

# Monografía

# Rinaid<sup>®</sup>

*Spray Nasal Acuoso*  
Furoato de Mometasona



Tecnoquímicas



<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁG</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>RINITIS ALÉRGICA</b> .....	6
Epidemiología.....	6
Clasificación.....	6
Comorbilidades.....	7
Fisiopatología.....	7
Manejo de la Rinitis Alérgica.....	8
<b>EFICACIA DEL FUROATO DE MOMETASONA EN LA RINITIS ALÉRGICA</b> .....	9
Metaanálisis.....	9
Estudios Comparativos.....	10
Síntomas no nasales.....	12
Calidad de Vida.....	13
Rinitis Alérgica y alteraciones del sueño.....	13
Congestión nasal en niños.....	15
Óxido Nítrico Nasal (ONN).....	15
Estudios clínicos de fase IV.....	16
Rinitis no alérgica.....	16
<b>RINOSINUSITIS</b> .....	17
Epidemiología de la Rinosinusitis.....	18
Etiopatogenia.....	18
Mecanismos inflamatorios en la Rinosinusitis crónica con o sin pólipos.....	18
Manejo.....	19
<b>EFICACIA DEL FUROATO DE MOMETASONA EN EL TRATAMIENTO DE LA RINOSINUSITIS</b> .....	23
<b>POLIPOSIS NASAL</b> .....	26
<b>EFICACIA DEL FUROATO DE MOMETASONA EN POLIPOSIS NASAL</b> .....	28
<b>EFICACIA DEL FUROATO DE MOMETASONA EN LA HIPERTROFIA DE ADENOIDES</b> .....	31
<b>Rinaid® - FUROATO DE MOMETASONA</b> .....	34
Composición.....	34
Mecanismo de acción.....	34
Afinidad por el receptor de glucocorticoides y efectos sobre la expresión de mediadores solubles y sobre la infiltración de células inflamatorias.....	35

Indicaciones.....	36
Tiempo de inicio de acción.....	36
Propiedades farmacocinéticas.....	36
Preferencias de los pacientes.....	36
Posología.....	37
Dosis - Rinitis Alérgica intermitente y persistente.....	37
Dosis - Rinosinusitis.....	38
Dosis - Poliposis nasal.....	38
<b>ASPECTOS DE SEGURIDAD.....</b>	<b>40</b>
Contraindicaciones y advertencias.....	40
Precauciones.....	40
Eventos adversos.....	41
Efectos sobre la función Hipotálamo - Hipófisis - Suprarrenal.....	42
Sobredosis.....	43
Poblaciones especiales.....	43
Farmacología Preclínica.....	43
Interacciones farmacológicas.....	43
Embarazo y lactancia.....	43
<b>INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN.....</b>	<b>44</b>
Composición.....	44
Descripción.....	43
Mecanismo de acción.....	43
Farmacología clínica.....	43
Indicaciones.....	44
Posología.....	44
Rinitis Alérgica intermitente y persistente.....	45
Rinosinusitis.....	45
Poliposis nasal.....	45
Contraindicaciones y advertencias.....	45
Precauciones.....	45
Eventos adversos.....	45
Sobredosis.....	46
Poblaciones especiales.....	46
Farmacología preclínica.....	46
Interacciones farmacológicas.....	46
Embarazo y lactancia.....	46
Recomendaciones generales.....	46
Presentaciones.....	46
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>47</b>

## INTRODUCCIÓN

Rinaid®, Furoato de Mometasona *Spray* Nasal Acuoso, es un corticosteroide tópico nasal efectivo, bien tolerado y con un rápido inicio de acción, aprobado para el tratamiento de la Rinitis Alérgica en pacientes a partir de los 2 años de edad. El Furoato de Mometasona también se encuentra aprobado para el tratamiento de la Rinosinusitis como monoterapia o como coadyuvante en la antibioticoterapia en pacientes mayores de 12 años y para el tratamiento de la Poliposis Nasal en pacientes mayores de 18 años.

Rinaid® se presenta en un envase avanzado, ergonómico y menos invasivo, que contiene una suspensión sin alcohol y sin olor, lo que mejora la adherencia del paciente al tratamiento, ya que evita la lesión, la irritación y la resequedad de la mucosa nasal. La resequedad de la mucosa nasal, el olor y el sabor después de la administración de los corticosteroides tópicos nasales son características que marcan la diferencia en cuanto a la tolerabilidad y adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Adicionalmente, Rinaid® contiene glicerina que humecta y suaviza la mucosa nasal.

Estas características avanzadas en un envase especial permiten una mayor adherencia del paciente, lo cual es fundamental en el tratamiento de enfermedades crónicas como la Rinitis Alérgica, la Rinosinusitis y la Poliposis Nasal. Al lograr una mayor adherencia del paciente a su tratamiento, la eficacia del mismo será mayor.

En el transcurso de los últimos años se han presentado importantes avances en el conocimiento de estas patologías, especialmente en el tema de la inflamación y, por supuesto, sobre su manejo. Todos estos avances científicos, dentro de una compañía con un destacado portafolio de medicamentos, implican una necesidad en la innovación con calidad. Esperamos que este desarrollo le aporte elementos de confianza en su práctica y haga de nuestro portafolio su preferido.

En esta Monografía se describen las propiedades de Rinaid®, Furoato de Mometasona en *Spray* Nasal sin alcohol y sin olor. Con su lectura, podrá revisar no solo las características farmacológicas de la sustancia, sino el importante respaldo clínico que la rodea, y aprovechar rápidamente, para beneficio de sus pacientes, el avance que significa Rinaid® en el tratamiento farmacológico de las patologías inflamatorias de la cavidad nasal.

## RINITIS ALÉRGICA

La Rinitis Alérgica se considera la expresión clínica de la inflamación de la mucosa nasosinusal en el curso de una respuesta inmunológica mediada por la inmunoglobulina E (IgE) frente a un alérgeno específico.<sup>1</sup> Las manifestaciones clínicas de la rinitis incluyen a menudo obstrucción nasal, secreción acuosa y sensación de plenitud nasal, cosquilleo, escozor, estornudos, y de forma eventual, conjuntivitis. La rinitis no es una enfermedad que regularmente ponga en peligro la vida del paciente, pero a menudo origina molestias severas e incapacidad, reducción de la calidad de vida y trastornos del sueño.<sup>2</sup>

La etiología de la rinitis es múltiple. Su origen puede deberse a una infección, a causas alérgicas, alteraciones vegetativas, cambios bruscos de temperatura, sustancias irritantes dispersas, estrés y otros agentes emocionales, etc. En numerosas ocasiones la rinitis puede deberse a una combinación de varios de estos factores.

### Epidemiología

La Rinitis Alérgica representa un problema de salud global. Se trata de una enfermedad extremadamente frecuente. En Estados Unidos la Rinitis Alérgica afecta del 10 al 30% de la

población adulta y al 30% de la población infantil, lo cual puede llegar a suponer al menos unos 40 millones de pacientes en Estados Unidos cada año, y su prevalencia está en aumento.<sup>3</sup> Aunque normalmente no constituye una enfermedad grave, altera la vida social de los pacientes, afecta el rendimiento escolar y la productividad laboral, y además ocasiona una carga económica significativa.

### Clasificación

Desde 2001, la iniciativa ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impacts on Asthma*), un documento basado en la evidencia, ha aportado una nueva clasificación de la Rinitis Alérgica basada en la duración (intermitente o persistente) y en la gravedad (leve o moderada-grave), y a la vez una revisión de los últimos avances en el manejo en cuanto a la prevención, el tratamiento farmacológico y la inmunoterapia.<sup>4-5</sup> Con base en esta guía y diversos consensos, entre ellos el Europeo, se proponen cuatro tipos de Rinitis Alérgica en función del curso clínico y la gravedad (Figura 1), así:

- Rinitis Alérgicas intermitentes leves.
- Rinitis Alérgicas intermitentes moderadas/graves.
- Rinitis Alérgicas persistentes leves.
- Rinitis Alérgicas persistentes moderadas/graves.

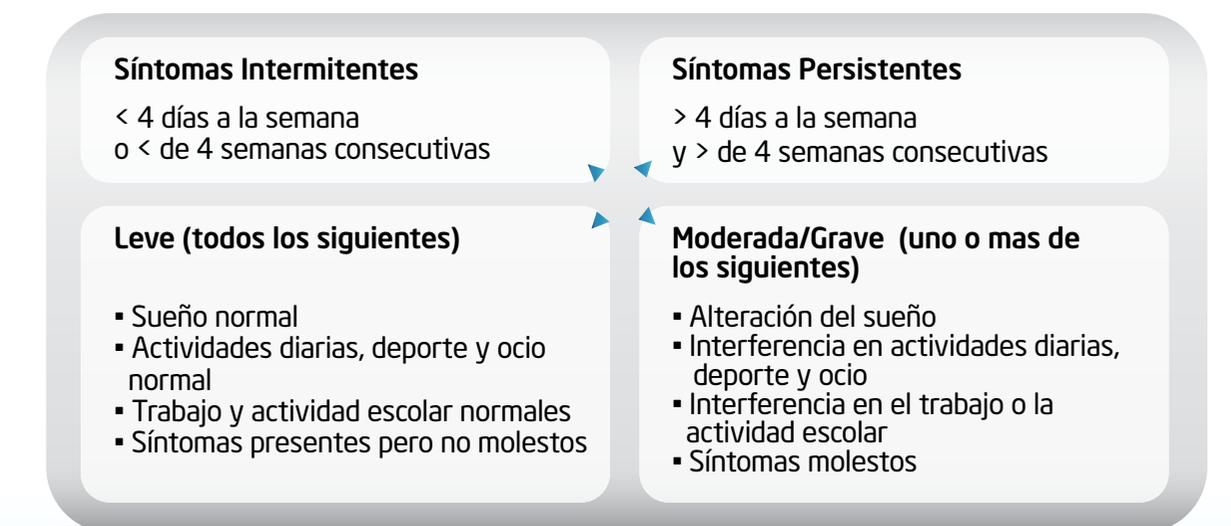


Figura 1. Clasificación de la Rinitis Alérgica. Adaptado de: Allergy 2008;63 (Suppl 86):8-160.

Actualmente esta clasificación permite un abordaje terapéutico más efectivo como veremos más adelante.

## Comorbilidades

Cuando la Rinitis Alérgica no es tratada adecuadamente, puede causar alteraciones de la calidad de vida, producir obstrucción inflamatoria crónica y aumentar el riesgo de aparición de infecciones. Aún peor, los pacientes pueden sufrir daños en la mucosa y presentar otras enfermedades de las vías aéreas superiores e inferiores.

En pacientes con rinitis se han observado otras comorbilidades que incluyen sinusitis, poliposis nasal, infecciones del tracto respiratorio superior, otitis media con efusión, respiración oral, trastornos del sueño, disminución en la calidad de vida y déficit del aprendizaje y la atención en niños, que contribuyen con carga adicional de la enfermedad (Figura 2).

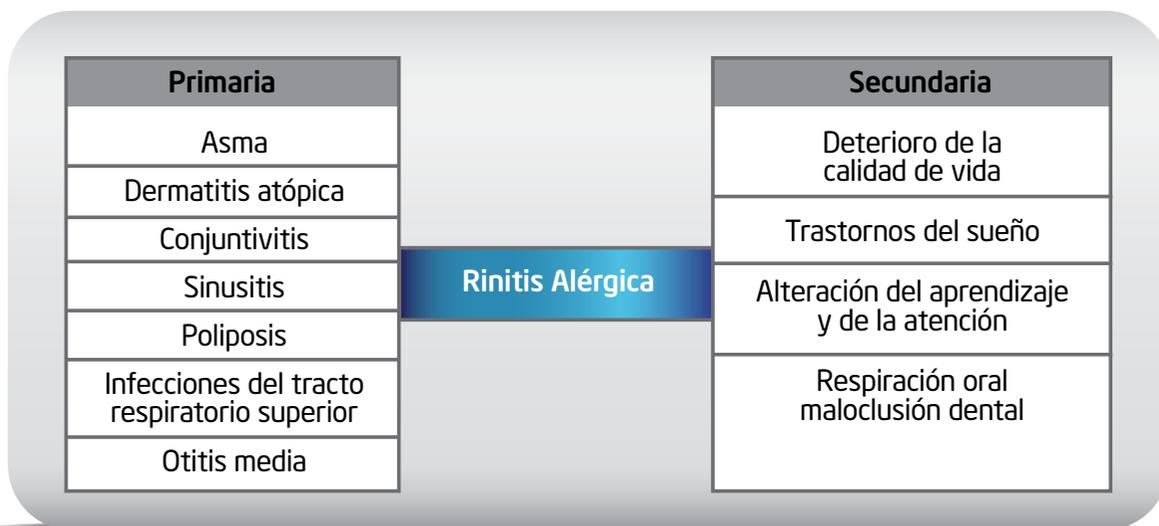
En la actualidad también se debe considerar la Rinitis Alérgica como un factor de riesgo para el asma. El asma y la rinitis son enfermedades comórbidas que sugieren el concepto denominado “una vía aérea, una enfermedad”. En las recomendaciones del grupo ARIA se menciona que en los pacientes con rinitis, sobre todo si es persistente, debe

investigarse la presencia de asma, y en los pacientes con asma debe investigarse la presencia de rinitis, con la estrategia final de conseguir un tratamiento combinado de la rinitis y el asma.

## Fisiopatología

La inflamación juega un papel primordial en la Rinitis Alérgica. En las personas sensibilizadas, la exposición de la mucosa nasal a un alérgeno estimula una respuesta de fase temprana, seguida por una respuesta de fase tardía varias horas después de la exposición inicial al alérgeno (Figura 3).

En la fase temprana de la respuesta alérgica inflamatoria, los alérgenos inducen una respuesta cruzada con la inmunoglobulina E (IgE) que se encuentra en la superficie de las células de la mucosa, incluyendo a los mastocitos y a los basófilos. Esto hace que se liberen mediadores químicos como la Histamina. Los mediadores luego se unen a sus receptores de la mucosa nasal, activando neuronas, aumentando la permeabilidad vascular y estimulando la secreción mucosa. Esta respuesta de fase temprana se lleva a cabo a los pocos segundos o minutos después de la exposición inicial al alérgeno. De forma característica ocurren síntomas como congestión nasal, rinorrea, estornudos, prurito y escurrimiento nasal posterior.



**Figura 2.** Comorbilidades primarias y secundarias de la Rinitis Alérgica. Modificado de: *World Allergy Organization. White Book.*

Durante la fase tardía de la respuesta alérgica inflamatoria, las Quimiocinas y Citocinas liberadas por las células de la mucosa nasal actúan reclutando células inflamatorias, como basófilos y eosinófilos. Estas células proinflamatorias son activadas y liberan cantidades adicionales de mediadores, incluyendo Histamina y Leucotrienos. Los mismos síntomas observados en la respuesta de fase temprana reaparecen y aumentan 4 a 12 horas después de la exposición inicial al alérgeno y pueden persistir en el tiempo.

## Manejo de la Rinitis Alérgica

Las recomendaciones para el manejo de la Rinitis Alérgica por lo general consisten en un enfoque de cuatro elementos:

- Educación.
- Evitación del alérgeno.
- Farmacoterapia.
- Inmunoterapia.

Por lo general, es imposible evitar por completo los alérgenos desencadenantes y siempre se requiere de farmacoterapia para la prevención o reducción de los síntomas. La inmunoterapia se reserva en muchas ocasiones para aquellos pacientes en los cuales la terapia inicial ha fracasado o es incompleta en aliviar todos los síntomas. La educación del paciente y/o cuidador es esencial y debe incluir información sobre la enfermedad y su adecuado manejo.

Las guías del Grupo Internacional de Atención Primaria Respiratoria (*International Primary Care Respiratory Group - IPCRG*) mencionan los objetivos clave del tratamiento de la Rinitis Alérgica, así:

- Eliminar síntomas molestos.
- Mantener o mejorar la capacidad para realizar las actividades diarias normales.
- Mejorar el sueño.
- Minimizar los eventos adversos relacionados con el tratamiento.

Los corticosteroides intranasales y los antihistamínicos se consideran los pilares de la terapia para la Rinitis Alérgica. Otras opciones farmacológicas para el tratamiento incluyen los

antagonistas del receptor de Leucotrienos, los estabilizadores de mastocitos, los anticolinérgicos y descongestionantes.

Las guías del grupo ARIA (*The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)<sup>5</sup> recomiendan los corticosteroides intranasales como tratamiento de primera línea para la Rinitis Alérgica moderada a severa. De la misma forma, las guías de la Sociedad Británica de Alergia e Inmunología Clínica (*The British Society of Allergy and Clinical Immunology - BSACI*) para la Rinitis Alérgica y no alérgica recomiendan los corticosteroides intranasales y los antihistamínicos como tratamientos de primera línea. Para los niños recomiendan específicamente el uso de antihistamínicos orales de acción prolongada (para aumentar el cumplimiento) y los corticosteroides intranasales con una baja disponibilidad sistémica, como el Furoato de Mometasona.

Los antihistamínicos son eficaces en el alivio de los síntomas de la Rinitis Alérgica mediados por la Histamina (estornudos, prurito nasal, rinorrea y síntomas oculares), pero son menos eficaces contra la congestión nasal. La primera generación de antihistamínicos (como Difenhidramina) no se recomienda debido a sus efectos sedantes. Sin embargo, los antihistamínicos son una opción apropiada para los pacientes con enfermedad leve o intermitente, o para aquellos que requieren una terapia "a demanda", debido a su rápidas acciones.

Los corticosteroides tópicos son eficaces en la supresión tanto de síntomas mediados por la Histamina como de los síntomas inflamatorios de la Rinitis Alérgica, con rápido inicio de acción. Se consideran los agentes más eficaces para el tratamiento de la Rinitis Alérgica según las guías IPCRG y BSACI. En particular, en pacientes con enfermedad moderada a severa o con síntomas persistentes, los corticosteroides intranasales son la opción de primera línea.

El Furoato de Mometasona es un corticosteroide de alta potencia que es eficaz en el tratamiento de los síntomas de la Rinitis Alérgica, sin lesión de la mucosa nasal, sin alteración del eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal y sin suprimir el crecimiento en la infancia.

La aparente falta de diferencias marcadas entre los corticosteroides intranasales disponibles en la actualidad para el alivio de los síntomas de la Rinitis Alérgica sugiere que, al menos en parte, la selección del tratamiento es probable que sea influenciada por la preferencia del paciente y el costo (ver sección de producto). En el único estudio que evaluó la formulación libre de fragancias del Furoato de Mometasona, un número significativamente mayor de pacientes prefirió la formulación del Furoato de Mometasona libre de fragancias, tal como es Rinaid®.

En conclusión, los consensos internacionales, con base en una amplia experiencia tanto en los ensayos clínicos como en la práctica, recomiendan los corticoides intranasales para el tratamiento de la Rinitis Alérgica. El Furoato de Mometasona *Spray Nasal* es una opción útil de primera línea para el tratamiento y manejo profiláctico de la Rinitis Alérgica, incluso en niños a partir de los 2 años de edad. A continuación presentamos un resumen de la evidencia más importante.

## EFICACIA DEL FUROATO DE MOMETASONA EN LA RINITIS ALÉRGICA

Los corticosteroides intranasales son uno de los pilares del tratamiento y profilaxis de los síntomas de la Rinitis Alérgica. La eficacia y la seguridad del Furoato de Mometasona en *Spray Nasal* han sido demostradas en un extenso programa de estudios clínicos, preclínicos y a través de un amplio uso en la práctica clínica habitual. Los datos clínicos demuestran que el compuesto activo de Rinaid® no solo es efectivo para el tratamiento de los síntomas de la Rinitis Alérgica intermitente moderada a severa, sino que también es efectivo para la prevención del inicio de los síntomas en estos pacientes. También se ha demostrado su efectividad en el tratamiento de la Rinitis Alérgica persistente con acción sobre los síntomas nasales y no nasales, al igual que de los síntomas diurnos y los nocturnos.

