro estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo, estudió las dosis de Budesonida intranasal de 32, 64 y 256µg en 478 pacientes con RA perenne y observó una reducción significativa de los síntomas nasales de la rinitis con Budesonida intranasal comparado con el placebo (P < 0.05); además se ha evaluado los efectos del tratamiento con Budesonida intranasal en la calidad de vida, donde los pacientes adultos tratados con Budesonida intranasal reportaron disminución significativa en los problemas prácticos comparado con los que reciben placebo (P<0.038), existe una disminución significativa en las medidas para las actividades, sueño y síntomas de fiebre que fueron vistos en el grupo que estuvo recibiendo Budesonida intranasal 256µg comparado con el grupo placebo (P < 0.042)²².
- En un metanálisis de 9 estudios aleatorizados que incluyen 648 sujetos con RA se observó que los CEIN producen una reducción más significativa de los síntomas nasales totales (-0.36, 95% IC -



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

0.57 a -0.14), estornudos (-0.41, 95% IC -0.57 a -0.24), rinorrea (-0.47, 95% IC -0.64 a -0.29), prurito (-0.38, 95% IC -0.56 a -0.19) y bloqueo nasal (-0.86, 95% IC -1.07 a -0.64) que con los AH tópicos; sin embargo no fue significativa la diferencia entre los tratamientos para los síntomas oculares (-0.07, 95% IC -0.27 a -0.12); por lo que se concluye que los CEIN producen más alivio de los síntomas nasales que los AH tópicos (excepto los síntomas oculares)²⁷.

- Los CEIN son efectivos para todos los síntomas, incluyendo congestión y usualmente para RA intermitente moderada a severa²⁰, además son el tratamiento de primera línea para RA estacional y perenne moderada a severa^{4,12,19,20,23,26,28}, son usados en el tratamiento y profilaxis de RA¹² en especial en pacientes con predominante obstrucción nasal²⁸. Los CEIN son tan efectivos como los CE orales, reducen todos los síntomas nasales y alivian la inflamación de las vías aéreas superiores, las reacciones adversas son usualmente leves y limitadas a la mucosa nasal; los efectos adversos sistémicos como la supresión del eje HPA es rara, la supresión del crecimiento en niños aún no ha sido confirmada⁴. En muchos estudios, los CEIN juegan un rol significativo en la mejoría de la salud relacionada a la calidad de vida por su habilidad de controlar los síntomas¹².
- Los AH eran considerados por los protocolos como la terapia de primera línea para la mayoría de los pacientes, debido a la ventaja de su inicio de acción, sin embargo, los AH son asociados con efectos sedantes indeseables. Los CEIN son considerados en los protocolos por ser un efectivo tratamiento para los síntomas de la RA²³, ahora se sugiere un rol para los AH orales como tratamiento auxiliar, particularmente si los síntomas oculares o prurito nasal no son controlados por los CEIN²⁶.
- La facilidad de administración de estos medicamentos y su uso una o dos veces al día mejora el cumplimiento de los regímenes^{21,22}; los CEIN tienen un perfil riesgo/beneficio favorable y son generalmente una alternativa segura en pacientes con RA. La evidencia disponible indica que los CEIN no solo son superiores o equivalentes a los AHNS en el espectro de síntomas de RA, además son alternativas costo/efectivas^{22,23}; debido a su perfil de eficacia y seguridad²².

SEGURIDAD

- Las reacciones adversas más frecuentes de Budesonida son hipercortisolismo, diarrea (10%), dispepsia (6%), náusea (11%), artralgia (5%), mareos, cefalea (21%), infección del tracto respiratorio (11%), sinusitis (8%)⁴, epistaxis (5-10%), la irritación local sequedad de la mucosa nasal, picazón/quemazón nasal, irritación de la garganta^{5,6,7,12,16,18,38}. Otros efectos adversos reportados en menos del 1% de pacientes son disnea, moniliasis, ronquera, reducción del sentido del olfato y dolor nasal; asimismo, durante los ensayos clínicos con Budesonida inhalada, se reportaron los siguientes efectos adversos: infección del tracto respiratorio (19% a 24%), faringitis (5 a 10%), sinusitis (2 a 11%) y alteración de la voz (1 a 6%), esta incidencia fue en algunos casos menor que en los pacientes tratados con placebo⁴.

