



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad del corticosteroide
nasal mometasona comparado con
beclometasona, budesonida, ciclesonida y
fluticasona para el tratamiento de pólipos
nasales en adultos y niños**

Reporte N° 108

Diciembre de 2014

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 fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, 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.

Autores

Juan Jose Yepes Nuñez (JY). Médico especialista en Alergología Clínica, MSc. en Ciencias Clínicas (Epidemiología Clínica). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Iván Darío Flórez (IF). Médico especialista en Pediatría, MSc. en Ciencias Clínicas (Epidemiología Clínica). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Javier Orlando Contreras Ortiz (JC). Médico especialista en Pediatría, MSc. en Ciencias Clínicas (Epidemiología Clínica). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

María Camila Caballero, Angélica María Rengifo; representando a pacientes afectados con pólipos nasales.

Tania Marcela García (TG). Médico Especialista en Otorrinolaringología, Clínica Chicamocha y Centro Médico Colmédica, Bucaramanga.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Jenny Patricia Clavijo Rojas por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Esperanza Peña Torres. Enfermera, MSc. en Administración en Salud, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicita la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, 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 esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de 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 conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y 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 Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Yepes JJ, Flórez IV, Contreras J, Vanegas E, Caballero MC, García T. Efectividad y seguridad del corticosteroide nasal mometasona comparado con beclometasona, budesonida, ciclesonida y fluticasona para el tratamiento de pólipos nasales en adultos y niños. Reporte N° 108. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Contenido

Introducción.....	8
1. Condición de salud y tecnología de interés.....	10
1.1. Condición de salud de interés.....	10
1.2. Descripción de la tecnología.....	10
2. Pregunta de evaluación.....	14
2.1. Formulación de la pregunta de investigación.....	14
2.2. Refinamiento de la pregunta de investigación.....	15
3. Metodología.....	16
3.1. Criterios de elegibilidad de la evidencia.....	17
3.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	20
3.3. Evaluación de la calidad de la evidencia.....	21
3.4. Extracción de datos y síntesis de evidencia.....	21
4. Resultados.....	21
5. Discusión.....	23
6. Conclusiones.....	25
Referencias bibliográficas.....	26
Anexos.....	27
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes.....	27
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	29
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.....	30
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda <i>de novo</i>).....	35
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.....	36
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.....	37
Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.....	38
Anexo 8. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).	39

Lista de abreviaturas y siglas

AMSTAR	Assessment of multiple systematic reviews
CEN	Corticoesteroide(s) nasal (es)
CUPS	Código Único de Procedimientos en Salud
DME	Diferencia de medias estandarizada
ECA	Ensayo Controlado Aleatorizado.
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and
Evaluation	
IC95 %	Intervalo de Confianza del 95%
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IgE	Inmunoglobulina E
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MeSH	Medical Subject Headings
NA	No Aplica
PICOT	Formato de Pregunta que consta de P: Población, I: Intervención, C: comparador, O: Desenlace (Del inglés, <i>Outcome</i>), T: Tiempo,
POS	Plan Obligatorio de Salud
RR	Riesgo relativo
RSC	Rinosinusitis crónica
RSL	Revisión sistemática de Literatura

Resumen ejecutivo

Introducción: los pólipos nasales son una manifestación de la inflamación crónica de la mucosa nasal y senos paranasales. Generalmente surgen desde la mucosa que rodea al meato medio y muchas veces causan bloqueo nasal y restricción al flujo de aire a través de las fosas nasales. Su prevalencia ha sido reportada entre un 0.5% y un 4% en la población general. El principal objetivo del tratamiento de la poliposis nasal es aliviar los síntomas nasales debido a la eliminación o reducción en el tamaño del pólipo. Debido a sus propiedades antiinflamatorias, los corticoesteroides son el pilar del tratamiento de la poliposis nasal.

Objetivo: esta evaluación de tecnología tiene como objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso del corticosteroide tópico nasal Mometasona en comparación con otros corticoesteroides nasales para el tratamiento de poliposis nasal.

Metodología: se realizó una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

Resultados: de las búsquedas, se obtuvieron 166 referencias, de las que, luego de tamización de título y resumen, se obtuvieron 5 para evaluar en texto completo, y de las cuáles se excluyeron 3, para incluir dos en éste reporte. Las razones por las cuales fueron excluidas las anteriores referencias se describen a continuación: 1) versión anterior de una de las RSL incluidas en los resultados del reporte, 2) la población no respondía a los criterios de inclusión, y 3) un reporte era un resumen de conferencia.

Conclusiones: no se encontró evidencia directa, ni indirecta, que permitiera conocer las diferencias entre mometasona y el resto de los CEN. En general, los corticoesteroides nasales son mejores que el placebo en efectividad sobre casi todos los desenlaces clínicos importantes y críticos. En general todos los CEN presentaron más efectos adversos que el placebo, aunque todos fueron leves. No se encontró evidencia de diferencias en cuanto a eventos adversos entre los CEN entre sí.

Introducción

Los pólipos nasales son una manifestación de la inflamación crónica de la mucosa nasal y senos paranasales. Generalmente surgen desde la mucosa que rodea al meato medio y muchas veces causan bloqueo nasal y restricción al flujo de aire a través de las fosas nasales. En cuanto a su prevalencia, ésta ha sido reportada entre un 0.5% y un 4% de la población general (1).

Historia natural de la enfermedad

En general la literatura reporta que la presencia de poliposis nasal se incrementa con la edad, con un promedio de inicio a los 42 años de edad. En varios estudios, es poco común en personas con edades menores a los 20 años y ocurre más frecuentemente en hombres que en mujeres, y en pacientes con intolerancia al ácido acetil-salicílico. Entre aquellos pacientes con intolerancia al ácido acetil-salicílico, 36% a 96% de ellos tienen rinosinusitis crónica con pólipos (2).

El mecanismo exacto por el cual se producen los pólipos nasales es desconocido sin embargo existe varios factores asociados tales como: alteración ciliar, alergia, asma, intolerancia al ácido acetil-salicílico, asma, alteraciones inmunológicas (inmunocompromiso), embarazo, entre otras. En el primer caso, pacientes con fibrosis quística presentan una inhabilidad en los cilios para el transporte de mucosidad. En ellos, la poliposis nasal aparece en un 40% de los casos. En cuanto a pacientes con enfermedad alérgica, la incidencia de resultados positivos en el test de alergias se ha reportado superior en pacientes con pólipos nasales que en la población general (3). Sin embargo el rol de las alergias en la poliposis nasal es poco conocido debido a que los estudios en esta área poseen deficiencias metodológicas.

En el caso de intolerancia a la aspirina, noventa y seis por ciento de estos pacientes tienen evidencia radiológica de compromiso de los senos paranasales, incluyendo poliposis nasal (3). Pacientes con la triada de sensibilización a la aspirina, asma y poliposis nasal son usualmente no atópicos y su prevalencia (triada de Samter) aumenta después de los 40 años de edad (2). El evento primario por el que se presenta la sensibilidad a la aspirina es debido a un efecto reducido en la actividad inhibitoria de la prostaglandina E2 (PGE₂) llevando a un incremento en la síntesis de leucotrienos. A pesar de la clara relación entre la poliposis nasal y la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, la fisiopatología a nivel molecular es aún desconocida. Por último, existe evidencia que sugiere que la obesidad afecta el desarrollo y la severidad del asma, ésta última relacionada con la poliposis nasal. El mecanismo por el cual la obesidad afecta a la enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina es desconocido (3). Desafortunadamente, la pérdida de peso en estos pacientes no mejora significativamente el asma y la rinosinusitis crónica.