Los estudios clínicos se han realizado tanto en adultos como en niños. La mayoría de los

participantes en estos estudios tenían entre 1 y 2 años de historia de Rinitis Alérgica, de moderada a severa al comienzo del estudio y con confirmación por pruebas cutáneas positivas al menos a un alérgeno. Los pacientes en los estudios que evaluaron el Furoato de Mometasona para la profilaxis de la Rinitis Alérgica intermitente debían ser clínicamente asintomáticos al inicio del estudio, pero con confirmación de alergia a los alérgenos locales.

Las medidas de eficacia en los ensayos que evaluaron el Furoato de Mometasona para el tratamiento de la Rinitis Alérgica fueron principalmente la variación del puntaje de la escala de síntomas nasales TNSS (*Total Nasal Symptom Score*) o del NIS (*Nasal Index Scores*), mediante un promedio diario. En la escala NIS se suman las puntuaciones individuales en una escala de 0 a 3 (3 indica mayor gravedad) para los síntomas de congestión nasal, secreción nasal, picazón o prurito nasal y estornudos, registrados tanto en la mañana como en la tarde. Por otra parte, la escala TNSS utiliza la suma de las puntuaciones de gravedad de cuatro síntomas nasales: rinorrea, congestión, estornudos y prurito nasal. Estos síntomas son valorados en una escala de 4 o de 7 puntos, y también adiciona escalas correspondientes para los síntomas no nasales (prurito o ardor ocular, eritema ocular, lagrimeo, prurito en el oído o en el paladar). Estas puntuaciones combinadas de síntomas nasales y no nasales se informan como una puntuación total de los síntomas. Una serie importante de ensayos clínicos también informa las evaluaciones globales del estado general del paciente, como una impresión global de cambio desde el inicio del tratamiento. Como variable principal de eficacia, en muchos estudios clínicos se toma la proporción de días libres de síntomas o días con síntomas mínimos.

A continuación presentamos un resumen de diversos estudios clínicos y metaanálisis en esta patología y sus comorbilidades.

### Metaanálisis

En el 2007 Penagos y cols.<sup>6</sup> publicaron un metaanálisis de 16 ensayos aleatorizados, doble

ciego, controlados con placebo, relacionados con la eficacia del Furoato de Mometasona *Spray* Nasal en el tratamiento de la Rinitis Alérgica para determinar el efecto total del tratamiento. Se analizaron los puntajes totales de los síntomas nasales, de los síntomas no nasales y del flujo de aire nasal. El Furoato de Mometasona se asoció con una reducción significativa en los puntajes de los síntomas nasales (Diferencia de medias: -0,49, IC 95% = -0,60 a -0,38;  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 50,1\%$ ). También se demostró un efecto significativo para la congestión nasal (-0,41; IC 95% = -0,56 a -0,27), rinorrea (-0,44; IC 95% = -0,66 a -0,21), estornudos (-0,40; IC 95% = -0,57 a -0,23) y prurito nasal (-0,39; IC 95% = -0,53 a -0,25). La proporción de pacientes con eventos adversos fue similar al placebo (0,99; IC 95% = 0,81 a 1,20;  $p = 0,91$ ). Este metaanálisis proporciona una evidencia con nivel la de la eficacia y seguridad del Furoato de Mometasona en el tratamiento de la Rinitis Alérgica en comparación con placebo.

También se realizó un metaanálisis de 10 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, para evaluar la eficacia del Furoato de Mometasona 200 µg al día en el alivio de los síntomas oculares, incluyendo picazón / ardor, enrojecimiento y lagrimeo en 3.132 pacientes con Rinitis Alérgica.<sup>7</sup> El análisis demostró que todos los síntomas oculares se reducen de forma significativa en los pacientes tratados con Furoato de Mometasona; el efecto global del tratamiento fue positivo para cada uno de los síntomas.

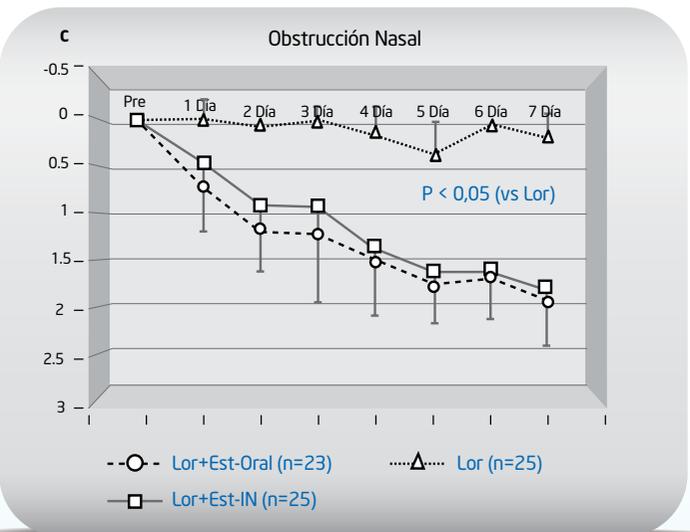
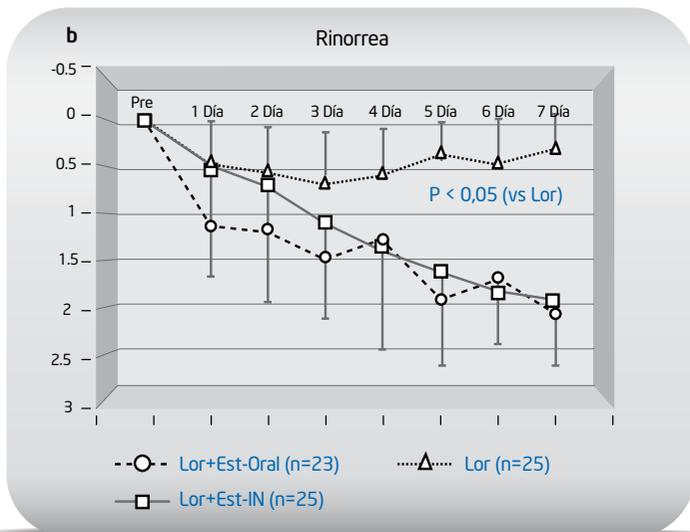
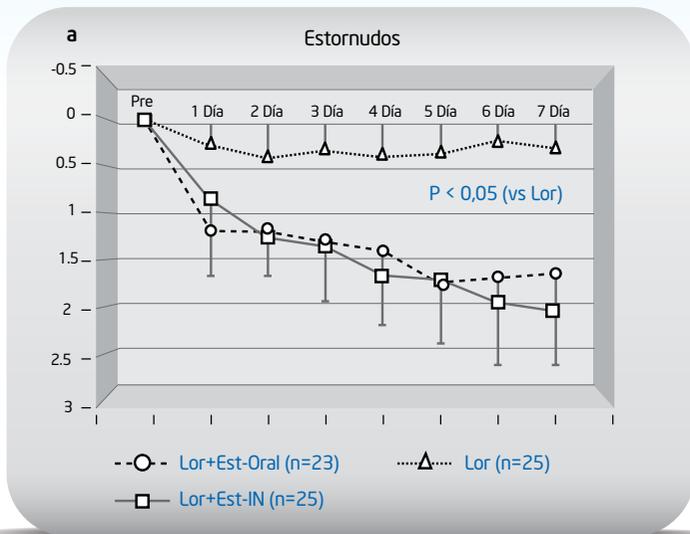
Schenkel y cols.<sup>8</sup> publicaron en el 2007 un análisis retrospectivo de cuatro estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, que compararon el Furoato de Mometasona Intranasal ( $n = 494$ ) con placebo ( $n = 497$ ). El objetivo fue determinar los efectos del tratamiento en los síntomas oculares de pacientes con Rinitis Alérgica. Los síntomas oculares (prurito, eritema conjuntival y lagrimeo) fueron evaluados al principio del estudio y diariamente durante el tratamiento. En el grupo de pacientes con síntomas oculares moderados a severos tratados con Mometasona, hubo una reducción promedio de 32% en los síntomas oculares totales, reducción significativamente mayor que la que se

presentó en los pacientes tratados con placebo. La conclusión de este estudio es que Furoato de Mometasona *Spray* Nasal tiene un efecto benéfico sobre los síntomas oculares en pacientes con Rinitis Alérgica, adicionales a los efectos ya establecidos sobre los síntomas nasales.

Adicional a estos metaanálisis, que reúnen numerosos estudios clínicos con miles de pacientes, existe mucha más evidencia clínica que soporta el uso de una dosis diaria de Rinaid® en pacientes con Rinitis Alérgica. A continuación presentamos un resumen de otros estudios.

## Estudios Comparativos

Cuando se piensa en el tipo de formulación para el tratamiento de la Rinitis Alérgica sobre la base de los efectos secundarios, los corticosteroides tópicos son seleccionados con mayor frecuencia que los sistémicos. Los corticosteroides sistémicos, por otra parte, han sido tradicionalmente vistos con efectos terapéuticos superiores y más rápidos frente a los corticosteroides tópicos. Sin embargo, se han realizado nuevos estudios comparativos directos entre los corticosteroides tópicos y los sistémicos. En el estudio de Karaki y cols.<sup>9</sup> se comparó la eficacia del Furoato de Mometasona en *Spray* Nasal frente a Betametasona tabletas orales para el tratamiento de los pacientes con Rinitis Alérgica. Los pacientes fueron asignados a 1 de 3 grupos de tratamiento: sin corticosteroide, con corticosteroides tópicos y con corticosteroides orales. La evaluación se llevó a cabo utilizando cuestionarios de pacientes; en este caso se utilizó específicamente *The Japanese Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire - JRQLQ*. Al comparar los resultados frente al placebo, tanto el Furoato de Mometasona en *Spray* Nasal como la Betametasona en tabletas redujeron significativamente las puntuaciones totales e individuales de los síntomas de estornudos, obstrucción nasal, secreción nasal acuosa y prurito nasal ( $p < 0,05$ ) (Figura 4). Las puntuaciones para el prurito nasal se redujeron un poco más en el grupo con el Furoato de Mometasona, pero la diferencia no fue significativa.



**Figura 4.** Valoración de puntajes de Estornudos, Rinorrea y Obstrucción Nasal con el tratamiento con esteroides inhalados vs. esteroides orales combinados con Antihistamínicos. Lor: Loratadina, Est-Oral: esteroides orales, Est-IN: esteroides intranasales. (A) Los síntomas de Estornudos se aliviaron desde el día 1 de tratamiento. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento esteroideo y el grupo no esteroideo después del día 5. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento esteroideo. (B) Rinorrea. Este síntoma se alivió a partir del día 1 del tratamiento oral. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de esteroides y el grupo no esteroideo después del día 5. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de esteroides. (C) La Obstrucción Nasal se alivió a partir del día 1 del tratamiento. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de esteroides y el grupo no esteroideo después del día 3. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de esteroides. Adaptado de: Karaki M y cols. *Auris Nasus Larynx*. 2013 Jun; 40 (3): 277-81.

Este estudio comparativo demostró que tanto el Furoato de Mometasona en *Spray* Nasal como la Betametasona en tabletas tienen efectos prácticamente equivalentes en los síntomas nasales en pacientes con rinitis, y debido a los efectos secundarios asociados con cada tratamiento, la recomendación más importante es usar el *Spray* intranasal de corticosteroides.

En otro estudio comparativo con 94 niños con Rinitis Alérgica se evaluaron de forma comparativa los aerosoles nasales del Furoato de Mometasona y del Propionato de Fluticasona.<sup>10</sup> Los niños fueron distribuidos de forma aleatoria en ambos grupos y se administró tratamiento durante 4 semanas. Para evaluar la efectividad se utilizó un cuestionario de Calidad de Vida (*Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) y de síntomas de rinitis (*Total Nasal Symptom Scores - TNSS*). También se compararon las tasas de flujo espiratorio pico nasal y el porcentaje de eosinófilos en los frotis nasales. Los pacientes que fueron tratados con el Furoato de Mometasona mostraron una mejoría significativa en su puntaje TNSS ( $t = 2,65; p < 0,05$ ). Un análisis detallado del TNSS mostró que el Furoato de Mometasona fue más eficaz para aliviar los síntomas nasales. Los

resultados de la prueba de flujo indicaron mejoras significativas en el grupo tratado con el Furoato de Mometasona ( $t = 2,27$ ;  $p < 0,05$ ). Este estudio muestra evidencia de que la terapia con el Furoato de Mometasona *Spray Nasal* proporciona una mejoría superior en comparación con Fluticasona para los síntomas nasales de la Rinitis Alérgica.

En otro estudio doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico, realizado en 550 pacientes con Rinitis Alérgica, estos fueron aleatorizados para recibir una dosis de 200 µg diarios de Furoato de Mometasona, 200 µg diarios de Propionato de Fluticasona o placebo, durante un período de tratamiento de 12 semanas.<sup>11</sup> Se demostró que el Furoato de Mometasona fue significativamente más efectivo en los puntajes de síntomas nasales diurnos y nocturnos con respecto al placebo ( $p < 0,01$ ). La mejoría de los puntajes de síntomas individuales también fue estadísticamente significativa en comparación con placebo ( $p < 0,01$ ) en todas las mediciones, y fue significativamente mayor que el Propionato de Fluticasona a partir de la semana 8 de tratamiento.

Adicionalmente, en otro estudio doble ciego, multicéntrico, en el cual 427 pacientes con Rinitis Alérgica fueron aleatorizados para recibir 200 µg diarios de Furoato de Mometasona, Dipropionato de Beclometasona 200 µg dos veces al día o placebo durante 15 días, Furoato de Mometasona *Spray Nasal* comprobó ser más efectivo en términos del cambio con respecto a la línea de base de los puntajes de síntomas nasales diurnos y nocturnos ( $p < 0,01$ ).<sup>12</sup> De forma similar, un estudio doble ciego, realizado en 477 pacientes adultos con Rinitis Alérgica moderada a severa, comparó la eficacia de una dosis diaria de Furoato de Mometasona (100 o 200 µg) con la de placebo y la del Dipropionato de Beclometasona (200 µg dos veces al día). Los resultados mostraron que el Furoato de Mometasona fue significativamente superior al placebo en la reducción del puntaje total de síntomas ( $p < 0,05$ ) durante todo el período de tratamiento.<sup>13</sup>

Por lo tanto, la dosis de 200 µg diarios del Furoato de Mometasona se establece como la dosis óptima para el control efectivo de los síntomas asociados con la Rinitis Alérgica. Esta dosis única diaria es por lo menos tan efectiva como otros corticosteroides

sistémicos y tópicos nasales, administrados en el mismo intervalo de dosis.

## Síntomas no nasales

En el curso de la Rinitis Alérgica es tan importante el control de los síntomas nasales como de los síntomas no nasales, para lograr una adecuada adherencia y mejorar la calidad de vida del paciente. Al respecto se han realizado numerosas investigaciones para determinar la efectividad de los corticosteroides tópicos nasales en el alivio de estos síntomas. En un estudio que involucró a 962 pacientes con Rinitis Alérgica se evaluó la efectividad del Furoato de Mometasona en *Spray Nasal* en el alivio de los síntomas no nasales, específicamente el prurito en el oído y en el paladar.<sup>14</sup> En este estudio se combinaron los datos de 4 ensayos clínicos, doble ciego, controlados con placebo, utilizando Furoato de Mometasona *Spray Nasal* con una dosis de 200 µg al día. Los participantes calificaron el prurito en el oído y el paladar desde la línea de base hasta el día 15 de tratamiento de la siguiente manera: 0 = ninguno; 1 = leve; 2 = moderado y 3 = severo. El *Spray Nasal* del Furoato de Mometasona se asoció con una mayor disminución en la puntuación frente a placebo durante el período de estudio de 15 días ( $p < 0,001$ ). La diferencia alcanzó relevancia estadística desde el día 2 y persistió hasta el día 15 ( $p \leq 0,01$  para cada día). Estos resultados, asociados a un extenso programa de estudios, confirman que el *Spray Nasal* del Furoato de Mometasona trata con eficacia síntomas no nasales relacionados con la Rinitis Alérgica.

Otro estudio demostró que el Furoato de Mometasona también es efectivo para el tratamiento del síntoma de la tos, que comúnmente se reporta en los casos de Rinitis Alérgica, al parecer como consecuencia del escurrimiento nasal posterior. En este estudio doble ciego, multicéntrico, 245 pacientes con Rinitis Alérgica moderada fueron aleatorizados para recibir 200 µg diarios de Furoato de Mometasona o placebo.<sup>15</sup> Los pacientes tratados con Furoato de Mometasona mostraron una mejoría significativa de la severidad de la tos diurna, así como de los síntomas nasales, en comparación con el placebo ( $p = 0,0049$ ).

Los pacientes con Rinitis Alérgica también reportan con frecuencia alteración de la función olfatoria.

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, con pacientes con diagnóstico de Rinitis Alérgica que fueron aleatorizados para recibir Furoato de Mometasona *Spray Nasal* (n=13) o placebo (n=11), se observó una tendencia en términos de mejoría de la función olfatoria.<sup>16</sup> Los pacientes que recibieron Furoato de Mometasona *Spray Nasal* se volvieron más sensibles al butanol y el umbral del olor se mejoró en forma significativa en este grupo después de dos semanas de tratamiento.

Por lo tanto, el principio activo de Rinaid® -Furoato de Mometasona- *Spray Nasal* no solo mejora los síntomas inflamatorios clásicos de la Rinitis Alérgica intermitente moderada a severa tanto diurnos como nocturnos; también mejora la función olfatoria del paciente afectado y alivia la tos.

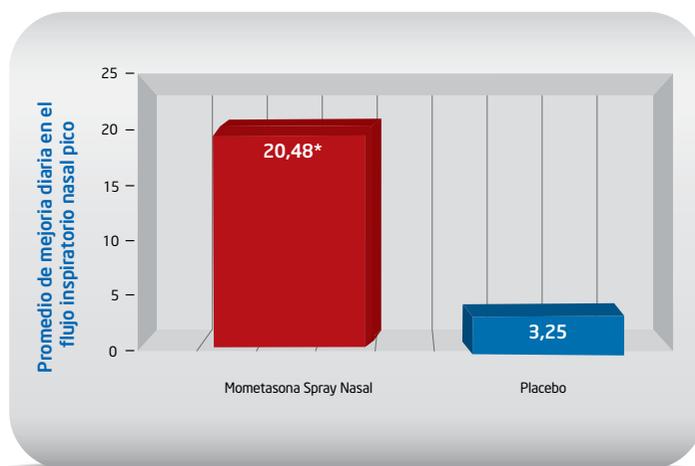
## Calidad de Vida

La Rinitis Alérgica, especialmente la persistente, al igual que el asma, deteriora en gran medida la calidad de vida de los pacientes. Algunos estudios han evaluado el efecto del Furoato de Mometasona en *Spray Nasal* sobre la calidad de vida de los pacientes con Rinitis y asma. En el estudio de Baiardini y cols.<sup>17</sup> se utilizó el cuestionario *Rhinasthma* en cincuenta y dos pacientes adultos con Rinitis moderada/severa que presentaban concomitantemente asma intermitente. Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir Mometasona 200 µg cada día o placebo durante 28 días. El resultado primario definido fue el cambio global al final del tratamiento. En comparación con el placebo, el Furoato de Mometasona produjo un cambio significativo en el puntaje total final (10,4 vs. 0,4;  $p < 0,01$ ); además, logró una mejora significativa del puntaje en el impacto sobre la vía aérea superior (16,6 vs. 0,1;  $p < 0,001$ ) y sobre la vía aérea inferior (10,8 vs. 1,1;  $p < 0,001$ ). Con base en estos y otros análisis se concluye que el Furoato de Mometasona mejora la calidad de vida y la carga de los síntomas respiratorios en estos pacientes.