- La incidencia de las reacciones adversas frecuentes está basada en dos estudios en USA y 5 estudios no USA en 1526 pacientes tratados con Budesonida intranasal a dosis de 400 µg una vez al día por 3 a 6 semanas, donde 2 a 3% de los pacientes descontinuaron el medicamento por los eventos adversos, esta incidencia fue similar entre este

Evento adverso	Budesonida intranasal	Placebo
Epistaxis	8%	5%
Faringitis	4%	3%
Broncoespasmo	2%	1%
Tos	2%	<1%
Irritación nasal	2%	<1%



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

agente y el placebo, como se observa⁶:

- Los CEIN son usualmente bien tolerados¹⁸. Los eventos adversos reportados post-comercialización de Budesonida son desordenes de faringe, angioedema, palpitaciones^{6,7,28} y raramente ulceración; también son raros, el incremento de la presión intraocular o glaucoma⁷ y la perforación del tabique nasal (seguido de cirugía nasal)^{7,18,20} que puede resultar de la repetida colocación del spray contra el tabique nasal^{12,18}, y está asociado con el uso prolongado de este medicamento²⁹. Se ha reportado cefalea, perturbaciones del sabor, reacciones de Hipersensibilidad, incluso broncoespasmo⁷.
- Las reacciones adversas más serias son el hipercortisolismo (5-15%), cataratas y glaucoma⁴; no existe evidencia de carcinogenicidad en laboratorio a dosis orales de hasta 200mcg/kg/día por 91 semanas, sin embargo, en un estudio de 104 semanas en animales de laboratorio con dosis orales de 50mcg/kg/día se observó un incremento en la incidencia de gliomas y tumores hepatocelulares^{5,6}.
- Las reacciones adversas son usualmente leves con efectos sistémicos raros¹². Se han observado mínimos efectos adversos de los CEIN debido a que su efecto es local^{12,18}, tienen baja biodisponibilidad y generalmente, son considerados seguros²⁰ cuando son usados en dosis recomendadas^{12,28}, además, es imposible descartar que el uso prolongado de CEIN puedan resultar en efectos sistémicos adversos; se ha medido la función del eje hipotalámico-pituitaria-adrenal (HPA) para determinar la actividad sistémica de estos medicamentos en la función basal (medidos por los niveles de cortisol), encontrándose evidencia conflictiva para Budesonida, porque un estudio con dosis de 200 a 800µg/día mostró significativa supresión del cortisol urinario, aunque otro estudio con Budesonida 200µg/día no lo mostró^{12,25}. No se encontró evidencia de los efectos en el eje HPA con 3 a 6 semanas de terapia con Budesonida intranasal con dosis de hasta 400µg/día^{4,22}; el uso intranasal de Budesonida a dosis diarias de 256µg no afecta la función del eje HPA en adultos y niños tratados por 48 meses, aunque la sequedad de mucosa, náuseas y dispepsia ocurrieron en más de 1% de pacientes tratados con Budesonida intranasal durante los ensayos clínicos⁴.
- Estudios cortos han sugerido que los CEIN causan una reducción en la velocidad de crecimiento de los niños, particularmente cuando estos medicamentos son usados por largo tiempo^{6,28}. La supresión del crecimiento puede ocurrir con administración dos veces al día de algunos CEIN pero no parece ocurrir con la administración de una dosis diaria o con agentes con más completa inactivación hepática del primer paso; los efectos de los CEIN en el metabolismo óseo aún no han sido adecuadamente estudiados, estas conclusiones solo se aplican a la monoterapia con CEIN a dosis recomendada²⁵. Además, sí las dosis recomendadas son excedidas o si los individuos son particularmente sensibles, pueden ocurrir síntomas de hipercortisolismo (como el síndrome de Cushing)⁶.
- El examen clínico e histopatológico de la mucosa hasta 5.5 años de uso continuo de Budesonida no ha mostrado cambios significativos, los CEIN pueden resultar en biodisponibilidad sistémica, pero los estudios no han mostrado efectos significativos en los marcadores séricos del metabolismo óseo²⁶, no obstante, la candidiasis, disminución en el crecimiento linear de los niños y osteoporosis han sido reportados con el uso de CEIN¹⁶.
- Aunque las terapias con CEs por vía aérea tópica para rinitis y asma han mejorado marcadamente el control de estas enfermedades y tienen significativa disminución del riesgo de los efectos



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año del Deber Ciudadano"

adversos de los CE, el uso de estas terapias continuas pueden ser acompañadas por un temor a efectos sistémicos adversos potenciales; desafortunadamente, estos temidos resultados en algunos pacientes han ido privando de un apropiado y efectivo tratamiento o incluso exponiéndolo a más grandes riesgos de períodos de tratamiento con CE orales²⁵. Incluso, la prescripción de CEIN más potentes para uso consistente y más prolongado de pacientes más jóvenes y ancianos, frecuentemente en combinación con otros CE inhalados, justifica una evaluación cuidadosa de sus potenciales efectos adversos sistémicos²⁵.