Fisiopatología

Aproximadamente en el 80% de las rinosinusitis crónicas con poliposis nasal reportadas en países occidentales se presenta una alteración inflamatoria caracterizada por un perfil de respuesta celular T tipo Th2 helper, infiltración eosinofílica, disminución de la función regulatoria de las células T y un incremento en las citoquina IL-5. Sin embargo en pacientes de origen asiático la mayoría de las poliposis nasales se presentan con un perfil inflamatorio Th1 y Th17. La inflamación alérgica en las vías aéreas superiores e inferiores es común en pacientes con rinosinusitis crónica con poliposis nasal con un 60% de los pacientes sufriendo de asma alérgica. La relación de la inflamación de la vía aérea superior e inferior con poliposis nasal es corroborada por la mejoría clínica observada en pacientes con inflamación baja de las vías aéreas luego de que la poliposis nasal con rinosinusitis crónica ha sido tratada (2).

Sintomatología

Obstrucción nasal.
Rinorrea.
Hiposmia/anosmia.
Escurrecimiento posterior.
Infección bacteriana secundaria.
Cefalea.

Diagnóstico

Pólipos de gran tamaño pueden ser observados en las narinas. Pólipos pequeños pueden ser observados por medio de endoscopia nasal. Todo paciente con una presentación inicial de poliposis nasal debe ser referido a un Otorrinolaringólogo. En niños con poliposis nasal deberán realizarse estudios adicionales para orientados a fibrosis quística.

Tratamiento

Todos los pacientes deberán tener un tratamiento médico antes de ser llevados a manejo quirúrgico a menos que la naturaleza de los poliposis nasales este en duda ó en los casos de poliposis avanzada con obstrucción total de las fosas nasales. Los pólipos pequeños pueden responder positivamente al manejo con corticoesteroides tópicos nasales mientras que los poliposis grandes pueden requerir corticoesteroides sistémicos o polipectomía médica con prednisolona oral y esteroides tópicos nasales. El principal objetivo del tratamiento de la poliposis nasal es aliviar los síntomas nasales debido a la eliminación o reducción en el tamaño del pólipo. El tratamiento de la poliposis nasal, implica un gran reto debido a que la causa de la enfermedad es heterogénea, con múltiples mecanismos que conllevan a un mismo estado clínico. Debido a sus propiedades antiinflamatorias, los corticoesteroides son el pilar del tratamiento de la poliposis nasal. Otros nuevos

tratamientos incluyen: antibióticos, anti fúngicos, modificadores de los receptores de los leucotrienos y furosemida intranasal. Los corticoesteroides orales han demostrado una reducción temporal del tamaño del pólipo y de los síntomas nasales, sin embargo la dosis óptima utilizada puede ser variable y la dosis exacta deberá ser individualizada según la respuesta clínica. Los corticosteroides tópicos nasales han sido los más ampliamente empleados resultando ser más efectivos en el tratamiento de la rinosinusitis crónica con pólipos que en la rinosinusitis crónica sin pólipos. El uso tópico nasal ha sido asociado con reducción en el tamaño de los pólipos así como en la prevención de recurrencias.

Otras modalidades de tratamiento reportadas incluyen: antibióticos tipo macrólidos, azelastina, desensibilización a la aspirina y cirugía.

Esta evaluación de tecnología tiene como objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso del corticosteroide tópico nasal mometasona comparado con otros corticoesteroides tópicos nasales para el tratamiento de pacientes niños y adultos con poliposis nasal como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

1. Condición de salud y tecnología de interés

1.1. Condición de salud de interés

Los pólipos nasales son una manifestación de la inflamación crónica de la mucosa nasal y senos paranasales, y está estrechamente relacionado con la Rinosinusitis crónica. Con respecto a la población infantil, la poliposis nasal es más común en adolescentes, bilateral, y está asociada a asma bronquial. No ha sido asociada a alergia (4). Su prevalencia, ésta ha sido reportada entre un 0.5% y un 4% de la población general. Se desconoce la prevalencia en Colombia. Por otro lado, y como se describió anteriormente, es una entidad poco frecuente en la población infantil, excepto en aquellos con fibrosis quística.

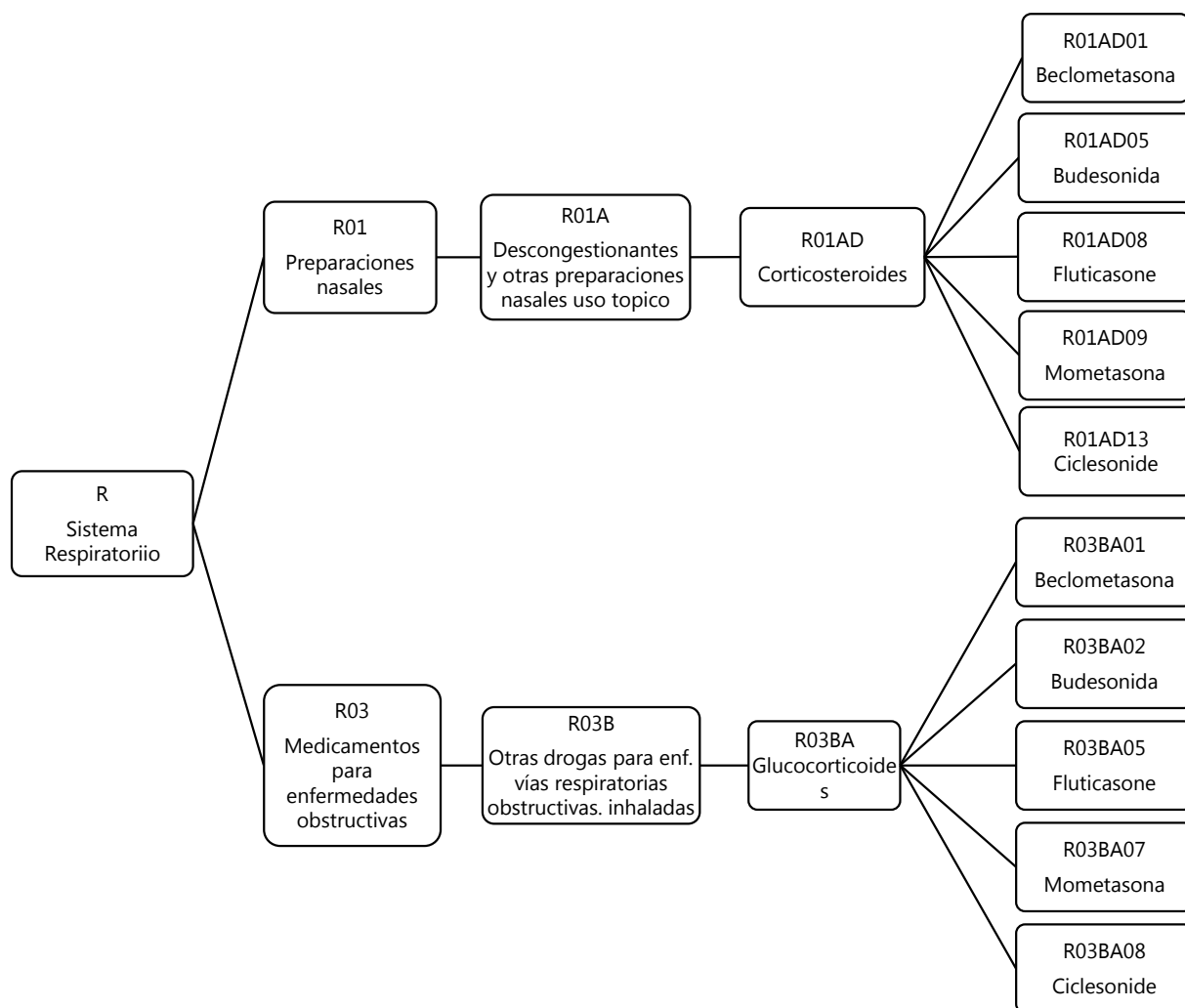
1.2. Descripción de la tecnología

La tecnología de interés es furoato de mometasona en su presentación de administración nasal. Esta es un corticosteroide sintético de potencia media con propiedades anti-inflamatorias, antipruríticas y vasoconstrictoras.