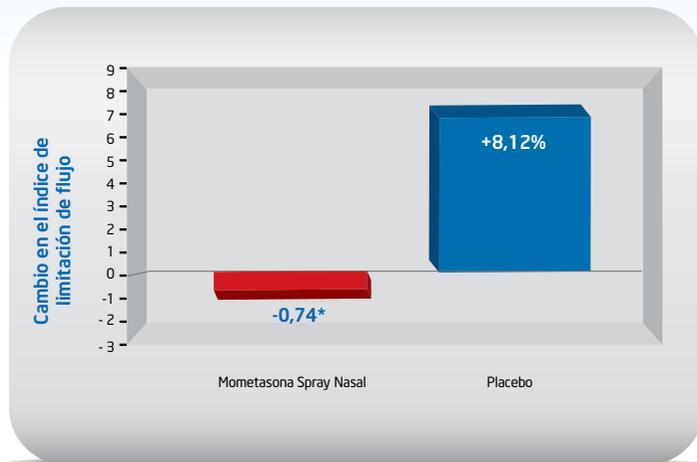
## Rinitis Alérgica y alteraciones del sueño

Se ha comprobado que la Rinitis Alérgica es causa de ciertos trastornos del sueño, generados principalmente por las molestias nocturnas del flujo aéreo, por lo que se postula en la práctica clínica que los corticosteroides intranasales, al

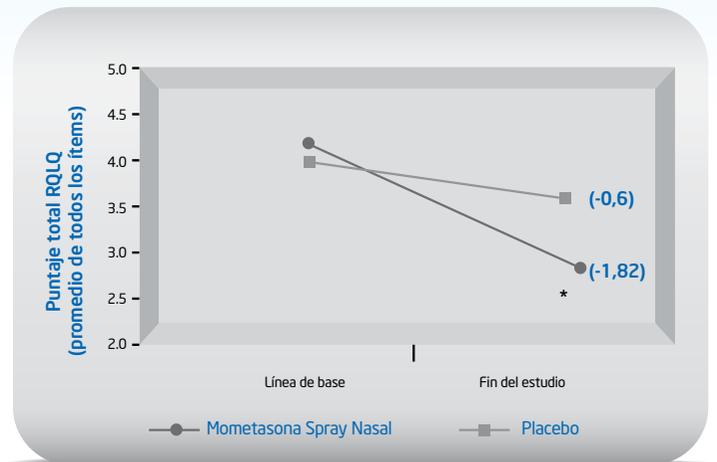
reducir la congestión nasal, mejoran la calidad del sueño. Para comprobar esta observación se han realizado diversos estudios. Meltzer y cols.<sup>18</sup> evaluaron la eficacia del Furoato de Mometasona en *Spray Nasal* mediante la valoración de síntomas nasales, obstrucción nasal, variables del sueño, calidad de vida y funcionamiento durante el día, en 30 pacientes con diagnóstico de Rinitis Alérgica que presentaban concomitantemente alteraciones del sueño. Realizaron un estudio doble ciego de 4 semanas administrando Furoato de Mometasona 200 µg o placebo cada mañana. El criterio de valoración principal fue el índice de apnea/hipopnea durante el sueño. Las medidas de resultado secundarias incluyeron cambios en la puntuación total de los síntomas nasales, la puntuación de los síntomas durante la noche, la tasa pico de flujo inspiratorio nasal, la medición de la calidad de vida, la escala de Epworth (ESS, por sus siglas en inglés) y la puntuación del *Work Productivity and Activities Impairment-Allergy Specific* - WPAI-AS. Se encontró que la terapia con Furoato de Mometasona mejoró significativamente los puntajes tanto en la mañana ( $p = 0,04$ ) como en la tarde ( $p = 0,01$ ) de los síntomas nasales, la obstrucción, la congestión ( $p = 0,03$ ), el índice de flujo inspiratorio nasal ( $p = 0,02$ ), la puntuación de la escala de Epworth ( $p = 0,048$ ), la puntuación en el cuestionario de calidad de vida ( $p = 0,03$ ), y 2 de 5 dominios del WPAI -AS (Figura 5 a Figura 8).



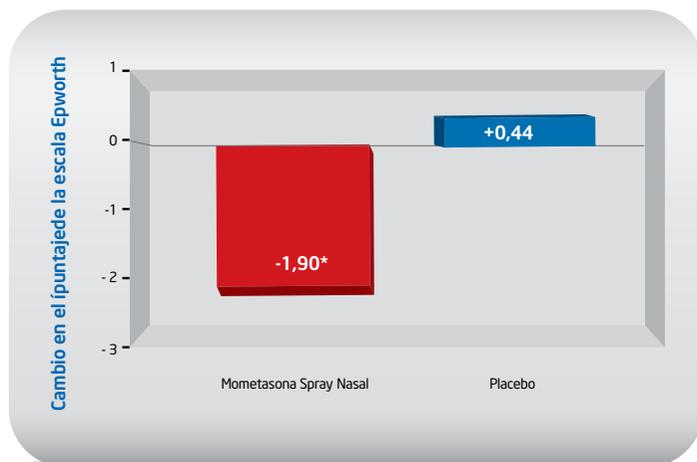
**Figura 5.** Valoración de mejoría frente a la línea de base en el flujo inspiratorio nasal pico. \*  $p = 0,03$  vs. placebo. Adaptado de Meltzer EO. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010 Jul;105(1):65-74.



**Figura 6.** Cambio promedio en el índice de limitación de flujo (expresado como el porcentaje de respiraciones con flujo limitado). \*p = 0,02 vs. placebo. Adaptado de Meltzer EO. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 Jul; 105 (1): 65-74.



**Figura 7.** Cambio promedio del puntaje total del cuestionario RQLQ-S (*Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire-Standardized*). \*p = 0,03. Adaptado de Meltzer EO. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 Jul; 105 (1): 65-74.



**Figura 8.** Cambio medio desde la línea de base en la puntuación de la Escala de Somnolencia Epworth (ESS). \*p = 0,048 frente a placebo. Adaptado de Meltzer EO. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 Jul; 105 (1): 65-74.

Entre los pacientes que recibieron Furoato de Mometasona hubo una correlación significativa con un mejor trabajo y una mayor productividad. Los autores concluyen que en estos pacientes el Furoato de Mometasona mejora los síntomas nasales, el grado de somnolencia y la alteración en las actividades diarias, sugiriendo que la mejoría en los síntomas de la rinitis con la administración de Furoato de Mometasona puede beneficiar el sueño y el funcionamiento diurno.

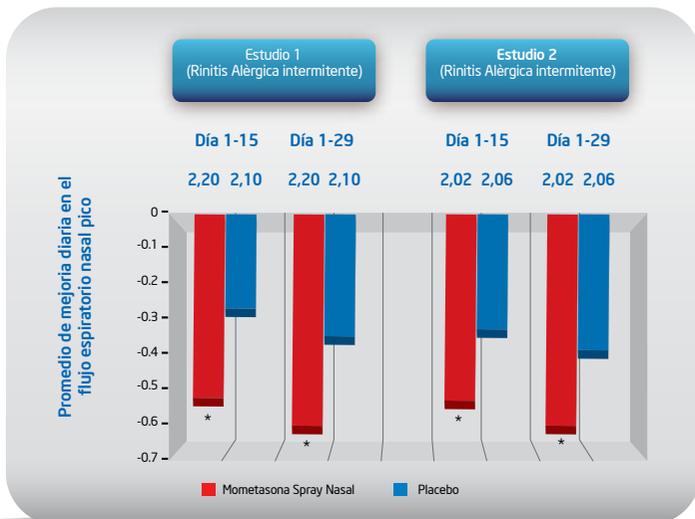
También se han estudiado los efectos del tratamiento de la Rinitis Alérgica sobre el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), comparando la eficacia de los tratamientos mediante métodos objetivos y subjetivos. Se ha sugerido que la obstrucción nasal debido a la congestión nasal provoca aumentos en la resistencia de las vías respiratorias y puede conducir al desarrollo de SAOS. Acar y cols.<sup>19</sup> estudiaron 80 pacientes con diagnóstico del SAOS y Rinitis Alérgica entre 30 y 50 años de edad. Los pacientes fueron interrogados acerca de los síntomas relacionados con la Rinitis Alérgica; se midió la somnolencia diurna mediante la Escala de Somnolencia de Epworth y los parámetros del sueño en las pruebas de polisomnografía antes y después del tratamiento. Se observó una diferencia más significativa al administrar el esteroide nasal junto con un antihistamínico (p < 0,05) cuando se analizaron los valores pretratamiento y el índice de apnea/hipopnea en el postratamiento. Al analizar los resultados de la Escala de Somnolencia de Epworth también se observó una reducción significativa en los grupos tratados con esteroides solos y con esteroides más antihistamínicos (p < 0,05). El índice de apnea/hipopnea y la saturación de oxígeno < 90% se redujo significativamente en ambos grupos (p < 0,05); por lo tanto, el tratamiento de la Rinitis Alérgica con esteroides intranasales

tiene efectos positivos en el SAOS y la actividad diaria. Se deben realizar más investigaciones para determinar los beneficios adicionales cuando se agrega un antihistamínico a este tratamiento.

## Congestión nasal en niños

En las encuestas de los niños con Rinitis Alérgica, uno de los síntomas más importantes en términos de frecuencia y molestia es la congestión nasal. Es importante que el tratamiento administrado para estos pacientes tenga una alta efectividad en este síntoma. Al respecto Meltzer y cols.<sup>20</sup> investigaron el efecto del Furoato de Mometasona *Spray* Nasal sobre la congestión en los niños con Rinitis Alérgica, utilizando 2 estudios multicéntricos controlados con placebo, doble ciego, con asignación aleatoria de Furoato de Mometasona 100 µg una vez al día en cada fosa nasal durante 4 semanas o placebo.

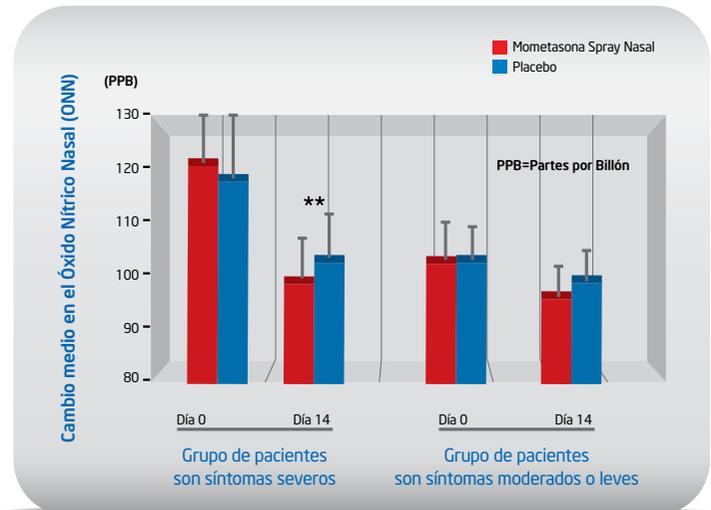
Al analizar los resultados se encontró una reducción significativamente mayor de la congestión frente al placebo (n = 135) en el día 2 (p = 0,004) y hasta el día final del tratamiento (29 días) (p ≤ 0,037) (Figura 9). El Furoato de Mometasona fue bien tolerado, sin efectos adversos inusuales o inesperados.



**Figura 9.** Cambio desde la línea de base del puntaje de congestión nasal en los periodos de días 1-15 y 1-29 \*p < 0,05 vs. placebo. Mometasona = Furoato de Mometasona *Spray* Nasal.

## Óxido Nítrico Nasal (ONN)

El ONN se ha medido como un parámetro objetivo de la inflamación nasal de acuerdo a las recomendaciones de la *American Thoracic Society*.<sup>21</sup> Algunos estudios han informado que los niveles del ONN son significativamente mayores en los pacientes con Rinitis Alérgica que en los voluntarios sanos; no obstante, varios investigadores han encontrado que el ONN no se correlaciona significativamente con los síntomas de la enfermedad. En el estudio de Yamada y cols.<sup>22</sup> el ONN se correlacionó significativamente con el puntaje de los síntomas nasales y la puntuación de la congestión nasal. El ONN se midió en los días 0 y 14 en ambos grupos; placebo y Furoato de Mometasona *Spray* Nasal, encontrándose una disminución significativa en el segundo grupo desde 113,9 +/- 6,7 a 94,4 +/-5,7 ppb (p < 0,01) (Figura 10).



**Figura 10.** Efecto en el óxido nítrico nasal (ONN) en los pacientes con síntomas nasales. La concentración de ONN se midió en los días 0 y 14. Se observa una disminución significativa de los niveles medios de ONN en el grupo tratado con Furoato de Mometasona *Spray* Nasal (\*\* p < 0,01). Adaptado de: Yamada T y Cols. *Allergy Asthma Proc.* 2012 Mar-Apr;33(2).

Es un hecho bien conocido que el flujo de aire espiratorio a través de la cavidad nasal se correlaciona negativamente con la fracción

exhalada de ONN (FENO, por sus siglas en inglés) y este se disminuye con la administración de corticoides intranasales pero no se disminuye con la administración de antihistamínicos o antileucotrienos, presumiblemente porque el ONN refleja la inflamación de las cavidades nasal y paranasal y debido a que los efectos antiinflamatorios de los esteroides intranasales son más fuertes que los antihistamínicos y antileucotrienos. Los corticosteroides nasales como el Furoato de Mometasona presentan un efecto antiinflamatorio al inhibir la liberación de mediadores de la inflamación, la producción de citocinas, la infiltración de células inflamatorias en la mucosa nasal, y por la disminución de la permeabilidad vascular o por el aumento de la apoptosis de células inflamatorias. Adicionalmente, el Furoato de Mometasona inhibe la infiltración de eosinófilos, no sólo en la mucosa del cornete nasal inferior sino también en el de la hendidura olfativa, cuando se administra a pacientes con Rinitis Alérgica, y esto se expresa de forma indirecta en la cantidad de ONN, como se encontró en este estudio.

## Estudios clínicos de fase IV

El seguimiento de grandes poblaciones luego de la comercialización de un producto farmacéutico es tan importante como la evaluación inicial, para conocer la efectividad y seguridad en escenarios más reales y amplios de la práctica clínica. En un estudio abierto, multicéntrico, en 3.752 pacientes con Rinitis Alérgica intermitente moderada o grave, se redujo la puntuación de la escala TNSS de forma significativa ( $p < 0,0001$ ) después de un tratamiento de aproximadamente 31 días.<sup>23</sup>

La combinación del Furoato de Mometasona y Desloratadina redujeron significativamente las puntuaciones totales de síntomas no nasales, en comparación con la línea de base (de 4,64 a 0,97;  $p < 0,0001$ ) y las puntuaciones globales de alteración del sueño (de 6,27 a 1,61;  $p < 0,0001$ ). El puntaje de síntomas oculares disminuyó significativamente de 4,64 al inicio del estudio a 0,97 al final del estudio ( $p < 0,0001$ ). En este estudio la evaluación global del tratamiento reportada fue de "excelente" o "muy bueno" en aproximadamente el 75% de los investigadores y 71% de los pacientes.

Podemos concluir que tanto en el escenario de los ensayos clínicos controlados como de la práctica clínica se ha establecido firmemente la eficacia y el buen perfil de tolerabilidad del Furoato de Mometasona *Spray Nasal* en niños y adultos, para el tratamiento y/o profilaxis de la Rinitis Alérgica. En una gran cantidad de estudios el Furoato de Mometasona *Spray Nasal* mejora los síntomas de rinitis cuando se analiza la reducción del puntaje de escalas como el TNSS y el NIS, entre otras, que incluyen síntomas nasales y no nasales, con efectos significativamente mayores frente al placebo. Las evaluaciones globales de respuesta al tratamiento también demostraron las ventajas terapéuticas del Furoato de Mometasona, y se registró una proporción significativamente mayor de días con mínimos síntomas frente al placebo.

## Rinitis no alérgica

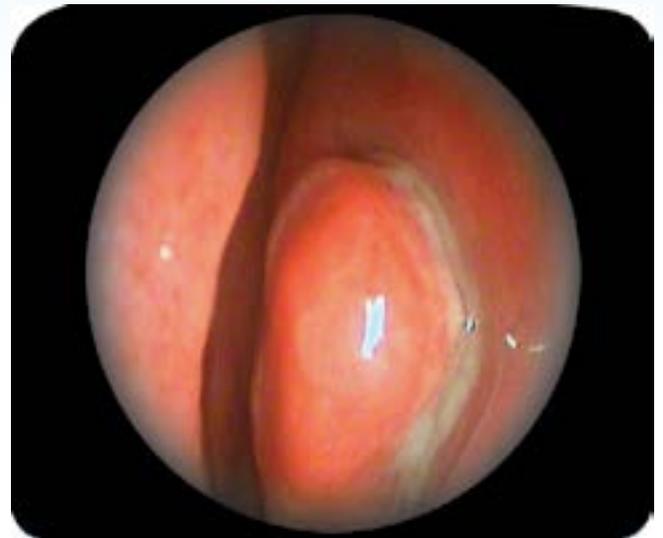
Aunque no ha sido aprobada para el manejo de la rinitis no alérgica, el Furoato de Mometasona también ha sido evaluado en esta patología. Zuo KJ y cols.<sup>24</sup> evaluaron la efectividad del Furoato de Mometasona *Spray Nasal* durante 3 meses en la rinitis no alérgica. Se trató de un estudio multicéntrico, con 188 pacientes con rinitis no alérgica, con dosis de 200 µg de Mometasona una vez al día durante 3 meses evaluando las puntuaciones de los síntomas y la visualización endoscópica nasal. Al mismo tiempo, se registró y analizó la frecuencia de eventos adversos. Al analizar los resultados, la valoración total de la puntuación de síntomas nasales descendió significativamente en el mes 1 ( $1,70 \pm 0,75$ ) y en el mes 3 ( $0,95 \pm 0,79$ ), en comparación con las visitas al inicio del estudio ( $2,67 \pm 0,68$ ; valores de Z de -11,603 a -10,491;  $p < 0,01$  para todos los valores).

Los síntomas individuales, incluyendo la congestión nasal, la secreción nasal, los mareos o el dolor de cabeza relacionados con la congestión, la hiposmia, la calidad del sueño, la actividad de la vida diaria, el estado mental y la fatiga, también mostraron puntajes menores en el mes 1 y en el mes 3 en comparación con la línea de base (valores de Z de -11,313 a -6,802;  $p < 0,01$  para todos los valores). Al mismo tiempo, la apariencia de la mucosa nasal evaluada por endoscopia logró puntuaciones más bajas en el mes 1 ( $1,40 \pm 0,62$ )

y en el mes 3 ( $0,75 \pm 0,71$ ), en comparación con las visitas al inicio del estudio. Los eventos adversos sólo se observaron en el 5,3% de casos. En este estudio se demuestra la efectividad y seguridad del Furoato de Mometasona Spray Nasal en pacientes con rinitis no alérgica; no obstante, se requiere mayor evidencia clínica para su recomendación.

## RINOSINUSITIS

El documento del Consenso Europeo en Rinosinusitis y Pólipos Nasales<sup>25</sup> define la Rinosinusitis (RS) como la inflamación de la mucosa nasal y de los senos paranasales. De acuerdo a la evolución, esta patología se subdivide en aguda (RSA) si se resuelve en menos de 12 semanas y crónica (RSC) si supera este tiempo. Se caracteriza por la presencia de dos o más síntomas nasales, uno de los cuales debe ser obstrucción/congestión/bloqueo nasal y/o escurrimiento anterior o posterior. También se puede presentar reducción/pérdida del olfato, dolor o sensación de pesadez facial y tos en los niños. En la endoscopia se pueden encontrar pólipos nasales, rinorrea mucopurulenta, edema u obstrucción mucosa en el meato medio (Tabla 1 y Figura 11). A diferencia del resfriado común, la Rinosinusitis se empeora luego de 5 días y puede persistir hasta por 10 días.