- Una revisión de estudios controlados, aleatorizados, doble ciego, donde se administró Budesonida intranasal una vez al día mostró ser un efectivo tratamiento para RA estacional y perenne a dosis de 32µg en cada fosa nasal, la Budesonida fue bien tolerada en estos estudios, con un perfil de eventos adversos similares a los del placebo y no causó incremento clínico de la supresión de la función HPA a dosis 4 veces más altas que las dosis recomendadas²².
- Un estudio caso control de 9624 casos observó que el uso prolongado de CEIN no incrementa el riesgo de fractura de cadera y fractura de extremidades superiores en adultos. La incidencia de cataratas entre los usuarios de los CEIN (Budesonida, Beclometasona, Fluticasona ó CE orales) menores de 70 años de edad sin asma o EPOC (1.0/1000 personas-año; n=88301) fue igual a la incidencia de los que no usan CEIN (n=98876) en un estudio de cohorte retrospectivo observacional, aunque algunos resultados sugieren una asociación fuerte entre los CE inhalados y cataratas, por ello, estudios prolongados, prospectivos y controlados son necesarios⁴.
- En estudios clínicos en los que se administró Budesonida intranasal ocurrieron solo raramente infecciones por *Candida albicans* en la nariz y faringe⁶; los cultivos son frecuentemente positivos para *Candida* después del uso oral inhalado de CE. El uso concomitante de CEIN, CE sistémicos o antibióticos también incrementa el riesgo de aftas, la mayoría de casos de aftas son autolimitadas y requieren solo una reducción en la dosis del CE inhalado, no obstante, una terapia adicional podría ser necesaria⁴.
- Los comités asesores de la FDA en medicamentos endocrinos, pulmonares y alergia convinieron en considerar los datos que sugerían que los CEIN pueden tener un efecto en la velocidad de crecimiento en niños, por ello recomiendan la monitorización rutinaria en el crecimiento de pacientes pediátricos que usan CEIN orientados a una dosis más baja efectiva con mínimos riesgos sistémicos²⁹.
- Los CEIN deben ser evitados en la presencia de infecciones nasales no tratadas, después de cirugía nasal (hasta que el alivio ocurra)⁷ y en tuberculosis pulmonar. Se debe considerar que los pacientes que son transferidos del tratamiento con CE sistémicos pueden experimentar exacerbación de algunos síntomas^{4,6,7}, además se debe tener precaución en casos de cataratas, diabetes mellitus, exposición a infecciones virales, glaucoma, cirrosis hepática, osteoporosis, úlcera péptica⁴. La Budesonida está contraindicada en estado asmático u otros episodios agudos de asma⁴.
- La FDA clasifica a Budesonida en la categoría C para embarazo, es decir que algunos estudios en animales ha revelado efectos adversos en el feto y no hay estudios controlados en gestantes disponibles, por ello, este medicamento puede ser administrado solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto⁴.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

COSTO

- En Estados Unidos el costo de la medicación del manejo de rinitis para 12 meses fue \$3.1 billones, el 77% de esta cantidad fue gastada en prescripciones farmacéuticas¹⁶, incluyendo \$1.6 billones para AHNS y \$0.8 billones para CEIN²³.

Medicamento	AWP en tratamiento mensual
Budesonide (Rhinocort)	\$47.40
Budesonida (Rhinocort Aqua)	\$49.92
Loratadina (Claritine)	\$73.19

- Los costos de Average Wholesale Price (AWP) de los CEIN para el tratamiento/día de RA es 25% inferior al costo de los AHNS, como se muestra en la siguiente tabla²³:

- Los CEIN se consideran un tratamiento costo/efectivo comparado con los AHNS^{23,26}, incluso la Budesonida fue asociada con más días de tratamiento por prescripción a más bajo costo por día comparado con otros CEIN²², asimismo un estudio realizó la siguiente comparación de los costos por tratamiento²⁹:

Medicamento ²⁹	Nombre Comercial ²⁹	Inicio ²⁹	Vida media ^{4,5}	Dosis Usual ^{4,29}	Costo x mes ²⁹
Loratadina	Claritine	1 a 3 h	12-15 h	10mg VO qd	\$65.40
Budesonida	Rhinocort	1 a 2 días	2 h	64µg a 128µg intranasal qd	\$21.70 a \$43.40