1.2.1. Clasificación ATC

De acuerdo a la clasificación ATC, Mometasona pertenece al grupo de preparaciones nasales – corticosteroides o medicamentos para enfermedades obstructivas – glucocorticoides. En la ilustración No.1, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETES.

Figura 1. Estructura del grupo de y sus comparadores



Fuente: construcción propia.

1.2.2. Información del medicamento

Mecanismo de acción: es un glucocorticoide. Aunque no se conoce exactamente su mecanismo anti-inflamatorio y antialérgico, se cree que es mediante la inhibición de los

mediadores de las reacciones alérgicas que inhibe la liberación de ácido araquidónico (un precursor de mediadores de la inflamación). Inhibe la liberación de ácido araquidónico (un precursor de mediadores de la inflamación) mediante la inducción de lipocortinas que inhiben la fosfolipasa A. Es probable que gran parte del mecanismo de los efectos antialérgicos y antiinflamatorios sea por la liberación de leucotrienos por los leucocitos de los pacientes alérgicos. Los corticosteroides tienen una amplia gama de efectos sobre diferentes tipos de células (incluyendo los mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores (incluyendo histamina, eicosanoides, leucotrienos y citoquinas) implicados en inflamación.

Dosificación y forma de administración: en poliposis, es recomendable 100mcg en cada orificio nasal (2puff), dos veces al día (Dosis total diaria 400mcg). En niños menores de cuatro años no hay información.

Precauciones: dermatitis por contacto, hipercorticismismo, insuficiencia adrenal, síndrome de Cushing, hiperglicemia, inmunosupresión, reducción del crecimiento en pacientes pediátricos, reacciones alérgicas, infecciones por *Candida albicans*, reducción de la densidad ósea, glaucoma, glucosuria, broncoespasmo, perforación del *septum* nasal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a mometasona o cualquier otro componente del producto; la inhalación oral está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a proteínas de leche; está contraindicado en el tratamiento primario de estado asmático o episodios agudos de asma (3, 4).

Reacciones adversas: las reacciones adversas comunes incluyen:

- Gastrointestinal: dolor abdominal, náuseas, candidiasis oral, indigestión.
- Musculo-esqueléticos: dolor musculo-esquelético, mialgia.
- Neurológicos: dolor de cabeza.
- Reproductivos: dismenorrea,
- Respiratorios: rinitis alérgica, epistaxis, faringitis, infección respiratoria de las vías altas.

Las reacciones adversas serias incluyen:

- Endocrinas y metabólicas: síndrome Cushing, hipocortisolismo.
- Gastrointestinales: candidiasis orofaríngea.
- Inmunológicas: anafilaxis, reacciones alérgicas.
- Musculo-esqueléticas: disminución de la densidad ósea
- Respiratorias: broncoespasmo.
- Otras: angioedema (1).

Consideraciones de manejo y ámbito de uso: Debe informarse al paciente, el manejo adecuado de los inhaladores, ya sean nasales o bucales. Puede emplearse de forma ambulatoria y hospitalaria.

1.2.3. Información de la agencia sanitaria – INVIMA

La búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA (13 de noviembre de 2014) arrojó sesenta y un registros sanitarios vigentes para tabletas, loción, crema, emulsión, ungüento, gel, inhalador bucal y nasal; de ellos, 6 están vigentes y corresponden a la indicación de pólipos nasales, en 4 registros especifican la edad (en mayores de 18 años) y 2 no se especifica. En el Anexo 1 se presentan los registros sanitarios vigentes para el medicamento de acuerdo a la indicación de la ETES.

Indicación aprobada: tratamiento de la poliposis nasal.

Fuentes de financiación

Mometasona no está cubierta por el POS, se cubre a través de recobros y gastos de bolsillo.

Otras fuentes de información

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia postcomercialización, cuyo resultado se muestra en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para mometasona.

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Septiembre 2010	Algunos inhaladores pueden contener lactosa, no deben ser empleados por pacientes con intolerancia a las proteínas de la leche.	http://google2.fda.gov/search?q=mometasone&filter=0&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&sort=date%253AD%253AL%253Ad1&site=FDAgov-MedWatch-Safety&requiredfields=-archive%3AYes&client=FDAgov
	Agosto 2011	Se han reportado casos de reacciones anafilácticas durante la fase de post comercialización, no es posible determinar la frecuencia o la relación con la exposición al medicamento, debido a que corresponden a reportes realizados de manera voluntaria y de forma no controlada.	
INVIMA		No se evidencia información	https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf
EMA		No se evidencia información	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid=
MHRA		No se evidencia información	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm

Fuente: Construcción propia.

2. Pregunta de evaluación

2.1. Formulación de la pregunta de investigación

Las preguntas de evaluación se plantearon mediante la estructura PICO:

P: población

I: tecnologías de interés

C: comparadores

O: desenlaces (del inglés outcomes)

Para la formulación preliminar de la pregunta de evaluación, se siguieron los siguientes pasos:

- Se verificó que a la fecha (15/12/2014), la tecnología de interés no estuviera incluida en el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli, en el enlace: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/Inicio20.aspx>
- Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica. Se consultaron las siguientes fuentes:
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
 - <http://www.guideline.gov/index.aspx> Guidelines International Network (GIN)
 - <http://www.g-i-n.net/gin>
 - National Institute for Health and Care Excellence
 - <http://www.nice.org.uk/>
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG)
 - <http://www.health.govt.nz/>
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
 - <http://www.sign.ac.uk/index.html>
 - Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
 - <http://www.iets.org.co/>
 - GuíaSalud
 - <http://portal.guiasalud.es/web/guest/home>
 - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
 - <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

2.2. Refinamiento de la pregunta de investigación

Los aspectos a tratar por la presente evaluación estarán en el marco de la siguiente pregunta, la cual fue validada mediante consulta con actores clave incluyendo alergólogo, otorrinolaringólogo y representantes de pacientes; fue publicada en la página web del IETS para comentarios, y después de 5 días hábiles, no se recibieron comentarios de ajustes, por lo cual se procedió a su publicación como pregunta definitiva de evaluación.

En el Cuadro 2 se muestra la estructura final de la pregunta PICO: ¿cuál es la efectividad y seguridad de Furoato de Mometasona suspensión para inhalación nasal, en monoterapia, comparada con otros corticoesteroides tópicos nasales tales como budesonida o fluticasona en el tratamiento de síntomas relacionado con poliposis nasal?