**Figura 11.** Imagen endoscópica. Se observa la presencia de pus en el meato medio (pared lateral de la fosa nasal entre el cornete medio y el inferior). Fonseca A. Pontificia Universidad Católica de Chile.

La enfermedad se puede dividir en leve, moderada y grave sobre la base del puntaje de la escala análoga visual de severidad (EAV de 0 a 10): Leve (EAV de 0 a 3), Moderado (EAV más de 3 a 7) y Grave (EAV más de 7 a 10). La Rinosinusitis es un problema de salud importante, con una incidencia y prevalencia en aumento, y que tiene una gran repercusión económica para la sociedad.

**Tabla 1.** Síntomas mayores y menores de la Rinosinusitis.

Síntomas Mayores	Síntomas Menores
Dolor o sensación de presión facial	Cefalea
Congestión facial	Fiebre, en todas las no agudas
Obstrucción nasal	Halitosis
Rinorrea, que puede ser purulenta, o descarga posterior	Decaimiento
Hiposmia / anosmia	Dolor dental
Pus en la cavidad nasal en el examen	Tos
Fiebre, sólo en la Rinosinusitis aguda	Otalgia

Modificado de EPOS 2012. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps.*

Una mejor comprensión de esta enfermedad ha modificado nuestro enfoque clínico, que nos lleva a minimizar el uso innecesario de las investigaciones radiológicas, el uso excesivo de antibióticos, y a mejorar la utilización de los corticoides nasales.

## Epidemiología de la Rinosinusitis

La Rinosinusitis aguda (RSA) es una enfermedad altamente prevalente, que afecta al 6 - 15% de la población. Se ha estimado que los adultos sufren de 1 a 4 episodios de infecciones virales por año, y los niños en edad escolar pueden sufrir hasta 7 al año. Aproximadamente 0,5 - 2% de las infecciones virales de las vías respiratorias superiores se complican por infección bacteriana. En un análisis holandés se reportaron tasas de incidencia anual de 18 casos de sinusitis por 1.000 niños de 12 a 17 años y 2 casos por cada 1.000 niños en edades comprendidas entre 0 - 4 años. En los niños de 5-11 años de edad se observó una menor incidencia.<sup>25</sup>

No existen muchos datos relacionados con la epidemiología de la Rinosinusitis crónica. En diversos registros se estima entre el 2 - 15,5% de la población total. Esta prevalencia aumenta con la edad, con una media de 2,7% y 6,6% en los grupos de edad de 20 - 29 y 50 - 59 años, respectivamente. Después de la edad de 60 años, los niveles de prevalencia de la Rinosinusitis crónica se estabilizan hasta el 4,7%.

## Etiopatogenia

En la Rinosinusitis crónica existen varios hechos que van a participar en la perpetuación de la inflamación, entre los cuales se destacan:

- Infección persistente, incluyendo la presencia de *Biofilms* y osteítis.
- Alergia y otros desórdenes inmunitarios.
- Superantígenos del *S. aureus* en la Rinosinusitis crónica con pólipos.
- Colonización por hongos que inducen y mantienen la inflamación mediada por eosinófilos.

## Mecanismos inflamatorios en la Rinosinusitis crónica con o sin pólipos<sup>25</sup>

Ha habido un progreso significativo hacia la comprensión de la etiología y la patogénesis de la Rinosinusitis crónica, aún descrita como "multifactorial", y no se ha delineado claramente una vía molecular única que explique el proceso desde un desencadenante hasta los cambios tisulares. Sin embargo, hay un consenso de que la persistencia de la inflamación que define la RSC resulta de una interacción disfuncional huésped-ambiente donde participan diversos agentes exógenos y cambios en la mucosa nasosinusal.

La etiología y patogénesis de la RSC, históricamente idiopática, era atribuida a la etapa final de un caso de RSA tratado de forma incompleta o a casos de atopia grave. El primer intento de abordar la etiología y la patogénesis en términos generales fue la denominada "hipótesis de hongos", que atribuyó todos los casos de RSC a una respuesta excesiva a los hongos, que aún desempeña un papel como un modificador de la enfermedad, al menos en algunas formas de RSC. El aumento de la síntesis de leucotrienos proinflamatorios y la disminución de la síntesis de prostaglandinas antiinflamatorias (PGE<sub>2</sub>) también se ha propuesto como un mecanismo patogénico.

Los Superantígenos se definen como exotoxinas bacterianas que pueden tener propiedades inmunoestimuladoras potentes al unirse a los receptores de linfocitos T. Activan subpoblaciones de linfocitos T que pueden alcanzar cifras hasta del 30% de ellos en comparación con los antígenos clásicos que activan menos del 0,1% de los linfocitos T.

La Hipótesis de los Superantígenos de estafilococos en la RSC propone que las exotoxinas fomentan el crecimiento del tejido nasal a través de múltiples tipos de células. El *S. aureus* es la bacteria más frecuentemente encontrada en la poliposis nasal (60-70%). Por otro lado, el 55% de *S. aureus* son productores de exotoxinas; estas producen un efecto directo sobre células proinflamatorias, amplificando la respuesta inflamatoria. El efecto neto es una desviación hacia la producción de los linfocitos T ayudadores tipo 2 (Th<sub>2</sub>), la inhibición de los linfocitos reguladores (T-reg), aumento de eosinófilos y de la

actividad de los mastocitos, mayor daño tisular y remodelación (Figura 12).

Debido a que los efectos de los Superantígenos pueden demostrarse en aproximadamente la mitad de los pacientes con RSC, esta teoría es vista por muchos como una modificadora de la enfermedad, en lugar de una propuesta etiológica.

La Hipótesis de la Barrera Inmune propuso que los defectos en la barrera nasal y/o la respuesta inmune innata del epitelio nasosinusal llevan a una mayor colonización microbiana, a mayor daño de la barrera y a una respuesta inmune adaptativa compensatoria, creando así un círculo vicioso de la enfermedad (Figura 13).

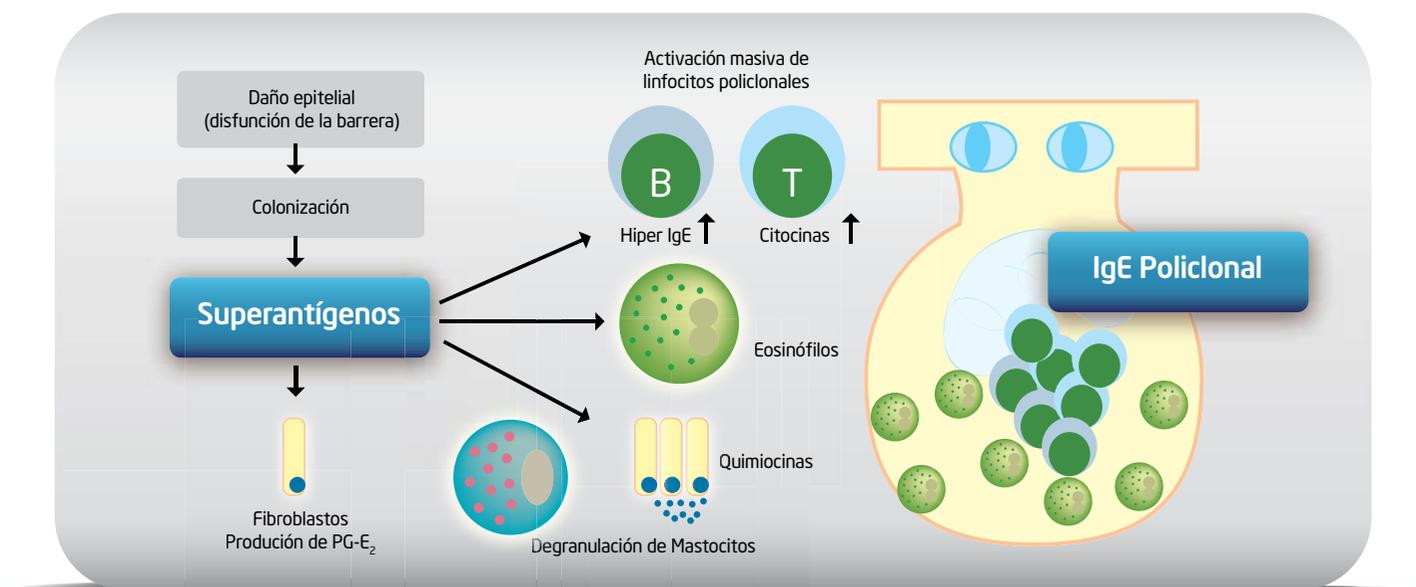
Por último, los Biofilms también se han asociado a la RSC. Los Biofilms, un proceso colaborativo del crecimiento bacteriano, especialmente del *S. aureus*, dañan el epitelio. La posterior secreción de toxinas superantigénicas tiene efectos en múltiples tipos de células, incluyendo las células epiteliales, linfocitos, eosinófilos, fibroblastos y mastocitos. Los Biofilms incrementan la capacidad del *S. aureus* de residir dentro de las células epiteliales de las vías respiratorias.

La interacción entre los agentes exógenos y los defectos inmunes locales vincula conceptualmente

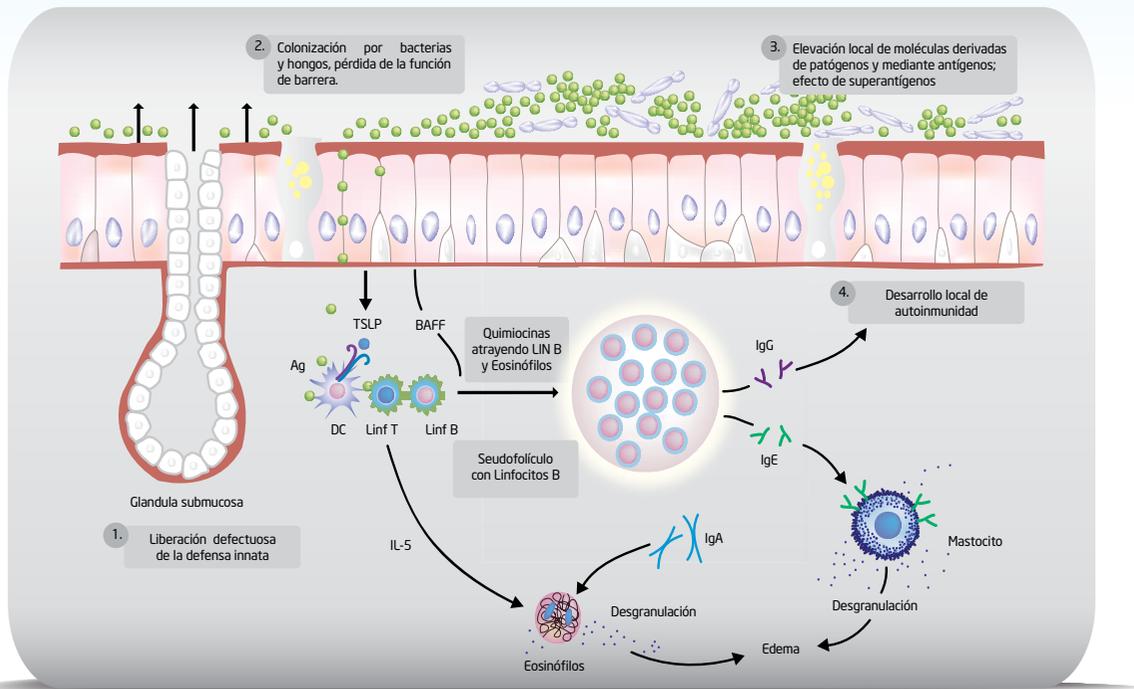
estas teorías, aunque la validez de los distintos componentes se mantiene en proceso de cambio. Este modelo, en el que la interacción entre múltiples factores del individuo y los factores medioambientales desencadena la RSC, permite la explicación de la variabilidad observada en los tejidos infiltrados inflamatorios y el fenotipo clínico. También se postula que las diferencias raciales y culturales en todo el mundo modulan la susceptibilidad y respuesta a los patrones del individuo, y que las variaciones en los patrones de colonización bacteriana nasal observados en distintas latitudes apoya este concepto indirectamente, y sugiere que los factores de estrés medioambientales probablemente también varían con la cultura y la geografía.

## Manejo <sup>25</sup>

El objetivo del tratamiento en la Rinosinusitis crónica es alcanzar y mantener el control clínico. El control se define como un estado patológico en el que los pacientes no tienen síntomas o los síntomas no son muy molestos, y en lo posible el paciente debe tener una mucosa sana y su cuadro solo debería requerir medicación local. Basado en estos parámetros se ha propuesto una evaluación del control clínico (Tabla 2). Las guías EPOS han propuesto un algoritmo de manejo para cada una de las condiciones de la Rinosinusitis (Figura 14 - Figura 16).



**Figura 12.** Esquema general de la Hipótesis de los Superantígenos en la Rinosinusitis Crónica. Superantígenos de *S. aureus* como modificadores de la enfermedad. Modificado de: EPOS 2012 Rhinology. 2012 Mar; 50 (1).

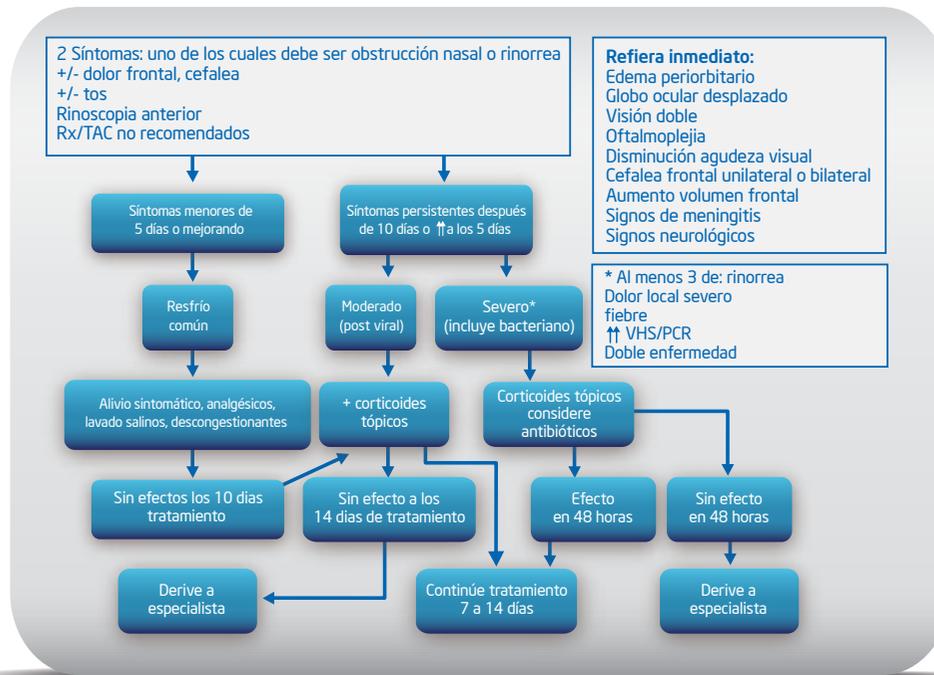


**Figura 13.** Representación de la Hipótesis de la Barrera Inmune en la Rinosinusitis Crónica. 1- Las alteraciones de la respuesta en el epitelio nasal reducen la producción de moléculas antimicrobianas de la respuesta inmune innata. 2- Los déficits inmunitarios locales permiten la colonización y el crecimiento excesivo de agentes microbianos. 3- Los agentes microbianos son capaces de activar las células epiteliales y alteran la integridad de la barrera permitiendo el aumento de la estimulación directa de células T y B a través de distintas vías. 4- Estos factores proinflamatorios conducen a la formación local de pseudofolículos y producción de inmunoglobulinas específicas. Los anticuerpos locales median la degranulación de eosinófilos y basófilos y liberan mediadores citotóxicos y vasoactivos en la mucosa nasal. Modificado de: EPOS 2012 Rhinology. 2012 Mar; 50 (1).

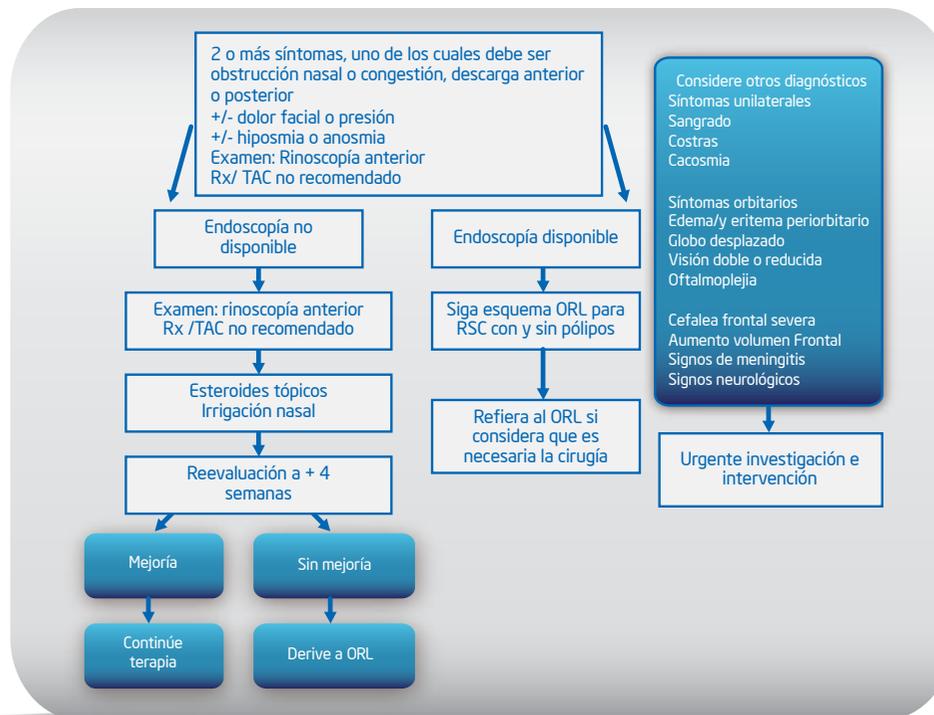
**Tabla 2.** Evaluación del control clínico de la Rinosinusitis crónica (en el último mes).

Características	Controlada (todos los siguientes)	Parcialmente controlada (al menos uno esta presente)	No controlada
Obstrucción nasal	Ausente o sin molestias	Presenta la mayor parte de la semana	3 o más elementos de la columna anterior
Rinorrea / goteo postnasal	Poca, mucosa	Mucopurulenta en la mayor parte de la semana	
Dolor facial	No presente o no molesto	Presente	
Olfato	Normal o ligeramente alterado	Alterado	
Alteraciones del sueño o fatiga	Sin alteraciones	Alterado	
Endoscopia nasal (si esta disponible)	Mucosa nasal sana o casi sana	Mucosa nasal alterada (pólipos nasales, secreción mucopurulenta, inflamación).	Necesidad de antibióticos a largo plazo o corticosteroides sistémicos en el último mes
Necesidad de tratamiento sistémico	No es necesaria	Necesidad de un ciclo de antibióticos o de esteroides sistémicos en los últimos 3 meses.	