- Un estudio controlado, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico con grupos paralelos de 243 pacientes que reciben el tratamiento con Budesonida intranasal una vez al día por 4 semanas, los sujetos gastaban un promedio de \$15.89/semana para aliviar los problemas de rinitis estacional, el 80% de sujetos sintieron que con el tratamiento, la RA ha tenido menos impacto en sus vidas, comparado con los años previos; el promedio a pagar del medicamento usado durante otra estación fue \$12.95/semana, es decir el 92% (95% IC, 0.85-1.00) del costo de pretratamiento estimado. Los beneficios fueron superiores al costo, por un promedio de \$5.80/semana (95% IC), P< 0.0001, donde no hubo diferencias en costos ó costo beneficio comparados con modos de administración y concluye que la Budesonida intranasal representa una opción costo beneficio en el tratamiento de RA estacional²⁴.
- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de Budesonida intranasal en pacientes con rinitis alérgica, se considera el costo tratamiento/día y Costo tratamiento/mensual (usado como tratamiento crónico), esta información se resume en la siguiente tabla donde se indica la dosis de mantenimiento en pacientes adultos, así como el costo de Loratadina tableta, incluida en el PNME y la diferencia de costos entre ambos tratamientos:

Medicamento	Dosis Diaria (mg) ^{4,5}	Costo/unidad S/.	Costo Tratamiento/día S/.	Costo Tratamiento/mes S/.	Δ costo Budesonida intranasal – Loratadina VO
Budesonida 32mcg/dosis spray	64 µg	77,60 ⁹	0,80	23,28	
Loratadina 10mg tab	10 mg	0,15 ³⁰	0,15	4,5	18,8

- Se ha estimado el número de pacientes al año candidatos al tratamiento en la institución solicitante como 720 pacientes; considerando que el tratamiento de RA es crónico, entonces los casos estimados en el bimestre se mantienen todo el año sin considerar nuevos casos. De acuerdo a ello se ha realizado el costo estimado anual en el que se observa que el coste del tratamiento anual con



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

Budesonida spray sería de S/.16761,6 y para Loratadina tableta sería de S/.3240, lo que haría una diferencia en el costo anual entre ambos tratamientos de S/.13521,6; entonces el costo del tratamiento anual con Budesonida spray sería notablemente superior al coste anual de Loratadina tableta.

III. CONCLUSIONES

- La rinitis alérgica es una enfermedad inmunológica de alta prevalencia que constituye un problema significativo de salud con carga económica que deteriora la calidad de vida de los pacientes. Lo principal en el tratamiento de la rinitis alérgica es evitar el alérgeno, siendo el próximo paso razonable el uso de antihistamínicos en especial los de segunda generación por no tener efectos sedantes. Actualmente se recomienda la terapia dirigida a los procesos inflamatorios asociados a la rinitis alérgica por medio de corticoesteroides intranasales como la Budesonida, Beclometasona, Mometasona y Triamcinolona, entre otros; no encontrándose diferencias significativas en el efecto de estos medicamentos.
- La Budesonida es un glucocorticoide con actividad antiinflamatoria, inmunosupresora y con acción antiproliferativa que previene y alivia los síntomas de la rinitis alérgica asociados a la respuesta temprana y tardía. El uso de Budesonida está indicado en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne en especial en pacientes con predominante congestión nasal; Budesonida intranasal actúa directamente en la mucosa nasal, el inicio de la mejoría clínica ocurre en 1 a 2 días luego de su administración, mientras que con el uso de Loratadina ocurre en 1 a 3 horas.
- Budesonida está asociado con epistaxis, sinusitis, faringitis, irritación nasal, tos e infección del tracto respiratorio; la perforación del tabique nasal ha ocurrido raramente. Las reacciones adversas son frecuentemente locales, los efectos adversos sistémicos como la supresión del eje Hipotálamo-pituitaria-adrenal es rara, la supresión del crecimiento en niños y el efecto sobre el metabolismo óseo aún no han sido adecuadamente estudiados. La Budesonida intranasal usado en pequeñas dosis o intermitentemente como monoterapia, no presenta un riesgo significativo para los efectos adversos sistémicos, aunque es imposible descartar que su uso prolongado pueda resultar en efectos sistémicos adversos, el desarrollo de estudios prolongados prospectivos y controlados son necesarios.
- La Budesonida para administración intranasal no está considerada en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente en nuestro país, actualmente tiene sólo un registro sanitario en vigencia, el cual corresponde a una especialidad farmacéutica.
- En estudios realizados en otros países, el costo de Budesonida intranasal es menor que loratadina, cuando la comparación se realiza entre especialidades farmacéuticas. No obstante, en nuestro país, para el tratamiento de la rinitis alérgica se observa que el costo anual del uso de Budesonida intranasal sería muy superior al coste anual de Loratadina tabletas.
- Teniendo en consideración los medicamentos de primera elección en el tratamiento de la rinitis alérgica, la eficacia similar de los corticoides intranasales y el limitado número de registros sanitarios vigentes de estos medicamentos en el país, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que la adquisición de un corticoide intranasal se justifica sólo para el tratamiento de la rinitis alérgica severa que no haya respondido a tratamiento con antihistamínicos, en pacientes adultos y niños mayores de 6 años, previa evaluación comparativa de costos.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