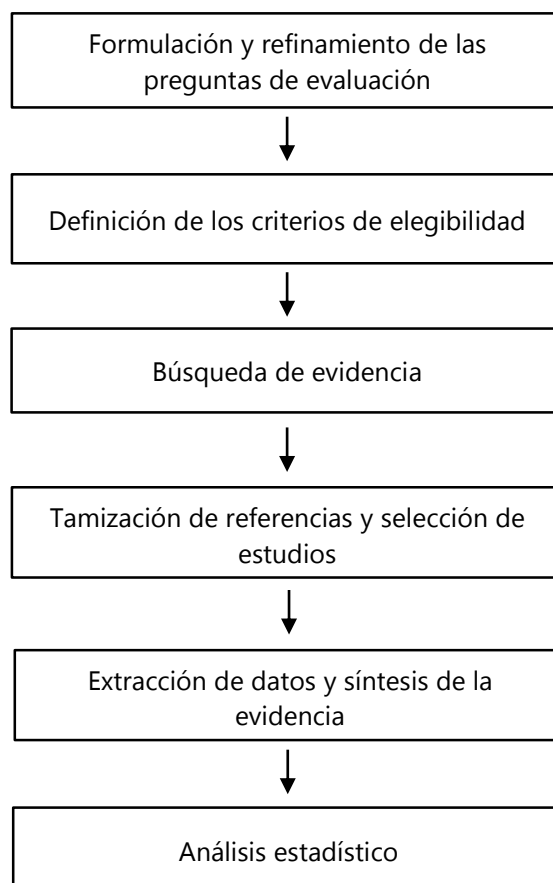
Cuadro 2. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

P <
--

Los desenlaces fueron evaluados por integrantes del grupo desarrollador e implicados (expertos temáticos y representantes de los pacientes) con base en las recomendaciones del grupo GRADE, con el fin de definir su importancia (Anexo 2).

3. Metodología

A continuación se resumen los pasos de la evaluación:



La evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Este protocolo se publicó en la página web del IETS, según la metodología propuesta en el “Manual de procesos participativos” del IETS.

La metodología seguida para este reporte de evaluación tecnológica se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS.

3.1. Criterios de elegibilidad de la evidencia

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los siguientes criterios de elegibilidad de la evidencia.

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Pacientes con poliposis nasal benigna diagnosticada clínicamente por medio de endoscopia nasal y/o evidencia radiológica de poliposis nasal.

Subgrupos

Estado de cirugía: paciente con previa cirugía de senos paranasales versus aquellos sin cirugía previa de senos paranasales.

Método tópico de entrega del medicamento: nasal (gotas, spray, nebulizado) versus directamente en senos paranasales (canulación directa, irrigación postquirúrgica).

Tipo de corticosteroide: corticosteroides “modernos” (mometasona, fluticasona,) versus corticosteroides de primera generación (budesonida).

Tecnología de interés

Furoato de mometasona en su presentación de administración nasal.

Comparadores

Para seleccionar los comparadores se tuvo en cuenta los CEN disponibles en el mercado con aprobación por el INVIMA para el tratamiento de poliposis nasal: Budesonida, Fluticasona.

Desenlaces

- Mejoría de síntomas nasales evaluados por diferentes escalas tales como T4SS, escala visual análoga, etc.
- Calidad de vida relacionada con la salud
- Reducción del tamaño del (de los) pólipo(s) (imágenes/endoscopia)
- Valoración objetiva de la obstrucción nasal (Rinomanometría)
- Pico flujo nasal inspiratorio
- Puntaje de síntomas nasales (EVA)
- Puntaje del (de los) pólipo(s)
- Pérdida del olfato

- Necesidad de cirugía
- Efectos adversos

Tiempo

Para el desenlace de mejoría de los síntomas nasales se tendrá en cuenta los resultados de acuerdo a lo reportado en los estudios identificados.

Tipo de estudios

Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no serán considerados.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación:

Revisiones panorámicas (*overview of reviews*) y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.

Estudios primarios: sin restricción. En caso de identificar revisiones sistemáticas que requieran de una actualización (ver sección "Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos"), la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual. Estudios que reportaran datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

Diseño: se priorizó la selección de revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se trate de una revisión sistemática. En caso de no identificar evidencia proveniente de las dos fuentes señaladas, se acudiría de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de estudios observacionales y estudios de cohortes analíticas. Si aplica la actualización de una revisión sistemática (ver sección "Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos"), la elegibilidad de los nuevos estudios primarios se determinará con base en el listado de estudios incluidos/excluidos y los criterios de inclusión y exclusión de la revisión que sea objeto de la actualización.

3.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos estudios que no fueran RSL y/o metanálisis tales como ensayos clínicos con asignación aleatoria, revisiones narrativas, reporte de casos ó editoriales. Restricciones adicionales fueron aplicadas de acuerdo a los criterios enunciados en la PICO.

3.1.3. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

3.1.4. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid).
- EMBASE (plataforma Ovid).
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley).
- LILACS

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “Pacientes adultos con poliposis nasal” y “Mometasona tópico nasal”. La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado (MeSH y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

La búsqueda de revisiones se limitó a literatura publicada en los últimos 5 años. Para la búsqueda de estudios primarios no se aplicaría ninguna restricción en la fecha de publicación, excepto cuando se trate de la actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos, la búsqueda se restringiría a la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual. Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma.

3.1.5. Otros métodos de búsqueda

Se envió un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, a los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.

Se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática

Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos serían objeto de una actualización en la búsqueda de nuevos estudios, de la siguiente forma:

- Revisiones sistemáticas con fecha de la última búsqueda de literatura mayor a 5 años.
- Revisiones sistemáticas con sesgos en los métodos de búsqueda (esto es, cuando la revisión no incluye las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CENTRAL y al menos otro método de búsqueda complementario) o revisiones con evidencia de sesgo de publicación.
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red (múltiples comparaciones).

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) – Colombia.
- Uppsala Monitoring Centre (UMC).
- European Medicines Agency (EMA).
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) – Brasil.
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) - Reino Unido.
- Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos.

3.1.6. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados fueron almacenados en formato electrónico. Los resultados de las búsquedas se descargaron en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas. Los resultados de este paso se resumieron mediante el diagrama de flujo PRISMA.

3.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (JY/IF) de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes en EndNote X6®. Previamente, se realizó una prueba piloto con las primeras 10 referencias para asegurar la consistencia en la aplicación de los criterios de elegibilidad. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios se revisó el texto completo para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias inicialmente elegidas, se realizó la selección de estudios, para esto, un evaluador (JY) verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo.

3.3. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios fue evaluada de forma pareada por un epidemiólogo clínico (JY/IF) de acuerdo con los criterios AMSTAR (4). Las revisiones sistemáticas se evaluaron con esta herramienta para definir la de mejor calidad, cuando hubiese varias disponibles. En caso de haber más de una revisión sistemática con igual puntaje con AMSTAR, se tomará como fuente de evidencia la revisión que tenga la más reciente fecha de búsqueda de literatura o mayor precisión en la estimación del efecto.