Adaptado de: EPOS 2012. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps.*

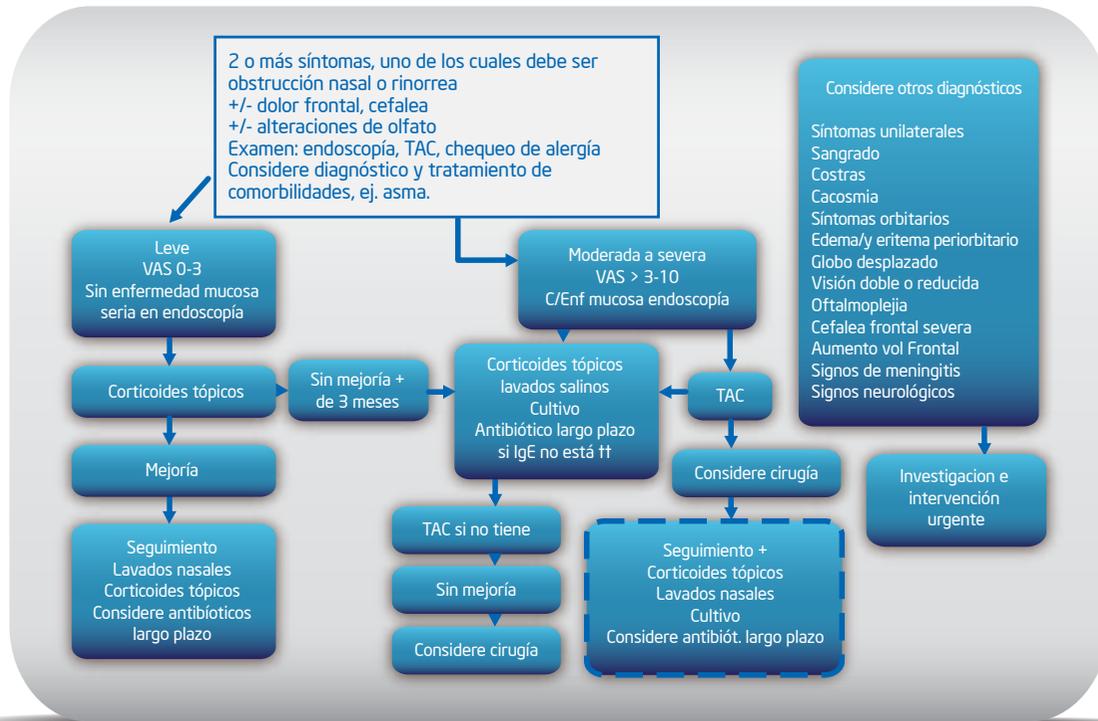


**Figura 14.** Esquema de manejo de la Rinosinusitis Aguda en Atención Primaria. Adaptado de: EPOS 2012. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps.*



**Figura 15.** Esquema de manejo de la Rinosinusitis Crónica en atención Primaria. Adaptado de: EPOS 2012. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps.*

**Figura 16.** Esquema de manejo de la Rinosinusitis Crónica sin pólipos. Adaptado de: *EPOS 2012. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps.*



Como vemos, en los esquemas no se menciona el uso de antibióticos en el manejo de la RSC en el escenario de atención primaria; en cambio, se hace énfasis en el manejo del fenómeno inflamatorio mediante el uso de corticoides nasales. Los antibióticos se utilizan con frecuencia para tratar la Rinosinusitis aguda, aunque muchos episodios son virales. Debido a las preocupaciones de la resistencia de la comunidad, la evidencia actual ofrece apoyo limitado al uso de antibióticos en esta patología. La recomendación actual es reservar la terapia con antibióticos para los pacientes con RSA grave, especialmente si presentan fiebre alta o dolor facial severo (unilateral).

El tratamiento con esteroides intranasales tiene un nivel de evidencia I y un grado de recomendación A para: (I) la Rinosinusitis aguda en adultos (principalmente la postviral) y niños (mayores de 12 años), en monoterapia (RSA leve/moderada) o como coadyuvante en la terapia antibiótica (RSA grave); (II) para la Rinosinusitis crónica en adultos con o sin pólipos; y (III) para el tratamiento postquirúrgico de la Rinosinusitis crónica con o sin pólipos.

La mayoría de los estudios sobre los corticosteroides en RSA han determinado el efecto de los corticosteroides tópicos cuando se utiliza como tratamiento coadyuvante de los antibióticos. Recientemente se ha publicado un estudio doble ciego, controlado con placebo, en el que se utilizó el tratamiento con corticosteroides tópicos como monoterapia y en comparación con antibióticos.<sup>26</sup> En este estudio se utilizó Furoato de Mometasona y se comparó con Amoxicilina y placebo en RSA. El Furoato de Mometasona 200 µg dos veces al día fue significativamente superior al placebo y a la Amoxicilina en la mejoría de la puntuación de los síntomas. Furoato de Mometasona una vez al día también fue superior al placebo, pero no a la Amoxicilina. Este es el primer estudio que muestra que los corticosteroides tópicos, cuando se usan dos veces al día, son eficaces en el tratamiento del RSA como monoterapia y logra ser superior en eficacia a la Amoxicilina.

Los datos de este estudio también se apoyan en otros estudios con un diseño similar.<sup>27</sup> Además, el grupo de Zalmanovici actualizó una revisión

en el 2013 para *Cochrane*<sup>28</sup> para determinar la efectividad de los corticosteroides intranasales en el alivio de los síntomas de la Rinosinusitis aguda en adultos y niños, evaluando la proporción de participantes con resolución o mejoría de los síntomas, además de los eventos adversos que requirieron la interrupción del tratamiento, los abandonos antes de la finalización del estudio, las tasas de recaída, las complicaciones y el retorno a la escuela o al trabajo. La revisión incluyó a 1.943 participantes con rinosinusitis aguda intervenidos durante 15 o 21 días. Cuando se combinaron los resultados de los ensayos incluidos en el metaanálisis, los participantes que recibieron corticosteroides intranasales estuvieron más propensos a experimentar la resolución o mejoría de los síntomas que los que recibieron placebo (73% vs. 66,4%; RR=1,11; IC 95% = 1,04 a 1,18). Las dosis más altas de corticosteroides intranasales tenían un efecto más fuerte en la resolución o mejoría de los síntomas: para el Furoato de Mometasona 400 µg (RR: 1,10; IC 95% = 1,2 a 1,18) frente a 200 µg (RR: 1,04; IC 95%

= 0,98 a 1,11). No se informaron eventos adversos significativos. Este grupo de *Cochrane* concluye que la evidencia actual apoya el uso de los corticosteroides intranasales como monoterapia o como terapia coadyuvante a los antibióticos. (Nivel de evidencia Ia). Los corticosteroides como tratamiento coadyuvante de los antibióticos orales son efectivos para el alivio a corto plazo de los síntomas (por ejemplo, dolor de cabeza, dolor facial, descongestión nasal, etc.) de la RSA (nivel de evidencia Ia).<sup>29</sup>

## EFICACIA DEL FUROATO DE MOMETASONA EN EL TRATAMIENTO DE LA RINOSINUSITIS

Además de los datos presentados anteriormente, el programa de estudios clínicos y evidencia disponible del Furoato de Mometasona en *Spray Nasal* en el tratamiento de la Rinosinusitis es amplio (Tabla 3).

**Tabla 3.** Evidencia del tratamiento con Furoato de Mometasona *Spray Nasal* de la Rinosinusitis Aguda, en monoterapia o como terapia coadyuvante a los antibióticos orales.

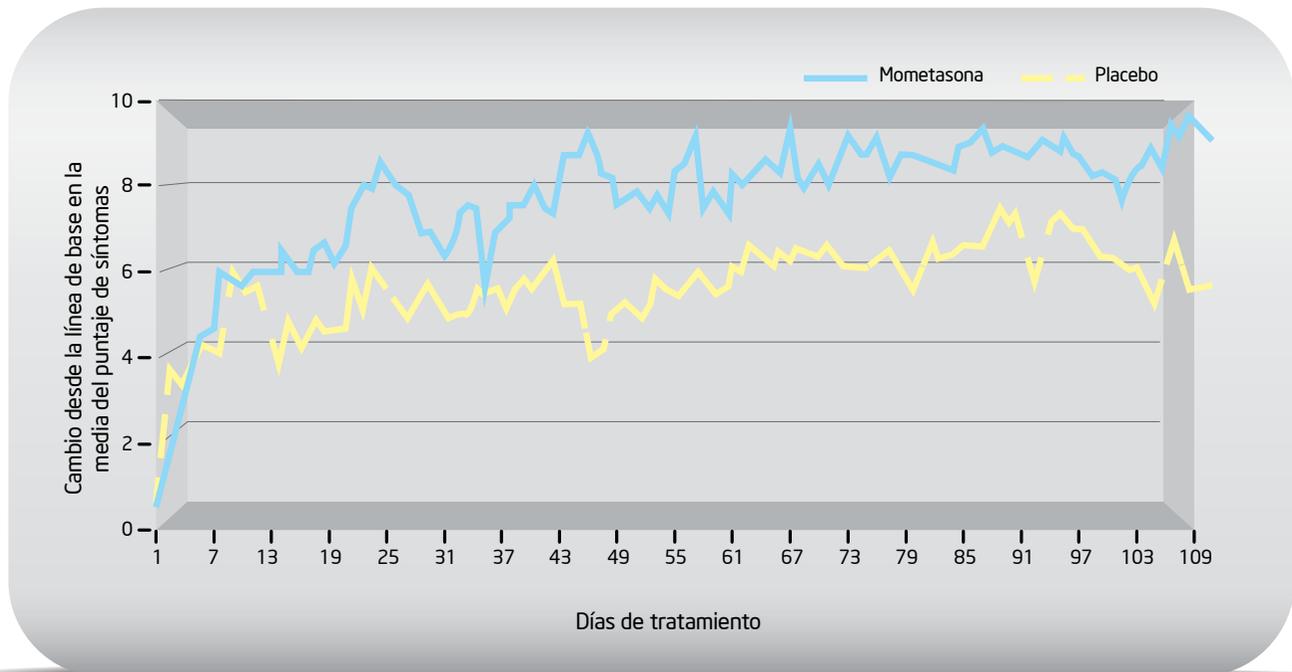
Autor, año	Intervención	Antibiótico	Número de pacientes	Efecto
<b>Revisión sistemática de Cochrane</b>				
Zalmanovici (2009-2013) <sup>18</sup>	Corticosteroides Intranasales	No	1,943 (cuatro estudios)	Las dosis más altas de corticosteroides intranasales (Furoato de Mometasona 400 µg versus 200 µg) tuvo un efecto más importante en la mejoría de los síntomas
<b>Monoterapia</b>				
Bachert (2007) <sup>27</sup>	Furoato de Mometasona	No	340	Mejoría de la puntuación de síntomas comparado con placebo.
Bachert (2007) <sup>26</sup>		Amoxicilina	981	Efecto significativo sobre el puntaje de síntomas, cefalea relacionada con la Rinosinusitis. Efecto superior sobre la Amoxicilina y el Placebo.
<b>Terapia coadyuvante a la terapia antibiótica</b>				
Nayak (2012)	Furoato de Mometasona	Amoxicilina / Acido clavulánico	967	Los puntajes de síntomas nasales (TSS) (congestión nasal, dolor facial, Rinorrea, escurrimiento posterior).
Meltezer (2000)			407	Los puntajes de síntomas nasales (TSS) (congestión nasal, dolor facial, Rinorrea).
Adaptado de: EPOS 2012. <i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps.</i>				

Mösger y cols.<sup>30</sup> realizaron un estudio aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, con 60 pacientes con síntomas persistentes de RS, quienes recibieron 200 µg de Mometasona 2 veces al día o placebo durante 16 semanas (112 días), para evaluar la eficacia y seguridad del Furoato de Mometasona en *Spray Nasal* en pacientes con sinusitis crónica. El cambio del puntaje de los síntomas en los pacientes que recibieron Mometasona fue de -7,27 (IC 95% = -9,71 a -4,84), frente a -5,35 (IC 95% = -6,73 a -3,96) en el grupo placebo (p = 0,51) (Figura 17).

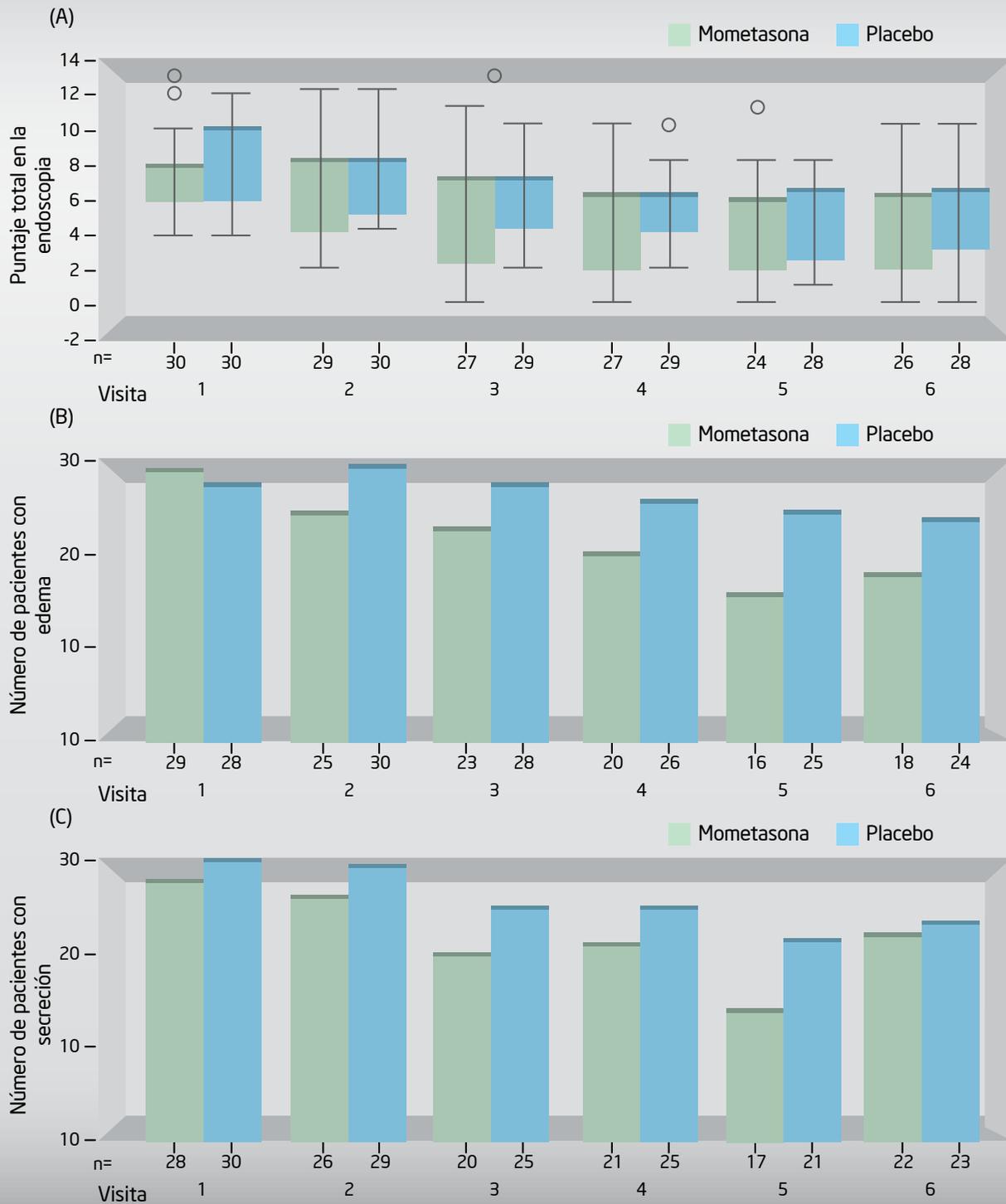
El Furoato de Mometasona reduce la congestión nasal, la rinorrea, el escurrimiento, y mejora la función olfatoria del paciente. La puntuación total de la valoración endoscópica de más de 16 semanas de tratamiento mostraron una diferencia significativa entre el grupo con Mometasona y el grupo placebo (p = 0,002). En particular, las diferencias significativas podrían ser observadas entre los dos grupos para el edema (p = 0,003) y la secreción (p = 0,005), durante el período de tratamiento completo (Figura 18).

Los pacientes tratados con Mometasona se mostraron más satisfechos con el tratamiento que los que recibieron placebo (p < 0,05). La evaluación positiva del paciente y los pocos efectos secundarios se reflejan en la evaluación de la eficacia realizada en este estudio.

Meltzer y cols.<sup>31</sup> realizaron un estudio aleatorizado controlado con placebo y comparador activo, doble ciego, de grupos paralelos, por 15 días, con pacientes de 12 años de edad o más para investigar los efectos del Furoato de Mometasona *Spray Nasal* vs. Amoxicilina y placebo en lograr mayor número de días con síntomas mínimos. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de cuatro grupos: Mometasona 200 µg 2 veces al día, Mometasona 200 µg 1 vez al día, Amoxicilina 500 mg 3 veces al día o placebo. Los pacientes en la línea de base tenían una puntuación de síntomas de Rinosinusitis (puntaje combinado de rinorrea, goteo nasal, congestión, cefalea sinusal y dolor facial) de  $\geq 5$  y  $\leq 12$  (máximo de 15) durante 7 a 28 días. Mometasona 2 veces al día (n = 234) mostró mayor número de días con síntomas mínimos en comparación con placebo (n = 246)



**Figura 17.** Cambio desde la línea de base en la puntuación total (promedio) de síntomas nasales para el Furoato de Mometasona *Spray Nasal* y placebo (p = 0,51).



**Figura 18.** (A) Diagramas de cajas y bigotes de las puntuaciones totales de la valoración endoscópica durante 112 días de tratamiento con Mometasona o placebo. (B) Número de pacientes con edema endonasal por 112 días de tratamiento con Mometasona o placebo.  $p = 0,003$ . (C) Número de pacientes con secreción nasal por 112 días de tratamiento con Mometasona o placebo.  $p = 0,005$ .

(62,69% vs. 50,33%;  $p < 0,0001$ ) o Amoxicilina ( $n = 248$ ) (54,35%;  $p = 0,004$ ). Mometasona 1 vez al día se asoció numéricamente con más días de síntomas mínimos que la Amoxicilina o placebo (54,72%;  $p \leq 0,8982$ ). Mometasona se asoció con más días de mínima congestión que el placebo (Mometasona 2 veces al día: 72,97%; Mometasona 1 vez al día: 67,73%; Placebo: 56,67%;  $p < 0,0001$ ). El Furoato de Mometasona 2 veces al día también se asoció con más días de mínima congestión frente a la Amoxicilina (72,97% vs. 64,15%;  $p = 0,0007$ ). Por lo tanto, Mometasona 200  $\mu\text{g}$  2 veces al día aumenta significativamente los días con mínimos síntomas vs. Amoxicilina o placebo en pacientes con Rinosinusitis. Estos resultados indican que los corticoides intranasales pueden mejorar los resultados y reducir potencialmente el uso inadecuado de antibióticos.

También se realizó una evaluación comparativa retrospectiva de la eficacia del Furoato de Mometasona *Spray Nasal* frente a los antibióticos en pacientes con Rinosinusitis aguda en la práctica clínica, utilizando la base de datos del Reino Unido con aproximadamente 12.679 pacientes elegibles.<sup>32</sup> En comparación con la monoterapia con antibióticos, el uso de Mometasona *Spray Nasal* desde el inicio del diagnóstico, solo o combinado con un antibiótico, se asoció con una disminución de la probabilidad de presentar un cuadro de Rinosinusitis subsiguiente y de la necesidad de usar otros medicamentos. Por lo tanto, se recomienda en la actualidad el uso de corticoides intranasales desde el inicio del diagnóstico de Rinosinusitis como monoterapia o en combinación con antibióticos.