- La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Budesonida 32 mcg/dosis spray, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital San Bartolomé **no se encuentra justificada**, debido a la existencia en el mercado de otros corticoides intranasales más costo-efectivos.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
2. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
4. Drugdex Evaluations. Micromedex® Healthcare Series. Budesonide. Loraradine en <http://www.thomsonhc.com> Accesado Agosto 2006.
5. USP DI® Drug Information for the Health Care Professional. Micromedex® Healthcare Series. Budesonide en <http://www.thomsonhc.com>. Accesado Agosto 2006.
6. Food and Drug Administration. Budesonide en http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search_Drug_Name. Accesado en Agosto 2006.
7. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado Agosto del 2006.
8. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Accesado en Agosto 2006.
9. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Operación SISMED-DEAUM. Hospital Nacional Hipólito Unanue. Al 31 de Julio del 2006.
10. Taramarcaz P, Gibson PG. Corticoesteroides intranasales para el control del asma en pacientes con asma y rinitis coexistentes. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
11. Greiff L., et al. Effects of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. European Respiratory Journal 1998; 11: 1268–1273
12. Trangsrud A., et al. Intranasal Corticosteroids for Allergic Rhinitis. Pharmacotherapy 2002;22(11):1458-1467.
13. Antialérgicos y fármacos utilizados en la anafilaxia. Formulario Modelo de la Organización Mundial de la Salud 2004.
14. Lemanske R., A review of the current guidelines for allergic rhinitis and asthma. Journal Allergy Clin Immunol 1998;101(2):S392-S396.
15. D'Alonzo. Scope and impact of allergic rhinitis. Journal of the American Osteopathic Association. 2002; 102 (2): 52-56.
16. Stempel D., et al. Treatment of Allergic Rhinitis: An Evidence-Based Evaluation of Nasal Corticosteroids Versus Nonsedating Antihistamines. The American Journal of Managed Care. 1998;4:89-96.
17. Bousquet, J., et al. Management of Allergic Rhinitis Symptoms in the Pharmacy - Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Guide for Pharmacists. In collaboration with the WHO. 2003.
18. Dupclay L., et al. Assessment of Intranasal Corticosteroid Use in Allergic Rhinitis: Benefits, Costs, and Patient Preferences. The American Journal of Managed Care 2002;8:S335-S340.
19. Gendo K., et al. Evidence-Based Diagnostic Strategies for Evaluating Suspected Allergic Rhinitis. Annals of Internal Medicine 2004;140:278-289.
20. Storms W. Pharmacologic approaches to daytime and nighttime symptoms of allergic rhinitis. Journal Allergy Clin Immunol 2004;114:S146-S153.
21. Rachelefsky G. Pharmacologic management of allergic rhinitis. Journal Allergy Clin Immunol 1998;101(2):S367-S369.
22. Stanaland B. Once-Daily Budesonide Aqueous Nasal Spray for Allergic Rhinitis: A Review. Clinical Therapeutics 2004;26:473-492.
23. Stempel D., Intranasal corticosteroids for first-line treatment of allergic rhinitis: What's the evidence?. Formulary 2001;36:276-293.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año del Deber Ciudadano"

24. Keith, P., et al. A cost-benefit analysis using a willingness-to-pay questionnaire of intranasal budesonide for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:55-62.
25. Allen D. Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. *The Journal of Allergy and clinical Immunology* 2000;106:S179-190.
26. Weiner J., et al. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 1998;317:1624-1629.
27. Yañez A., Rodrigo G. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:479-484.
28. Willsie S. Improved strategies and new treatment options for allergic rhinitis. *Journal of the American Osteopathic Association*. 2002;102 (6):S7-S14.
29. Lee N., et al. How to treat allergic rhinitis. *Western Journal of Medicine* 1999;171:31-34.
30. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Operación SISMED-DEAUM. Hospital Esp. Madre Niño – San Bartolomé. Al 31 de Julio del 2006.

Lima, 05 de Febrero del 2007

SVL/RRT/rrt