3.4. Extracción de datos y síntesis de evidencia

La información básica de los estudios incluidos y sus hallazgos fueron extraídos por un epidemiólogo clínico (JY), aplicando un formato estándar diseñado en Microsoft Word® (Anexo 5 y 6). Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente. Se consideró incluir más de una revisión si la evidencia provista por cada publicación es complementaria en términos de comparaciones y desenlaces. Todo el proceso (revisión de todos los datos extraídos) estuvo a cargo de un revisor (JY) y se complementó con un control de calidad por un segundo revisor (IF), confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en las publicaciones originales.

La estimación promedio del efecto de Riesgo Relativo (RR), con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC 95%), y las Diferencias Medias estandarizadas con su DE, fueron tomados de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

Dado que hubo revisiones sistemáticas de calidad, disponibles, y se contó con algunas estimaciones combinadas del efecto en algunos desenlaces, no hubo necesidad de realizar búsqueda de estudios primarios.

4. Resultados

De las búsquedas, se obtuvieron 157 referencias, de las que, luego de tamización de título y resumen, se obtuvieron 5 para evaluar en texto completo, y de las cuáles se excluyeron 3, para incluir dos (Anexo 4). En los Anexos 5 y 6 se provee el listado de los estudios incluidos (6,7) y excluidos (7-9), luego de la tamización. Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 7. Todos los artículos encontrados se presentan para población adulta y los autores no generaron ningún tipo de restricción en la búsqueda de acuerdo a la edad.

Con la herramienta AMSTAR se evaluaron las dos RSL incluidas, para definir que una de ellas, sería la que se utilizaría como soporte de este informe, teniendo en cuenta el año de

publicación, y la calificación con esta escala. En el anexo 8 se detallan las características de la evaluación AMSTAR.

La RSL de Rudmik (7) tuvo una evaluación de calidad MEDIA, mientras que la de Kalish, (6) tuvo una evaluación de calidad ALTA, y era un año mas reciente, por lo que en ella se basó esta síntesis. Esta incluyó 41 estudios (3624 pacientes). Los ensayos tuvieron bajo (21 estudios), mediano (13 estudios) y alto (6 estudios) riesgo de sesgos. En esta RSL se buscaron estudios que compararan CEN con placebo, con no intervención o con otro CEN, para distintos desenlaces. No se realizó comparaciones directas, ni indirectas entre los CEN.

En el Anexo 3 se detallan los resultados de la búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios, y en el Anexo 7 se describen los estudios incluidos en este reporte.

Efectividad y seguridad

Los desenlaces analizados en la RSL de Kalish, no especifican que tipo de CEN, excepto en dos desenlaces. A continuación se detallan los resultados desglosados según si es evidencia general, para todos los CE (no se especificó el CEN utilizado), o evidencia directa específica de algunos CEN, contra placebo.

Efectividad general de los CEN

- *Puntaje total de síntomas:* Los CEN son más efectivos que el placebo (DME -0.46; -0.65,-0.27), para mejorar el puntaje total de síntomas.
- *Puntaje del tamaño del pólipo.* Los CEN, en comparación con placebo, disminuyen el puntaje del pólipo después del tratamiento (DME -0.49; -0.77,-0.21).
- *Cambio en puntaje del tamaño del pólipo:* CEN más efectivos que placebo (DME -0.73; -1.00, -0.46).
- *Proporción de pacientes que responden al tratamiento, definido según el cambio en el tamaño del pólipo.* Los CEN fueron más efectivos que placebo en este desenlace (RR: 2.09; 1.65-2.64).
- *Obstrucción nasal medido con el puntaje específico:* más efectivos los CEN que el placebo (DME: -0.81; -1.01, -0.62).
- *Puntaje de mejoría en el olfato:* mayor efectividad con CEN (DME: -0.45; -0.64,-0.26)
- *Proporción de pacientes respondedores, con base en la mejoría en el olfato* (RR 1.66 [1.15, 2.40).
- *Flujo Pico nasal Inspiratorio:* se encontró mejoría con el uso de CEN (DME: 22.04 [13.29, 30.80), en comparación al placebo.
- *Cambio en hallazgos de tomografía:* no diferencias significativas entre CEN y placebo.
- *Calidad de vida dimensión física (SF36):* más efectivo CEN que placebo (DME: -5.0; -9.31, -0.69) Calidad de vida dimensión física (SF36): No hubo diferencia entre CEN y placebo, (DME: -2.0; -6.39, 2.39)

Nota: Los análisis de subgrupos de los desenlaces de mejoría en puntaje total de síntomas, proporción de respondedores, y cambios en obstrucción nasal, según la fuente de financiación (Estudios financiados por Industria vs No financiados por industria), mantuvieron su significancia estadística, en ambos subgrupos.

Efectividad según CEN específicos

- *Mejoría en Puntaje total de síntomas:* Según tipo de CEN, budesonida (DEM -0.63; -0.93, -0.33), fluticasona (DEM -0.70; -1.04, -0.35) y beclometasona (DEM -0.87; -1.57, -0.17), fueron efectivos para mejorar puntaje total de síntomas, mientras que mometasona (DEM: 0.34; -0.07, 0.75), no lo fue, e incluso, tuvo tendencia a aumentar el puntaje total de síntomas, aunque no fue significativo.
- *Cambio en el puntaje de obstrucción nasal:* Fluticasona en comparación con placebo (-0.81 [-1.04, -0.58]), y budesonida; 0.50 [-0.89, -0.11] fueron efectivas. No se encontró sobre mometasona, ciclesonida o beclometasona, para este desenlace.
- *Proporción de pacientes respondedores:* Fluticasona (RR 2.86; IC95% 1.94, 4.22), mometasona (RR 1.53; IC95% 1.10, 2.13) y betametasona (RR 4.50; IC95% 1.16, 17.44), resultaron efectivos en comparación con placebo. La heterogeneidad para la comparación de fluticasona fue moderada (I^2 48%). No hubo evidencia a comprando los esteroides entre ellos, directamente. No se encontró evidencia de efectividad de beclometasona ni ciclesonida, para este desenlace.

Seguridad

En cuanto a eventos adversos, no hubo posibilidad de tener información cuantitativa que se hubiese podido combinar para los desenlaces de seguridad. Los eventos adversos, analizados y reportados en los estudios, fueron: epistaxis, cambios en el cortisol plasmático, irritación nasal, dispepsia, sequedad nasal, cefalea e infección nasal; todos, fueron reportados en casos aislados en el grupo de CEN. Todos los estudios reportaron que no hubo eventos adversos graves, y que tampoco hubo cambios en el cortisol plasmático, entre CEN y placebo.

5. Discusión

Se encontraron varias revisiones sistemáticas de los últimos años, que evaluaron estudios que compararon CEN definir la efectividad y seguridad de esto, en pacientes adultos con poliposis nasal. Las RSL no describieron hallazgos en población pediátrica a pesar de que las búsquedas de literatura no tuvieron restricción de acuerdo a la edad. Dichas revisiones encontraron evidencia directa de comparación entre estudios que usaban CEN (sin especificar qué tipo de CEN), contra placebo, pero no se encontró evidencia directa ni indirecta de comparación entre ellos.

En general los CEN son mejores que el placebo en efectividad sobre casi todos los desenlaces clínicos críticos y no críticos, en pacientes con pólipos nasales: *Puntaje total de síntomas, puntaje del tamaño del pólipo, cambio en puntaje del tamaño del pólipo, proporción de pacientes que responden al tratamiento (definido según el cambio en el tamaño del pólipo), obstrucción nasal medido con el puntaje específico, puntaje de mejoría en el olfato, proporción de pacientes respondedores (con base en la mejoría en el olfato) y flujo pico nasal inspiratorio*).