Tanto los esteroides nasales como los antibióticos macrólidos se han recomendado para el tratamiento de la Rinosinusitis crónica sin pólipos nasales; no obstante, no se ha explorado de forma suficiente si existe alguna diferencia en su eficacia clínica. En el estudio de Zeng y cols.<sup>33</sup> se compara la eficacia del Furoato de Mometasona y el tratamiento con Claritromicina en pacientes con Rinosinusitis crónica en adultos, en un estudio abierto, aleatorizado prospectivo con 43 pacientes aleatorizados para recibir Furoato de Mometasona *Spray Nasal* 200  $\mu\text{g}$  ( $n = 21$ ) o Claritromicina 250 mg ( $n = 22$ ) una vez al día durante 12 semanas. Los

pacientes fueron evaluados antes del tratamiento y después de 4; 8 y 12 semanas. Se evaluaron síntomas subjetivos y hallazgos físicos mediante endoscopia. Luego de 4 semanas se observó una reducción significativa de las puntuaciones totales de síntomas, obstrucción nasal, dolor de cabeza, rinorrea, inflamación y escurrimiento posterior en ambos grupos. No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de síntomas o en las valoraciones endoscópicas entre estos dos grupos. Por lo tanto, se determinó que el Furoato de Mometasona y la Claritromicina muestran un efecto clínico comparable para esta patología; además, el Furoato de Mometasona es más eficaz en la mejoría del edema y la secreción para los pacientes que presentan Rinitis Alérgica de forma concomitante.

También se ha explorado la valoración económica del uso de esteroides intranasales y ciertos antibióticos en el manejo de la Rinosinusitis, evaluando la carga de la enfermedad en términos del uso de servicios de salud y el ausentismo laboral, teniendo en cuenta la posibilidad de desarrollar resistencia bacteriana con el uso de antibióticos. Basado en un modelo que asume una perspectiva social en un entorno sueco, se determinó que al utilizar Furoato de Mometasona 200  $\mu\text{g}$  2 veces al día en comparación con Amoxicilina 500 mg 3 veces al día, los costos se reducen y los años de vida ajustados por calidad se incrementan.<sup>34</sup>

## POLIPOSIS NASAL

La Poliposis nasal se considera una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal y de los senos paranasales, caracterizada por la formación de protuberancias con una base o pedúnculo, con una prevalencia del 4% en la población adulta. La etiología sigue sin esclarecerse por completo, pero se asocia frecuentemente a las alergias, el asma, la sensibilidad al ácido acetilsalicílico – ASA, la fibrosis quística y las infecciones.<sup>35</sup>

Histológicamente se ha demostrado la presencia de una gran cantidad de fluido extracelular, la degranulación de mastocitos y eosinofilia en el tejido.<sup>36</sup> En la poliposis nasal bilateral, la

forma típica de la enfermedad en los adultos, se produce un infiltrado celular mixto que consiste principalmente de eosinófilos, que inicia un mecanismo autocrino inflamatorio causando eosinofilia persistente, así como el aumento de los niveles de otros mediadores inflamatorios, tales como IL-5, eotaxina, y la proteína catiónica eosinofílica. La investigación en los patrones de alteración en la inmunidad innata sugiere un papel crucial del epitelio respiratorio en la mediación de la respuesta inflamatoria. La elevación de Interleucinas, IL-25 e IL-33, de la mucosa sinusal en pacientes con Rinosinusitis y pólipos nasales, y su interacción a través de las células linfoides, puede representar el vínculo entre la relación paciente-medio ambiente y el proceso inflamatorio dominado por los T-helper 2 (Th<sub>2</sub>) que caracteriza a esta patología (ver etiopatogenia de Rinosinusitis). De hecho, la clasificación histopatológica sobre la base de la eosinofilia tisular refleja los mecanismos patogénicos subyacentes con implicaciones de diagnóstico y pronóstico; por lo tanto, en muchos casos el tratamiento óptimo consiste en una terapia antiinflamatoria tópica local a través de un corredor postquirúrgico amplio. Por otra parte, también se conoce que las enterotoxinas liberadas en la cavidad nasal por bacterias colonizadoras tales como *Staphylococcus aureus* pueden actuar como Superantígenos que influyen en la actividad tanto de células inmunomoduladoras como de células proinflamatorias. Estos descubrimientos han hecho que la investigación contemporánea de la Rinosinusitis crónica con pólipos nasales se haya centrado en estos mecanismos inflamatorios que subyacen a la enfermedad y que el análisis de las características histopatológicas de la enfermedad, en lugar de los fenotipos clínicos simples, refleje un cambio en nuestra comprensión de la enfermedad y el enfoque del manejo.<sup>37</sup>

El examen intranasal de estos pacientes revela masas polipoides bilaterales móviles, grises, suaves y semitransparentes que generalmente se originan en los senos etmoidales o el meato medio y los cornetes medios. La protrusión de la mucosa inflamada a los conductos nasales conlleva a obstrucción nasal, síntomas de rinitis (como congestión, escurrimiento posterior y rinorrea) y pérdida significativa del olfato. Esta condición

también se asocia frecuentemente con trastornos del sueño que alteran de forma importante la calidad de vida del paciente.

En el diagnóstico diferencial es importante descartar anomalías congénitas, así como tumores benignos o malignos. En la evaluación de los pólipos nasales, la tomografía computarizada es útil sobre todo para determinar la extensión de la enfermedad y en la planificación del abordaje quirúrgico, si fuese necesario. Es muy común la recurrencia de los pólipos nasales y regularmente se requiere tratamiento médico después de la cirugía para evitar recurrencias.

El documento del Consenso Europeo en Rinosinusitis y Pólipos Nasales define la Rinosinusitis crónica con pólipos nasales como la presencia de dos o más de cuatro síntomas nasales, uno de los cuales debe ser obstrucción nasal o rinorrea, y/o la reducción/pérdida del olfato, y/o dolor facial para más de 12 semanas con presencia de pólipos nasales detectados mediante endoscopia nasal o alteraciones de la mucosa en el complejo osteomeatal, y/o los senos paranasales por tomografía computarizada.<sup>38</sup> Del mismo modo, de acuerdo a la *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, el diagnóstico depende de la presencia de dos o más de cuatro síntomas, incluyendo obstrucción nasal, rinorrea, dolor facial y pérdida del olfato, con documentación de la inflamación por endoscopia y/o radiología.

La pérdida de la sensación olfatoria es una de las quejas más frecuentes en pacientes con pólipos nasales y puede ser debido a una obstrucción mucosa o inflamación de la hendidura olfativa. Los corticosteroides intranasales son el tratamiento de primera línea, y la corticoterapia oral se reserva para pacientes con síntomas graves, y se combinan con antibióticos cuando existe Rinosinusitis purulenta. Los lavados con solución de cloruro de sodio pueden ser utilizados como terapia coadyuvante. La cirugía endoscópica de los senos paranasales está indicada para los pacientes con una mejoría parcial a pesar de la terapia médica. La utilidad de la cirugía endoscópica de los senos para crear una sola cavidad (*neosinus*) para la

entrega de corticosteroide tópico es una conclusión lógica basada sobre la base inflamatoria de la Rinosinusitis crónica con pólipos nasales, como se explicó previamente. En cuanto al pronóstico, se ha relacionado la recaída frecuente de estos pacientes si concomitantemente sufren de asma y son intolerantes al ácido acetilsalicílico - ASA.<sup>39</sup>

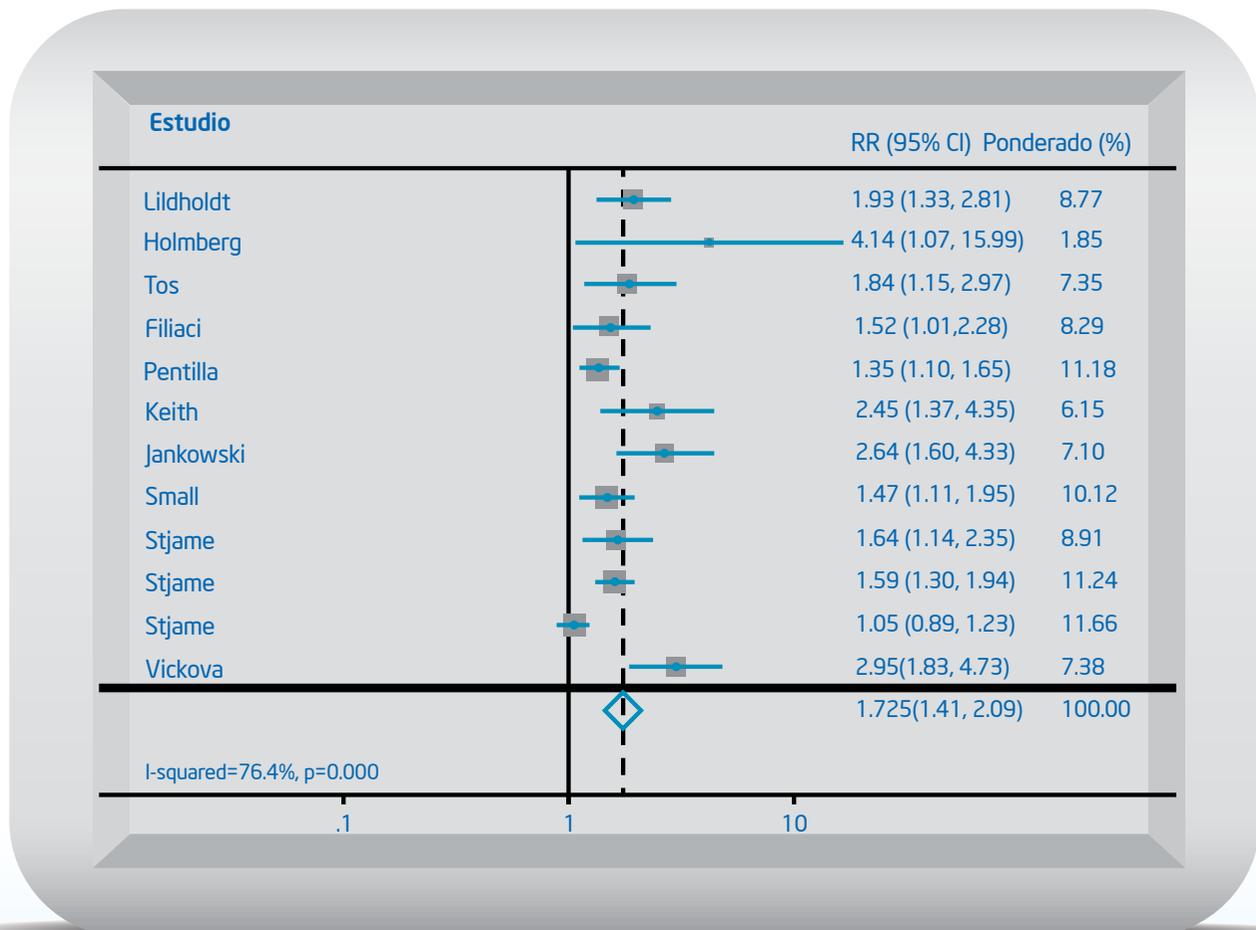
## EFICACIA DEL FUROATO DE MOMETASONA EN POLIPOSIS NASAL

El uso de esteroides tópicos es una estrategia importante en el tratamiento de la Poliposis nasal. Estos inhiben la inflamación asociada a los eosinófilos encontrados en las poliposis sin afectar la respuesta inmune. Se ha demostrado en numerosos estudios clínicos que estos reducen los pólipos (tamaño y extensión), mejoran los síntomas y retrasan o reducen la

necesidad de cirugía. Rudmik y cols.<sup>40</sup> realizaron una revisión sistemática con metaanálisis para determinar el impacto de la terapia con esteroides tópicos en los síntomas nasales en pacientes con Poliposis nasal, utilizando una metodología estandarizada. Se combinaron un total de 12 estudios para el análisis cuantitativo, y estos demostraron que las preparaciones de esteroides tópicos, incluido el Furoato de Mometasona, presentan una razón de riesgo combinado de 1,72 (IC del 95%: 1,41 - 2,09), lo que indica una mejora muy significativa en los síntomas nasales (Figura 19).

Este metaanálisis evidencia que la terapia con corticosteroides nasales tópicos mejora los síntomas nasales en pacientes con Poliposis nasal, por lo cual son considerados en la actualidad el tratamiento médico de elección para esta enfermedad.

**Figura 19.** Forest plot de ensayos aleatorizados controlados que evaluaron esteroides tópicos en pacientes con Poliposis nasal. RR = Riesgo Relativo; IC = Intervalo de Confianza.



Existen diversos estudios que soportan el uso del Furoato de Mometasona como opción terapéutica efectiva para el tratamiento de la Poliposis nasal. En dos estudios multicéntricos grandes, aleatorizados y controlados con placebo de 4 meses de duración con pacientes con Poliposis nasal bilateral y síntomas matutinos de congestión nasal ( $n = 354$  y  $n = 310$ ), el Furoato de Mometasona en *Spray Nasal* (200  $\mu\text{g}$  o 400  $\mu\text{g}$  diarios) demostró, de forma significativa, un alivio duradero de los síntomas en comparación con el placebo en la congestión/obstrucción nasal, la rinorrea y en las puntuaciones para valorar el escurrimiento posterior; además, mejoró significativamente el sentido del olfato.<sup>41-42</sup>

En estos estudios, 200  $\mu\text{g}$  o 400  $\mu\text{g}$  diarios de Mometasona redujeron el tamaño de los pólipos en forma significativa, en comparación con placebo (27%;  $p = 0,011$  y 33%;  $p < 0,001$ ; vs. 17%; respectivamente). Los síntomas de congestión nasal, rinorrea, escurrimiento nasal posterior, y las mediciones objetivas de flujo nasal inspiratorio pico, mejoraron significativamente durante el período de tratamiento. Estos estudios concluyen que el Furoato de Mometasona en *Spray Nasal* es una opción terapéutica efectiva para el tratamiento de la Poliposis nasal y, adicionalmente, mejora el sentido del olfato, uno de los principales síntomas de los pacientes. Como resultado, la necesidad de cirugía se reduce considerablemente en muchos pacientes.

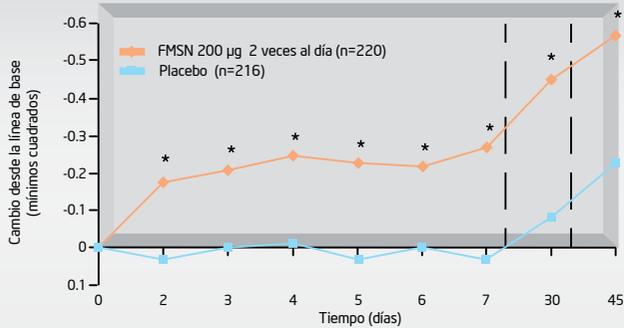
Es importante mencionar que en estos estudios la dosis de 400  $\mu\text{g}$  al día fue superior a una dosis de 200  $\mu\text{g}$  al día en la reducción de la congestión/obstrucción nasal.<sup>43</sup> Además, un mayor porcentaje de estos pacientes demostraron una mejora global en sus síntomas después de 4 meses de tratamiento. Las tasas del flujo inspiratorio máximo y las puntuaciones en las escalas de calidad de vida también se incrementaron significativamente (Figura 20). Debido a estas observaciones, se hicieron análisis adicionales agrupando los datos para evaluar la aparición del efecto sintomático del Furoato de Mometasona 200  $\mu\text{g}$  2 veces al día en la Poliposis nasal.

En este estudio también se analizó el inicio del efecto sintomático, definido como el primer día de

una respuesta estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en comparación con el placebo. Un total de 447 pacientes con pólipos nasales bilaterales y síntomas significativos de congestión/obstrucción nasal fueron analizados. En comparación con el placebo, el Furoato de Mometasona 200  $\mu\text{g}$  dos veces al día demostró alivio estadísticamente significativo de la rinorrea en el día 2, de congestión nasal al día 3, del escurrimiento posterior al día 5, del sentido del olfato al día 13 y en la tasa inspiratoria nasal pico en el día 2. Por lo tanto, Furoato de Mometasona *Spray Nasal* 200  $\mu\text{g}$  dos veces al día mejora rápidamente los síntomas de la Poliposis nasal, dando lugar a un alivio de los síntomas más importantes entre el día 2 (24 horas después de la primera dosis) al día 5 de iniciar el tratamiento.<sup>41</sup>

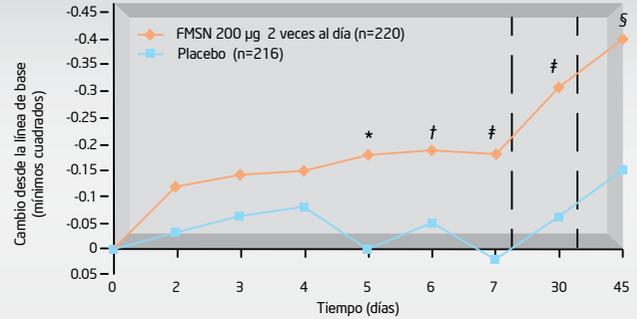
La seguridad del Furoato de Mometasona *Spray Nasal* para el manejo de la Poliposis nasal en niños se ha evaluado en diversos estudios. Chur y cols.<sup>44</sup> realizaron un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, durante 4 meses de intervención, para evaluar la seguridad del Furoato de Mometasona *Spray Nasal* en pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Los pacientes que fueron diagnosticados con pólipos nasales bilaterales recibieron Mometasona *Spray Nasal* 100  $\mu\text{g}$  una o dos veces al día o placebo; los pacientes con edades entre 12 y 17 años recibieron 200  $\mu\text{g}$  una o dos veces al día o placebo. Los criterios de valoración fueron el cambio en 24 horas del cortisol libre urinario, el cambio en 24 horas de cortisol libre urinario corregido por creatinina y otros eventos de seguridad. Los parámetros de eficacia incluyeron el tamaño del pólipo, los síntomas nasales y la respuesta terapéutica evaluada por el investigador. Ni el cambio reportado en el cortisol libre urinario de 24 horas, ni el cambio de cortisol urinario libre corregido por creatinina, difirió significativamente entre los grupos; tampoco se registraron otros problemas de seguridad (Figura 21).

Los resultados de este estudio confirman el perfil de seguridad del Furoato de Mometasona en *Spray Nasal* en pacientes pediátricos con pólipos nasales bilaterales durante 4 meses, incluso con el doble de la dosis pediátrica recomendada para la Rinitis Alérgica.



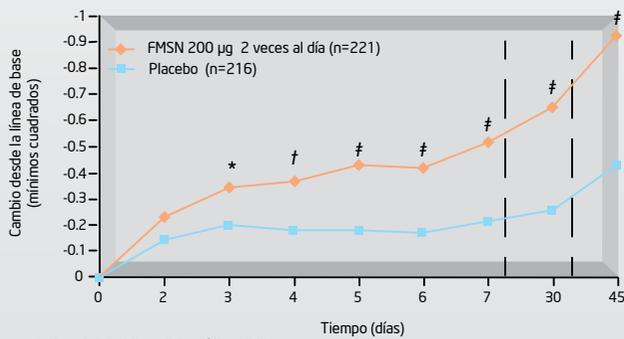
\*  $P < .001$

A - Rinorrea



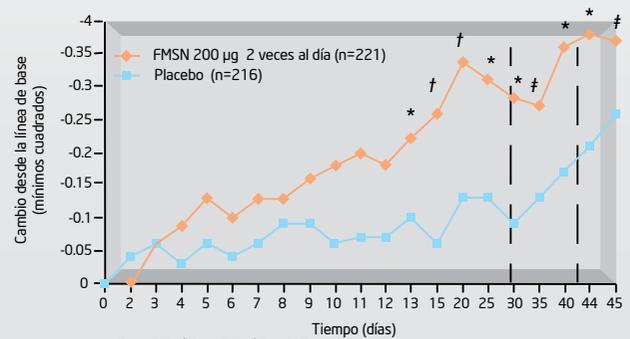
\*  $P = .005$ ; †  $P < .02$ ; ‡  $P < .001$ ; §  $P = .003$

D - Esgurrimento posterior



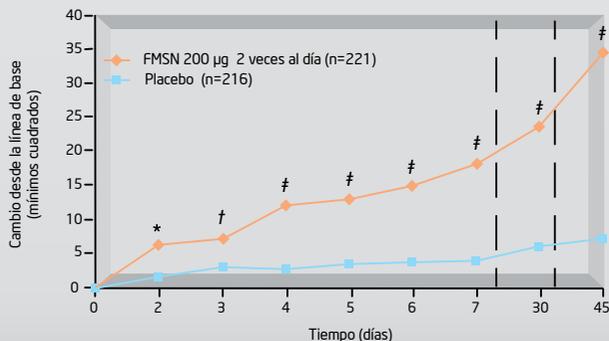
\*  $P = .009$ ; †  $P = .001$ ; ‡  $P < .001$

B - Congestión nasal



\*  $P < .05$ ; †  $P < .01$ ; ‡  $P = NS$

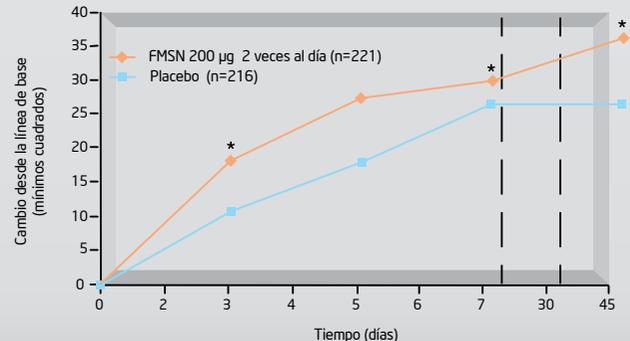
E - Olfato



\*  $P = .031$

†  $P = NS$ ; ‡  $P < .001$

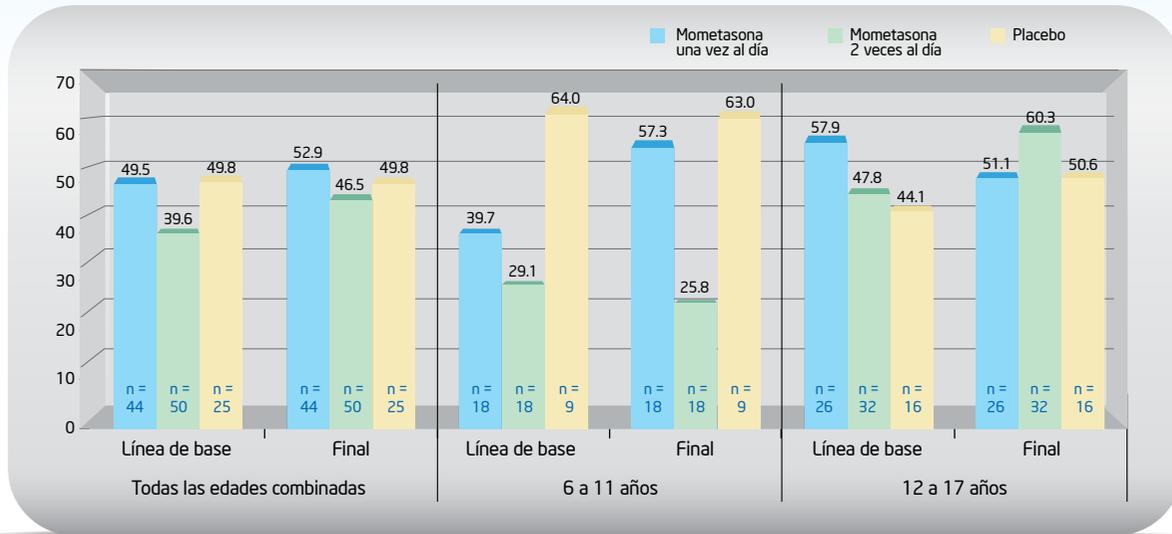
C - Flujo inspiratorio nasal Pico



\*  $P < .03$

F - Grado del pólipo

**Figura 20.** Cambio promedio de los mínimos cuadrados para diferentes puntajes utilizando Furoato de Mometasona Spray Nasal (FMSN) 200 µg dos veces al día vs. placebo. A- Cambio promedio de los mínimos cuadrados en el puntaje de la Rinorrea. Días 2 a 45. B- Cambio promedio de los mínimos cuadrados en el puntaje de la Congestión nasal. Días 2 a 45. C- Cambio promedio de los mínimos cuadrados en la tasa del Flujo inspiratorio nasal pico. Días 2 a 45. D- Cambio promedio de los mínimos cuadrados en el puntaje del Esgurrimento posterior. Días 2 a 45. E- Cambio promedio de los mínimos cuadrados en el puntaje de la Sensación olfatoria. Días 2 a 45. F- Cambio promedio de los mínimos cuadrados en el puntaje del Grado del pólipo (tamaño y extensión). Días 2 a 45. Adaptado de: Small CB y cols. J Allergy Clin Immunol. 2008 Apr;121(4):928-32.



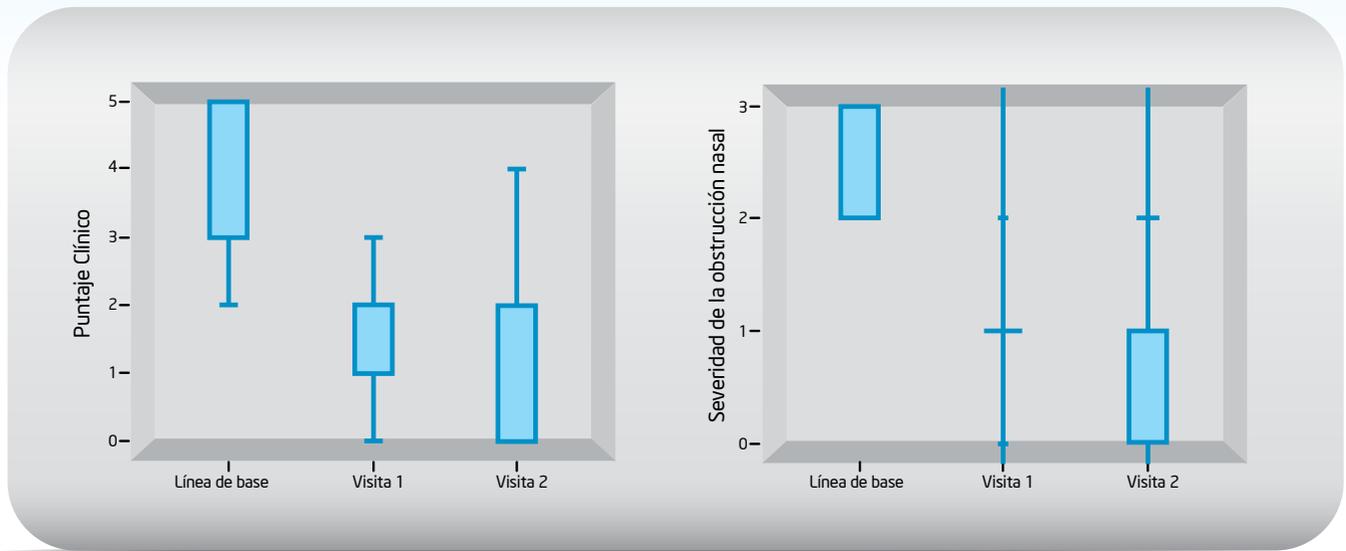
**Figura 21.** Cortisol libre urinario (nmol / 24 h) al inicio y final del estudio para la población general y subgrupos según la edad. Los análisis se basaron en ANCOVA. Mometasona = Furoato de Mometasona en *Spray Nasal*. Final = se corresponde con la última lectura para el paciente. Chur V y cols. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Feb; 24(1):33-8.

## EFICACIA DEL FUROATO DE MOMETASONA EN LA HIPERTROFIA DE ADENOIDES

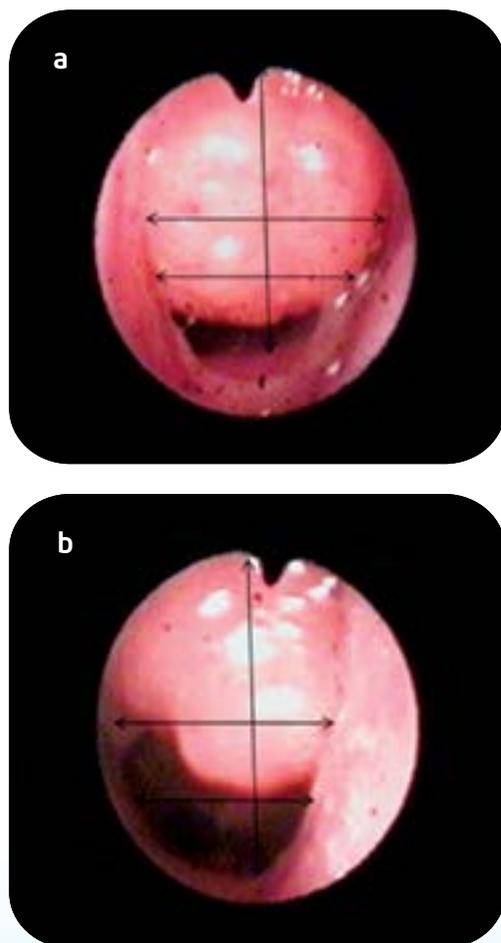
La hipertrofia de adenoides representa una de las causas más frecuentes de obstrucción crónica de las vías aéreas superiores en la población pediátrica. Los procesos inflamatorios recurrentes, generalmente de etiología infecciosa, conducen a la hipertrofia de estas estructuras, con la consiguiente reducción del flujo de aire a los pulmones. El tratamiento adecuado de estos factores parece esencial para controlar los síntomas de obstrucción nasal. Para evaluar la eficacia del Furoato de Mometasona *Spray Nasal* en el tratamiento de adenoides obstructivas se realizó un estudio, incluyendo niños de 2 a 11 años con evidencia de más del 50% de obstrucción, valorada por nasofaringoscopia.<sup>45</sup> Los resultados obtenidos predicen una reducción del 58% en la puntuación clínica para evaluar la gravedad de la obstrucción de las adenoides ( $p < 0,05$ ), una reducción del 56% en la severidad de los síntomas obstructivos ( $p < 0,05$ ) y la reducción del 75% en la puntuación de la Rinitis Alérgica ( $p < 0,05$ ). El grado de obstrucción, evaluado mediante endoscopia, se redujo desde 85 hasta un 61% ( $p < 0,05$ ) (Figura 22 y Figura 23).

No se observaron efectos secundarios en ninguno de los grupos. Los autores concluyen que el Furoato de Mometasona *Spray Nasal* parece ser eficaz en el tratamiento de niños con adenoides obstructivas, y este efecto parece ser independiente de la presencia de la Rinitis Alérgica leve intermitente, la edad del paciente o la gravedad de los síntomas.

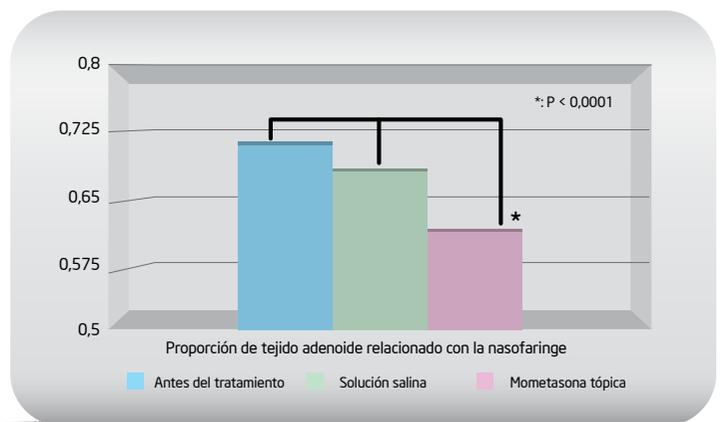
Rezende y cols.<sup>46</sup> evaluaron los efectos del tratamiento con Furoato de Mometasona sobre los síntomas y el tamaño de adenoides en niños con obstrucción nasal utilizando cuestionarios e imágenes digitalizadas, calculando la relación de las áreas adenoidea y nasofaríngea. Se encontró que los síntomas nasales y los ronquidos mejoraron significativamente después de las duchas nasales con solución salina, y se observó una ganancia adicional cuando se incluyó el Furoato de Mometasona en el tratamiento. También se observó una reducción significativa adicional después de 40 días de tratamiento con el Furoato de Mometasona *Spray Nasal* ( $p < 0,0001$ ). Por lo tanto, los autores concluyen que la irrigación con solución salina mejora significativamente los síntomas nasales, pero sin modificar las dimensiones de las adenoides. En contraste, el Furoato de Mometasona reduce significativamente el tejido adenoide y conduce a una mejora adicional de los síntomas nasales (Figura 24).



**Figura 22.** Puntaje clínico y severidad de la obstrucción nasal en pacientes con hipertrofia de adenoides. Hubo una reducción del 58% entre la línea de base y la visita 1. La reducción total de la puntuación en el período de tratamiento fue del 68%. La severidad estimada de la obstrucción nasal disminuyó en un 56% entre la línea de base y la visita 1. La reducción total durante el período de tratamiento fue del 67%. Adaptado de: Bitar MA y cols. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013 Mar; 270 (3): 931-7.



◀ **Figura 23.** Se observa una disminución importante en el grado de obstrucción: de 90% o grado III (Panel A) a 70% o grado II (Panel B) en uno de los pacientes en los que hubo una disminución concomitante en los síntomas clínicos. Adaptado de: Bitar MA y cols. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013 Mar;270(3):931-7.



**Figura 24.** Comparación de la zona de tejido adenoide relacionada con la nasofaringe antes del tratamiento clínico, después del uso de irrigación con solución salina y después del uso de Furoato de Mometasona Spray Nasal (comparación estadística mediante la prueba t de Student pareada).

Yilmaz y cols.<sup>47</sup> evaluaron el papel del Furoato de Mometasona *Spray* Nasal en el tratamiento de la hipertrofia de las adenoides en los adolescentes mediante un estudio aleatorizado doble ciego y cruzado, específicamente para determinar si la hipertrofia de adenoides en los adolescentes puede disminuir de tamaño con el tratamiento con Furoato de Mometasona *Spray* Nasal durante un período de 6 semanas, con un período de lavado de 3 semanas frente a placebo. Se evaluaron los síntomas subjetivos y el tamaño de las adenoides. Se encontró una mejoría significativa en los síntomas subjetivos (obstrucción nasal, rinorrea, tos, ronquidos y la alteración de la calidad de vida) con el Furoato de Mometasona *Spray* Nasal en comparación con el placebo.

## Rinaid® - FUROATO DE MOMETASONA

Rinaid® (Furoato de Mometasona anhidra micronizada) es un potente corticosteroide sintético, altamente eficaz, que en su forma de *Spray Nasal* presenta pocos o nulos efectos sistémicos. Reduce las reacciones inflamatorias en las vías respiratorias, específicamente a nivel nasal. Se presenta en forma de una suspensión sin alcohol, sin olor y con glicerina, para su administración tópica nasal, en un envase avanzado, ergonómico y menos invasivo, con un sistema de bomba manual atomizadora, de dosis exacta.

### Composición

Cada 100 g de la suspensión contiene 0,05 g de Furoato de Mometasona anhidra micronizada, excipientes c.s. Cada aplicación de Rinaid® *Spray Nasal Acuoso* libera 50 µg de Furoato de Mometasona (equivalente a 0,10 mL).

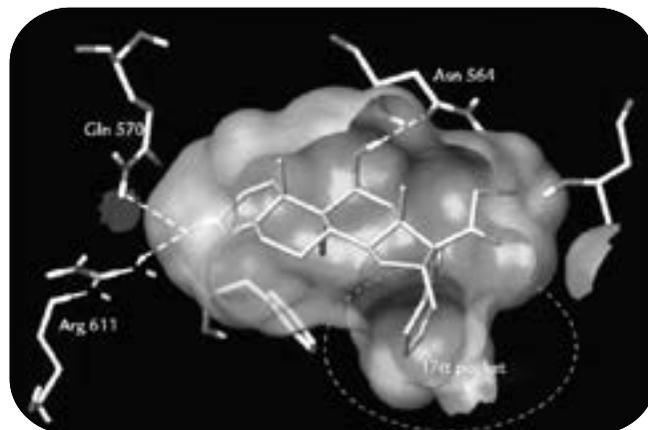
Rinaid® *Spray Nasal* contiene Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa, Glicerina vegetal y Agua purificada, aportando propiedades humectantes y emolientes.

### Mecanismo de acción

Los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides, en general, se deben a sus efectos humorales, vasculares y celulares. A nivel humoral actúa sobre las lipocortinas, unas proteínas inhibitoras de la fosfolipasa A2, la cual controla la síntesis del ácido araquidónico y su cascada de potentes mediadores de la inflamación, como son los Leucotrienos y las prostaglandinas. A nivel vascular interfiere con la adhesión leucocitaria a las paredes de los capilares y reduce la permeabilidad de la membrana de estos, lo que ocasiona una reducción del edema, y a nivel celular reduce la liberación de moléculas que promueven la inflamación, como la Histamina y las citocinas.

Los corticosteroides inhiben múltiples aspectos de la respuesta alérgica. El Furoato de Mometasona *Spray Nasal* es un glucocorticoide sintético que se une y activa a receptores de glucocorticoides presentes en el citosol de la célula formando un complejo que

penetra al núcleo y regula la expresión de numerosos genes pro y antiinflamatorios (Figura 25).



**Figura 25.** Representación de la unión del Furoato de Mometasona al receptor glucocorticoide. Gln = Glutamina; Arg = Arginina; Asn = Asparagina. Adaptado de: Hochhaus G. Clin Ther. 2008 Jan;30(1):1-13.

En la Rinitis Alérgica, la respuesta de hipersensibilidad se inicia con la unión de un alérgeno inhalado a la IgE, mediante el denominado receptor de alta afinidad para la IgE de los mastocitos presentes en la mucosa nasal. Esta unión activa los mastocitos asociados, causando una rápida liberación de mediadores bioquímicos solubles (incluyendo Histamina, metabolitos del ácido araquidónico, factor quimiotáctico de eosinófilos y citocinas), que tienen efectos sobre las células locales, vasos sanguíneos y nervios. Los metabolitos del ácido araquidónico: Leucotrienos, tromboxanos y prostaglandinas, además de la Histamina, son en gran parte responsables de esta fase temprana de la respuesta alérgica que resulta en los síntomas nasales cardinales de la Rinitis Alérgica y suele desarrollarse a los pocos minutos de la exposición al alérgeno. El tratamiento previo con corticosteroides puede reducir el número de mastocitos epiteliales nasales o la respuesta del tejido a la Histamina, inhibiendo de este modo esta fase de respuesta temprana.

La respuesta posterior o de fase tardía, que se produce 6 - 12 horas después de la exposición al alérgeno, implica diversas células como basófilos, eosinófilos, monocitos y el reclutamiento de linfocitos T en la mucosa nasal. Estas células

inflamatorias y sus mediadores solubles (incluyendo IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ ), además de la liberación de Leucotrienos que se está produciendo en los mastocitos, son responsables de la continuación de los síntomas asociados con la respuesta de fase temprana. La exposición repetida al alérgeno conduce a inflamación nasal crónica, que está dominada por la respuesta de fase tardía, durante la cual los corticosteroides inhiben la afluencia de células inflamatorias y la expresión de mediadores proinflamatorios.

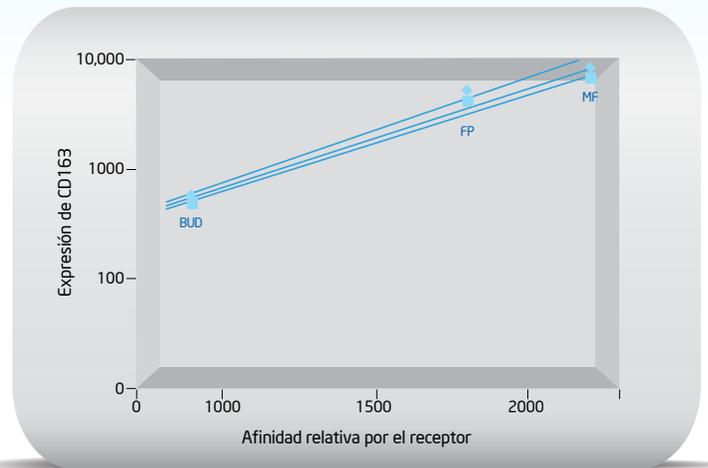
El Furoato de Mometasona inhibe los efectos de la respuesta alérgica temprana y los de fase tardía. Estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que previene el movimiento de células a la mucosa nasal e inhibe la expresión de mediadores inflamatorios solubles tales como la Histamina, Interleucinas (IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8), Interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), Leucotrienos y Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) secretada por los mastocitos, linfocitos T y macrófagos.