En cuanto a información específica para ellos, se encontró evidencia de efectividad, en comparación contra placebo, en dos desenlaces: Puntaje de síntomas nasales y proporción de pacientes respondedores según tamaño del pólipo. En el puntaje de Síntomas nasales fluticasona, budesonida y beclometasona fueron mejores que el placebo, mientras que mometasona, no mostró diferencias con placebo. En cuanto a respondedores según tamaño del pólipo, todos los corticoesteroides, budesonida, beclometasona, fluticasona y mometasona, fueron mejores que el placebo, en distintos grados.

Para el resto de desenlaces importantes y críticos, hay evidencia de mejoría con CEN en comparación con placebo, pero no hay evidencia directa ni indirecta de diferencias entre ellos. No se encontró evidencia que cumpliera criterios de elegibilidad para ciclesonida.

Los hallazgos de la evidencia, no permiten definir si mometasona es mejor que los otros CEN en cuanto a efectividad, pero en uno de los dos únicos desenlaces que tiene evidencia separada según CEN, mometasona fue igual que el placebo (puntaje de Síntomas nasales). En cuanto a seguridad, no hay evidencia de que haya diferencias entre los CEN.

En general, la evidencia disponible apunta a que los CEN tienen algún efecto en los desenlaces mencionados en el tratamiento de pólipos. Las GPC los recomiendan por dicha evidencia, pero, en general, no se hacen distinciones de uno sobre otro.

Dentro de las limitaciones de esta revisión, debe anotarse que la evidencia sintetizada se restringe a búsquedas hasta 2012. No se realizó búsqueda de evidencia de *novo* primaria (ECA), en los últimos dos años, y es factible que exista alguna evidencia de estos medicamentos en este lapso. Se recomienda reevaluar la evidencia y realizar otra búsqueda en los siguientes dos años, si se necesita.

La calidad de la RSL incluida es alta, por lo que la posibilidad de sesgos con respecto a la Revisión es baja. Pero, los estudios incluidos en la revisión, tenían riesgos de sesgos que oscilaban entre baja y alta, siendo predominantemente bajo y moderada, por lo que la confiabilidad alrededor de estos resultados es alta. De todas formas, se necesita mayor evidencia futura que realice comparaciones directas, cabeza a cabeza, entre los CEN, con el fin de tener más herramientas para determinar la efectividad y seguridad diferencial entre ellos.

Dado que no hay evidencia importante, que soporte el uso de un CEN sobre otro, los resultados de este informe, no van a requerir cambios estructurales importantes sobre el sistema de salud.

6. Conclusiones

Efectividad

No se encontró evidencia directa, ni indirecta, que permitiera conocer las diferencias entre mometasona y el resto de los CEN en pacientes adultos con poliposis nasal. En general, los corticoesteroides nasales son mejores que el placebo en efectividad sobre casi todos los desenlaces clínicos importantes y críticos, excepto en los cambios en imágenes tomográficas y en la mejoría en la calidad de vida en la dimensión física, que fueron iguales entre CEN y placebo. En el análisis según CEN, mometasona resultó igual que placebo en el desenlace: mejoría de puntaje de síntomas nasales, mientras que fluticasona, budesonida y beclometasona fueron superiores que el placebo. No se encontró evidencia que comparara mometasona con ciclesonida.

Seguridad

En general todos los CEN presentaron más efectos adversos que el placebo, aunque todos fueron leves. No se encontró evidencia de diferencias en cuanto a eventos adversos entre los CEN entre sí. Desafortunadamente, no se encontró evidencia ni en pacientes pediátricos con poliposis nasal.

Referencias bibliográficas

1. Tritt S, McMain KC, Kountakis SE. Unilateral nasal polyposis: Clinical presentation and pathology. *Am J Otolaryngol* 2008; 29(4): 230-2.
2. Chaaban MR, Walsh EM, Woodworth BA. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2013;27(6):473-478. doi:10.2500/ajra.2013.27.3981
3. Pawanker R. Nasal polyposis: An update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3(1): 1-6
4. Segal N, Gluk O, Puterman M. Nasal polyps in the pediatric population. *B-ENT*. 2012; 8(4):265-7.
5. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(10):1013-20. Epub 2009/02/24.
6. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey Richard J. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012; (12). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006549.pub2/abstract>.
7. Rudmik L, Schlosser RJ, Smith TL, Soler ZM. Impact of topical nasal steroid therapy on symptoms of nasal polyposis: A Meta-Analysis. *Laryngoscope*. 2012;122(7):1431-7.
8. Kim SSY, Wong ECK, Kalish L, Craig J. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(2)(CD006549)
9. Fandino M, Macdonald KI, Lee J, Witterick IJ. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2013;27(5):e146-e57
10. Van Stee VL, Bielory L. Effect of topical nasal steroids on nasal polyp size: A meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;1):S201.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes.

Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
INVIMA 2013M-0014513	MOMETASONA FUROATO SPRAY NASAL 0,05%.	Forma farmacéutica: suspensiones para nebulizadores o inhaladores Concentración: 0,05% Vía de administración: intranasal Presentación: Frasco por 10, 18 g.	Profilaxis y tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional o perenne en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad. Tratamiento de la poliposis nasal en mayores de 18 años.	GENFAR S.A.
INVIMA 2007M-006560-R1	NASONEX® SPRAY NASAL	Forma farmacéutica: suspensiones para nebulizadores o inhaladores Concentración: 0,05 g Forma farmacéutica: inhalación	Tratamiento de los síntomas de rinitis alérgica estacional o perenne, en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años. Para pólipos nasales y tratamiento de la sinusitis como coadyuvante a la terapia antibiótica, terapia	MERCK SHARP & DOHME CORP.
INVIMA 2008 M-010205 R-1	UNICLAR® SPRAY NASAL ACUOSO	Forma farmacéutica: suspensiones para nebulizadores o inhaladores Concentración: 0,05g Vía de administración: intranasal Presentación: Frasco por 10, 18mL	Tratamiento de los síntomas de rinitis alérgica estacional o perenne, en adultos, adolescentes y niños mayores de dos años de edad. Para pólipos nasales y para tratamiento de la sinusitis como coadyuvante a la terapia antibiótica. Adicionalmente, como terapia de primera línea para pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de rinosinusitis sin signos de infección bacteriana severa	MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S
INVIMA 2013M-0014464	MOMETASYN FREE	Forma farmacéutica: suspensiones Concentración: 0,05g Vía de administración: intranasal Presentación: Frasco por 10, 18 mL	Profilaxis y tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional o perenne en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad. Tratamiento de la poliposis nasal en mayores de 18 años.	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S
INVIMA 2013M-0014173	METASPRAY SUSPENSION PARA INHALACION NASAL	Forma farmacéutica: suspensiones Concentración: 0,05g Vía de administración: intranasal	Profilaxis y tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional o perenne en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad. Tratamiento de la poliposis nasal en mayores de 18 años.	NOVAMED S.A.

Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
		Presentación: Frasco por 10, 18 mL	años.	
INVIMA 2013M- 0001740-R1	MOMETASYN® SPRAY NASAL	Forma farmacéutica: suspensiones Concentración: 0,05g Vía de administración: intranasal Presentación: Frasco por 10,18, 20,	Rofilaxis y tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional o perenne en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad. Tratamiento de la poliposis nasal en mayores de 18 años.	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S

Fuente: Construcción propia.

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Mejoría de síntomas nasales evaluados por diferentes escalas o puntajes tales como T4SS, escala visual análoga, etc.	9
Valoración objetiva de la permeabilidad nasal a través de rinometría acústica o rinomanometría.	9
Pico flujo nasal inspiratorio	6
Efectos adversos	7
Cefalea	6
Control de la infección - tac	8
Disminución rinorrea	8

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. #1	
Tipo de búsqueda	Nueva / Actualización
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	1 Diciembre de 2014
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2009- Diciembre de 2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro de tipo de estudio: RSL, metanálisis, HTA
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1 exp Nose/ (75754) 2 Nasal.mp. (100530) 3 Nose.mp. (54761) 4 1 or 2 or 3 (151783) 5 exp Polyps/ (26778) 6 "polyp*".m_titl. (61300) 7 limit 6 to abstracts (45455) 8 5 or 6 or 7 (73954) 9 4 and 8 (5786) 10 exp Steroids/ (724637) 11 exp Glucocorticoids/ (167065) 12 exp Anti-Inflammatory Agents/ (419160) 13 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ (162716) 14 12 not 13 (256444) 15 steroid\$.mp. (276802) 16 corticosteroid\$.mp. (79941) 17 15 or 16 (341779) 18 glucocorticoid\$.mp. (89363) 19 corticoid\$.mp. (5683) 20 18 or 19 (94154) 21 mometasone.mp. (768) 22 beclometasone.mp. (174) 23 beclomethasone.mp. (3566) 24 22 or 23 (3622) 25 budesonide.mp. (4890) 26 ciclesonide.mp. (299) 27 fluticasone.mp. (3541) 28 10 or 11 or 14 or 17 or 20 or 21 or 24 or 25 or 26 or 27 (988406) 29 9 and 28 (920) 30 meta-analysis.pt. (54913) 31 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ (77888) 32 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab. (71335) 33 ((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab. (6074) 34 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab. (12584) 35 (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab. (15084)

Reporte de búsqueda electrónica No. #1

	<p>36 (handsearch* or hand search*).ti,ab. (6145)</p> <p>37 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab. (15181)</p> <p>38 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab. (5370)</p> <p>39 (meta regression* or metaregression*).ti,ab. (3184)</p> <p>40 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. (134267)</p> <p>41 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. (102408)</p> <p>42 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (15615)</p> <p>43 (meta-analysis or systematic review).mp. (123024)</p> <p>44 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab. (7373)</p> <p>45 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab. (6057)</p> <p>46 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab. (1079)</p> <p>47 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 (239685)</p> <p>48 29 and 47 (26)</p>
Referencias identificadas	26
Referencias sin duplicados	26

Reporte de búsqueda electrónica No. #2

Tipo de búsqueda	Nueva / Actualización
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	1 Diciembre de 2014
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2009- Diciembre de 2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro de tipo de estudio: RSL, metanálisis, HTA
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>1 exp Nose/ (51983)</p> <p>2 Nasal.mp. (106338)</p> <p>3 Nose.mp. (119037)</p> <p>4 1 or 2 or 3 (172010)</p> <p>5 exp Polyps/ (53069)</p> <p>6 "polyp*".m_titl. (69346)</p> <p>7 limit 6 to abstracts (51134)</p> <p>8 5 or 6 or 7 (101665)</p> <p>9 4 and 8 (8371)</p> <p>10 exp Steroids/ (1189546)</p> <p>11 exp Glucocorticoids/ (563950)</p> <p>12 exp Anti-Inflammatory Agents/ (1257458)</p> <p>13 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ (450209)</p> <p>14 12 not 13 (807249)</p> <p>15 steroid\$.mp. (328642)</p> <p>16 corticosteroid\$.mp. (245441)</p> <p>17 15 or 16 (532199)</p>

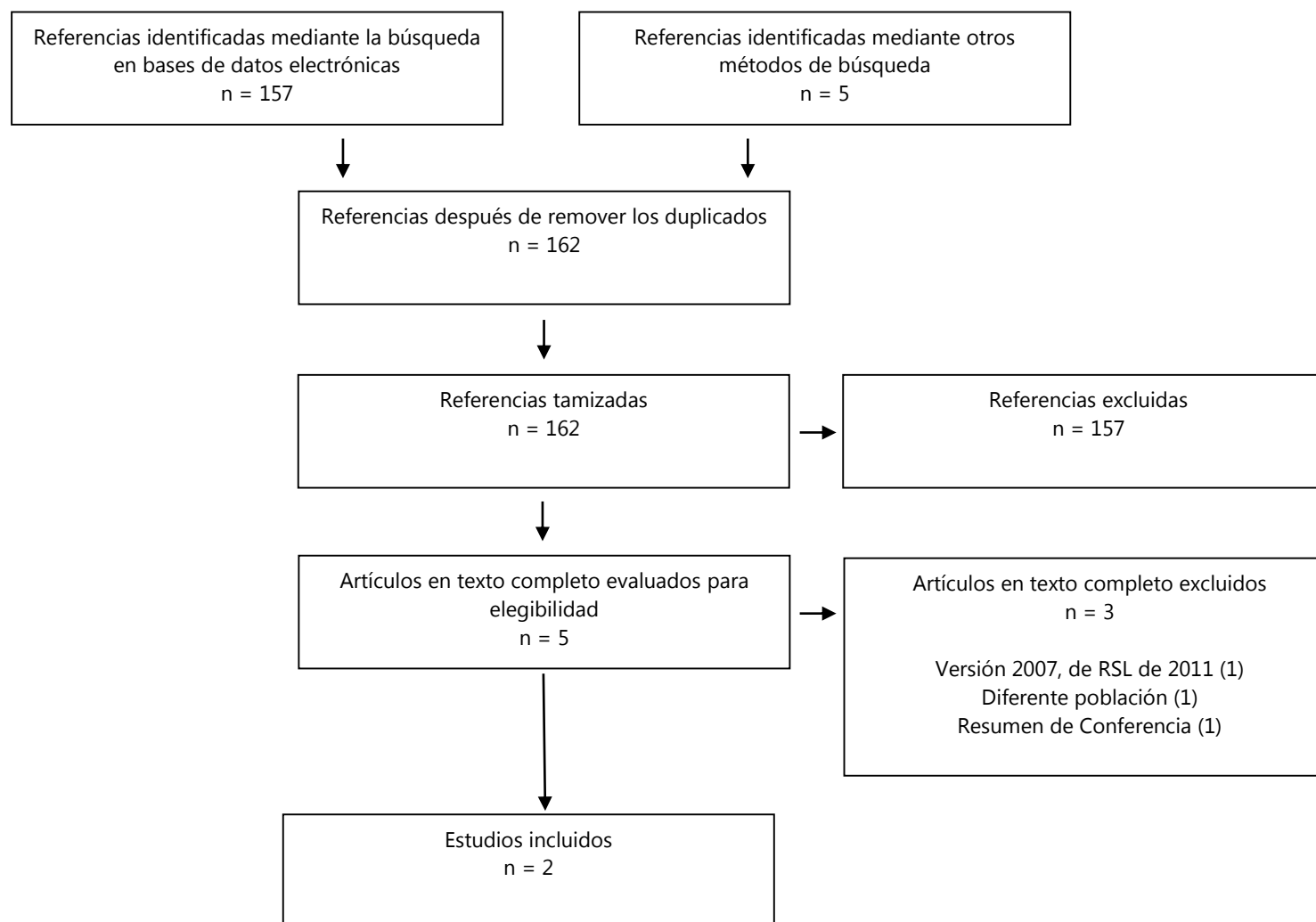
Reporte de búsqueda electrónica No. #2

	18 glucocorticoid\$.mp. (101290)
	19 corticoid\$.mp. (7853)
	20 18 or 19 (108190)
	21 mometasone.mp. (3581)
	22 beclometasone.mp. (12848)
	23 beclomethasone.mp. (3454)
	24 22 or 23 (13099)
	25 budesonide.mp. (16777)
	26 ciclesonide.mp. (1127)
	27 fluticasone.mp. (13144)
	28 10 or 11 or 14 or 17 or 20 or 21 or 24 or 25 or 26 or 27 (1590584)
	29 9 and 28 (2207)
	30 meta-analysis.pt. (0)
	31 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ (162623)
	32 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab. (82670)
	33 ((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab. (6830)
	34 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab. (15871)
	35 (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab. (16519)
	36 (handsearch* or hand search*).ti,ab. (6387)
	37 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab. (17157)
	38 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab. (7035)
	39 (meta regression* or metaregression*).ti,ab. (3590)
	40 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. (205900)
	41 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. (124620)
	42 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (14980)
	43 (meta-analysis or systematic review).mp. (184688)
	44 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab. (9680)
	45 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab. (7701)
	46 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab. (1793)
	47 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 (322366)
	48 29 and 47 (85)
Referencias identificadas	85
Referencias sin duplicados	85

Reporte de búsqueda electrónica No. #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane
Fecha de búsqueda	1 Diciembre de 2014
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2009- Diciembre de 2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro de tipo de estudio: RSL, metanálisis, HTA
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Nose] explode all trees 2143</p> <p>#3 Nose 3786</p> <p>#4 Nasal 10191</p> <p>#5 #2 or #3 or #4 12371</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Polyps] explode all trees 656</p> <p>#7 polyp* 5152</p> <p>#8 #6 or #7 5152</p> <p>#9 #5 and #8 631</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Steroids] explode all trees 38445</p> <p>#11 MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees 3496</p> <p>#12 MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents] explode all trees 11121</p> <p>#13 MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal] explode all trees 6564</p> <p>#14 #12 not #13 4557</p> <p>#15 steroid\$ 9203</p> <p>#16 corticosteroid\$ 6769</p> <p>#17 #15 or #16 14473</p> <p>#18 glucocorticoid\$ 1997</p> <p>#19 corticoid\$ 229</p> <p>#20 #18 or #19 2174</p> <p>#21 mometasone 766</p> <p>#22 beclometasone 325</p> <p>#23 beclomethasone 2036</p> <p>#24 #22 or #23 2160</p> <p>#25 budesonide 3201</p> <p>#26 ciclesonide 421</p> <p>#27 fluticasone 3347</p> <p>#28 #10 or #11 or #14 or #17 or #20 or #21 or #24 or #25 or #26 or #27 53668</p> <p>#29 #9 and #28 256</p> <p>#30 Cochrane review (39), Other reviews (4), Cochrane group (1), Economic Evaluation (2)</p>
Referencias identificadas	96
Referencias sin duplicados	96

Reporte de búsqueda electrónica No. #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	04 Marzo de 2015
Rango de fecha de búsqueda	Overviews y revisiones sistemáticas.
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna
Estrategia de búsqueda (resultados)	(mh:(Nose)) OR (tw:(Nasal)) AND (mh:(Polyps)) OR (tw:(polyp*)) AND (mh:(steroids)) OR (mh:(glucocorticoids)) OR (tw:(anti-inflammatory agents)) NOT (tw:(anti-inflammatory agents, non-steroidal)) AND (tw:(steroid)) OR (tw:(corticosteroid*)) OR (tw:(glucocorticoid*)) OR (tw:(corticoid*)) OR (tw:(anti-allergic agents)) AND (tw:(mometasone)) OR (tw:(beclometasone)) OR (tw:(beclomethasone)) OR (tw:(budesonide)) OR (tw:(ciclesonide)) OR (tw:(fluticasone)) AND (instance:"regional") AND (type_of_study:("overview" OR "systematic_reviews"))
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

- Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey Richard J. Topical steroids for nasal polyps. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2012; (12). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006549.pub2/abstract>.
- Rudmik L, Schlosser RJ, Smith TL, Soler ZM. Impact of topical nasal steroid therapy on symptoms of nasal polyposis: A Meta-Analysis. Laryngoscope. 2012;122(7):1431-7.

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Artículos excluidos	Razón
Kim SSY, Wong ECK, Kalish L, Craig J. Topical steroids for nasal polyps. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;(2)(CD006549)	Versión 2007, de la RSL de 2012 (Kalish 2012), que fue incluida.
Fandino M, Macdonald KI, Lee J, Witterick IJ. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review and meta-analysis. American Journal of Rhinology and Allergy. 2013;27(5):e146-e57.	Población, específica para tratamiento Posoperatorio.
Van Stee VL, Bielory L. Effect of topical nasal steroids on nasal polyp size: A meta-analysis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009;1):S201.	Abstract presentado en un congreso.

Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

Estudio	Kalish 2012 (7)	Rudmik 2011 (6)
Tipo de revisión	RSL de ECA	RSL de ECA
Población	Adultos con poliposis	Adultos con poliposis
Subgrupos	Varios (ej: Tipos de CEN, financiación por industria, tamaño del pólipo, etc)	No claros
Comparaciones	Todos los CEN, contra placebo	Todos los CEN, contra placebo
Desenlaces	Efectividad y seguridad	Efectividad y seguridad
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	40	12
Bases de datos consultadas	Medline, EMBASE, CENTRAL	Medline, CENTRAL
Fuentes de literatura gris	Resúmenes de conferencias, lista de referencias de artículos incluidos	Resúmenes de conferencias, lista de referencias de artículos incluidos
Fecha de búsqueda	Abril 2012	No reportado
Rango de fecha de búsqueda	1966-2012	1947-2011
Restricciones de lenguaje	Inglés	Inglés
Otros límites empleados	Ensayos Clínicos	Ensayos clínicos
Calidad de los estudios primarios	Moderada, en su mayoría	No reportada adecuadamente
Fuentes de financiación	Cochrane	No reportada adecuadamente
Conclusiones		

Anexo 8. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Kalish 2012 (7)	Rudmik 2011 (6)
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: La pregunta de investigación. Los criterios de inclusión.	Si	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	Si	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	Si	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	Si	No ⁺
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	Si	No [*]
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	Si	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	Si	No ^{**}

Criterio	Kalish 2012 (Ref)	Rudmik 2011 (Ref)
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	Si	No***
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I ²). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	Si	Si
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	No	Si
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	Si	Si
Calidad global †	10/11 Alta	7/11 Media

NA: no aplica.

* No Aplica porque hubo número muy bajo de estudios, que impedía cualquier prueba (gráfica o estadística)

** No hay claridad de búsqueda de literatura gris, y no se buscaron estudios no publicados

*** Lista de Estudios incluidos, no información sobre los excluidos

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Tomado de Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):1013-20.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



[ietscolombia.blogspot.com](#)



[@ietscolombia](#)