### Afinidad por el receptor de glucocorticoides y efectos sobre la expresión de mediadores solubles y sobre la infiltración de células inflamatorias

Previamente se ha informado un orden de clasificación de las afinidades relativas *in vitro* para los receptores glucocorticoides de cuatro compuestos de la siguiente forma: Furoato de Mometasona > Propionato de Fluticasona > Budesonida > Acetónido de Triamcinolona (Figura 26). La afinidad por el receptor se correlaciona positivamente con la acción antiinflamatoria.

Cuando se compara con otros corticosteroides *in vitro*, el Furoato de Mometasona inhibe la síntesis de la IL-1 con una potencia mayor que la de Betametasona o Dexametasona, y también de la síntesis de la IL-4 e IL-5 cuando se compara frente a Betametasona, Dipropionato de Beclometasona, Budesonida y Acetónido de Triamcinolona.

Adicionalmente, el Furoato de Mometasona inhibe la IL-6 y la síntesis de Factor de Necrosis Tumoral con mayor potencia que la Betametasona, Dexametasona, Dipropionato de Beclometasona o



**Figura 26.** Relación entre la afinidad relativa al receptor glucocorticoide de Budesonida (BUD), Propionato de Fluticasona (FP) y Furoato de Mometasona (MF) y su potencia en la regulación de la expresión de CD163. Se realizaron tres series de experimentos para determinar la inducción relativa y los resultados se correlacionaron con las afinidades de los receptores relativos. Los coeficientes de correlación fueron > 0,99 para cada serie ( $p = 0,01$ ). Adaptado de: Hochhaus G. Clin Ther. 2008 Jan;30(1):1-13.

Hidrocortisona, y es un inhibidor más potente de la liberación de Leucotrienos frente al Dipropionato de Beclometasona. El Furoato de Mometasona y el Propionato de Fluticasona muestran potencias similares con respecto a la inhibición de la síntesis de la IL-4 e IL-5.

En los experimentos de Ciprandi y cols.<sup>48</sup> el tratamiento previo con Furoato de Mometasona se asoció con una disminución significativa de eosinófilos e infiltrado de neutrófilos en la mucosa nasal, disminución de proteína catiónica de eosinófilos y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) en el lavado nasal, y la expresión de molécula de adhesión intercelular en el epitelio ( $p \leq 0,03$  vs. la línea de base para todas las evaluaciones).

Es importante destacar que el tratamiento a largo plazo con Furoato de Mometasona reduce la infiltración de células inflamatorias (particularmente los mastocitos y eosinófilos) sin generar alteraciones o atrofia en el espesor del epitelio.

## Indicaciones

La evidencia clínica disponible actualmente soporta las siguientes indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas de Rinitis Alérgica Intermitente o Persistente, en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años.
- Pólipos nasales.
- Tratamiento de la sinusitis como coadyuvante en la terapia antibiótica.
- Terapia de primera línea efectiva para los pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de Rinosinusitis sin signos de infección bacteriana severa.

## Tiempo de inicio de acción

El inicio de la acción intranasal del Furoato de Mometasona fue investigado específicamente en dos estudios.<sup>49-50</sup> Los beneficios terapéuticos máximos del Furoato de Mometasona *Spray Nasal* se logran, por lo general, dentro de 1-2 semanas después de iniciar el tratamiento. Sin embargo, la mejoría en los síntomas nasales se observa incluso 7 horas después de una dosis intranasal, con disminución de las puntuaciones totales de síntomas nasales.

## Propiedades farmacocinéticas

**Absorción:** El Furoato de Mometasona es generalmente indetectable en el plasma (se ha estimado en menos del 1%) después de la administración intranasal en niños y adultos con dosis terapéuticas recomendadas y con dosis supraterapéuticas. Al comparar la biodisponibilidad de diferentes corticosteroides intranasales, el Furoato de Mometasona presenta ventajas de seguridad (Tabla 4).

**Distribución:** En estudios *in vitro* se informó que la unión de Mometasona a las proteínas plasmáticas es del 98% aproximadamente (rango de concentración de 5 a 500 ng/mL), por lo que la fracción libre en plasma es del 0,01 - 0,002% (Tabla 5).

**Metabolismo:** Tras la administración nasal, el medicamento que es deglutido y absorbido sufre

**Tabla 4.** Biodisponibilidad de distintos corticosteroides intranasales

Corticosteroide Intranasal	Biodisponibilidad (%)
<b>Furoato de Mometasona</b>	<b>0,46</b>
Propionato de Fluticasona	0,42
Budesonida	31
Dipropionato de Beclometasona	44
Acetonido de Triamcinolona	46

Adaptado de: Hochhaus G. Clin Ther. 2008 Jan;30(1):1-13.

**Tabla 5.** Fracción de corticosteroides intranasales libres en el plasma

Corticosteroide Intranasal	Fracción libre en plasma (%)
<b>Furoato de Mometasona</b>	<b>0,01 - 0,002</b>
Propionato de Fluticasona	0,10
Budesonida	0,12
Flunisolide	0,20
Dexametasona	0,23
Acetonido de Triamcinolona	0,29

Adaptado de: Hochhaus G. Clin Ther. 2008 Jan;30(1):1-13.

un extenso metabolismo de primer paso a múltiples metabolitos. Uno de los metabolitos secundarios que se han descrito es el 6β-hidroxi-mometasona.

**Eliminación:** Luego de una administración tópica nasal, cualquier traza del medicamento que sea absorbida es eliminada como metabolitos en la orina, la bilis y las heces. La vida media de eliminación efectiva es de 5,8 horas después de la administración intravenosa.

## Preferencias de los pacientes

Es importante considerar las características organolépticas relacionadas con el producto a la

hora de determinar las preferencias del paciente por su uso y de esta forma medir su adherencia al tratamiento. Al respecto, se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, cruzado, en 100 pacientes adultos con Rinitis Alérgica sintomática, evaluando la preferencia del paciente por la formulación libre de olores del Furoato de Mometasona *Spray Nasal* frente al Propionato de Fluticasona *Spray Nasal*.<sup>51</sup>

Los pacientes recibieron 200 µg de Furoato de Mometasona y después de 30 minutos recibieron Propionato de Fluticasona o viceversa, con un lavado entre los tratamientos. Cuando se aplicaron cuestionarios para evaluar la percepción de la eficacia del producto y las características sensoriales del paciente, una proporción significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) de pacientes prefirió la formulación libre de fragancias del Furoato de Mometasona frente al Propionato de Fluticasona para varios de los atributos sensoriales individuales (evaluada inmediatamente después de la administración), incluyendo si el producto tenía olor ( $p < 0,0001$ ), si tenía sabor ( $p = 0,0002$ ), si dejaba algún sabor residual ( $p = 0,007$ ), si el producto tuvo escurrimiento (o salida por la nariz) ( $p < 0,05$ ) y si el producto se sentía suave y/o adecuado ( $p = 0,03$ ). Los resultados para los atributos sensoriales 2 minutos después de la administración del medicamento se correlacionaron con estos datos. Al final del estudio el 54% de los pacientes se inclinaron hacia una prescripción de Furoato de Mometasona *Spray Nasal* frente a 33% de Fluticasona ( $p = 0,03$ ). Además, el 47% de los pacientes tendría más posibilidad de cumplir el tratamiento diario como fue indicado frente al 25% con Fluticasona ( $p = 0,03$ ). En general, sobre la base de los atributos sensoriales evaluados, los pacientes prefieren Furoato de Mometasona *Spray Nasal* para el tratamiento de la Rinitis Alérgica.

## Posología

Rinaid® se presenta en un frasco dosificador de bomba manual que contiene una suspensión acuosa con dosis medida o unidad de pulverización de 50 µg (equivalentes a 0,10 mL)

por dosis. Teniendo en cuenta que el Furoato de Mometasona *Spray Nasal* puede tener un inicio de acción clínicamente significativo dentro de las primeras 12 horas posteriores a la administración y sus beneficios pueden tardar hasta 48 horas, se aconseja a los pacientes continuar con el uso regular de Rinaid®, a fin de obtener beneficios terapéuticos completos.

Rinaid® *Spray Nasal* no debe utilizarse hasta que se haya logrado la curación total de heridas en pacientes con traumatismo nasal reciente y se debe utilizar con precaución en pacientes con infecciones por hongos que no reciben tratamiento antimicótico e infecciones virales o bacterianas sistémicas no tratadas.

Rinaid® solo se debe aplicar de forma tópica intranasal. Para utilizar el producto se debe retirar la tapa plástica y agitar bien el frasco (Figura 27 A y B).

Cuando se utiliza por primera vez se debe preparar la válvula presionándola hacia abajo y luego activándola unas diez veces o hasta lograr una aspersion fina. El paciente debe limpiarse suavemente las fosas nasales, luego tapar una de ellas, inclinar levemente la cabeza hacia delante, manteniendo el frasco en posición vertical, introducir cuidadosamente el aplicador en la fosa nasal contraria y presionar firmemente hacia abajo el aplicador utilizando los dedos índice y mediano, apoyando al mismo tiempo la base del frasco en el dedo pulgar (Figura 27 C).

## Dosis - Rinitis Alérgica intermitente y persistente

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad: Los estudios de dosis han encontrado que la dosis óptima del Furoato de Mometasona *Spray Nasal* en el tratamiento de adultos con Rinitis Alérgica intermitente es de 200 µg una vez al día. En el tratamiento y la profilaxis, la dosis diaria recomendada es 2 aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día (50 µg por cada activación para un total de 200 µg al día). Una vez se haya logrado tener un control de la enfermedad se puede pasar a un esquema de una sola aplicación en el día en



**Figura 27.** Instrucciones de uso para el paciente de Rinaid®.

cada fosa nasal (100 µg al día). En caso de no lograr el control, se puede aumentar la dosificación a 4 aplicaciones en el día en cada fosa nasal (400 µg), para luego disminuir hasta la dosis normal.

**Edad pediátrica:** En niños entre 2 y 11 años de edad, se recomienda una aplicación (50 µg) en cada fosa nasal 1 vez al día (total 100 µg). La eficacia y la seguridad del Furoato de Mometasona *Spray* Nasal no se han establecido en pacientes menores de 2 años.

### **Dosis - Rinosinusitis**

**Adolescentes mayores de 12 años, adultos y adultos mayores:** La dosis usual recomendada es de 2 aplicaciones (50 µg / aplicación) en cada fosa nasal, 2 veces al día (dosis total de 400 µg). Si los síntomas no logran controlarse, la dosis puede aumentarse a 4 aplicaciones (200 µg) en cada fosa nasal 2 veces al día (dosis total 800 µg).

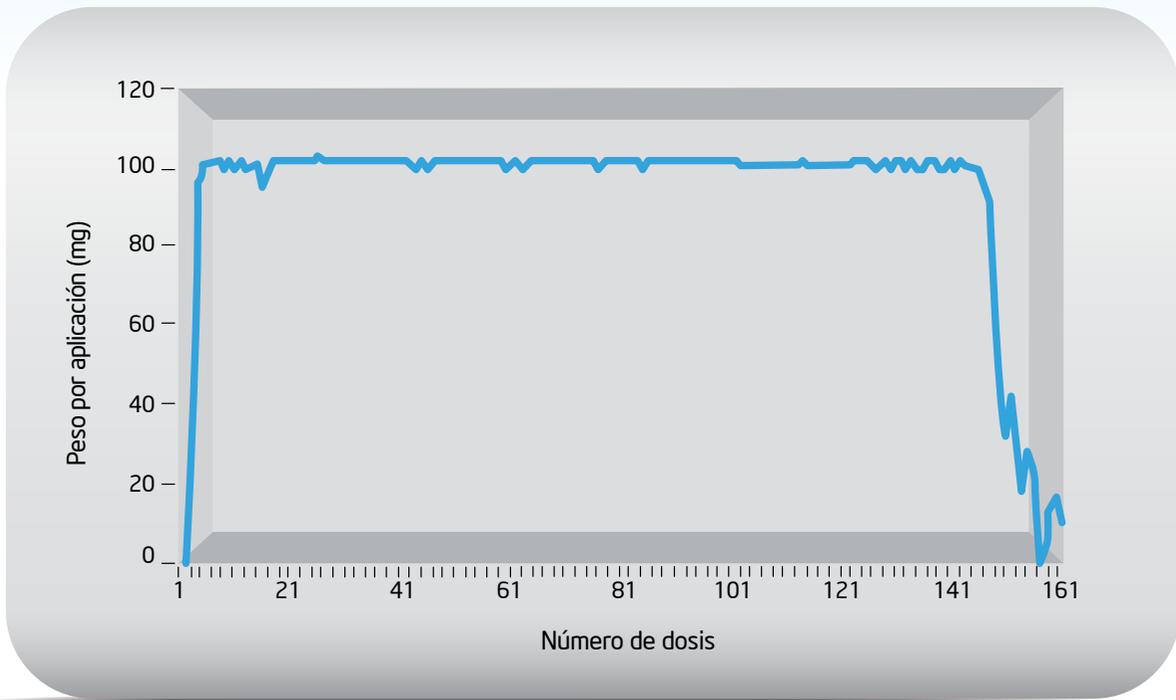
### **Dosis - Poliposis nasal**

**Adultos** (mayores de 18 años, incluyendo pacientes geriátricos): la dosis usual recomendada es 2 aplicaciones en cada fosa nasal, 2 veces al día (dosis total diaria 400 µg). Una vez se han controlado adecuadamente los síntomas, se recomienda una reducción a 2 aplicaciones en cada fosa nasal (dosis total de 200 µg).

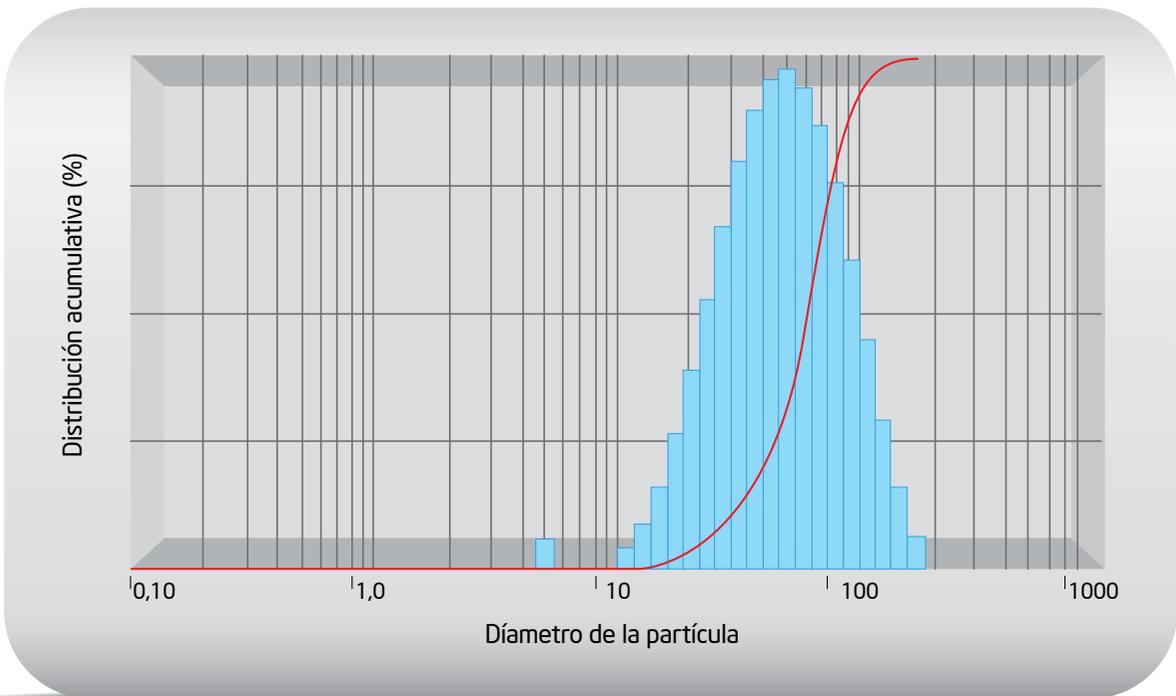
Rinaid® *Spray* Nasal Acuoso cuenta con una bomba que garantiza uniformidad de dosificación durante toda la vida del producto (Figura 28). El desempeño del *Spray* es consistente en todas las aplicaciones (Figura 29) y el abanico de aspersión es circular y homogéneo (Figura 30), lo cual garantiza que el producto llegue y abarque la zona de aplicación consistentemente.

El envase de Rinaid® presenta un diseño ergonómico. El diseño del aplicador permite una cómoda aplicación y es menos invasivo que otros aplicadores, lo que disminuye la posibilidad de lesión del epitelio nasal; adicionalmente, las aletas del frasco facilitan su uso por ser más ergonómicas.

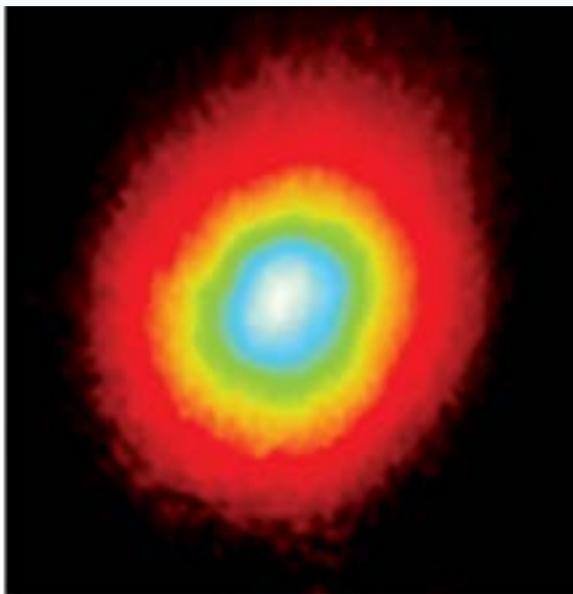
**Vía de administración:** Tópica nasal.



**Figura 28.** Desempeño de la bomba dosificadora de Rinaid® *Spray Nasal Acuoso*. Se observa un patrón homogéneo durante toda la vida de la bomba, lo que garantiza la uniformidad de dosificación. El desempeño del *Spray* es consistente en todas las aplicaciones. *Data On File*.



**Figura 29.** Distribución del tamaño de la gota. Se observa el desempeño consistente del tamaño de la gota del *Spray* de Rinaid®. *Data On File*.



**Figura 30.** Patrón de entrega del *Spray* y Prueba de aspersión de Rinaid®. A la izquierda se observa una pulverización en forma homogénea y circular. A la derecha se observa el espectro de aspersión de la bomba atomizadora, realizada a 5 cm de distancia. *Data On File.*

## ASPECTOS DE SEGURIDAD

### Contraindicaciones y advertencias

Hipersensibilidad al Furoato de Mometasona o a cualquier componente de la formulación. Niños menores de 2 años. Pacientes con enfermedades micóticas, micobacterianas y virales no tratadas.

### Precauciones

El Furoato de Mometasona *Spray* Nasal no debe ser usado en pacientes que cursen con infecciones severas localizadas en las vías aéreas superiores. Se pueden presentar infecciones por *Candida albicans* en la boca, la nariz o la faringe; en estos casos se debe interrumpir el tratamiento. En algunos casos la inmunosupresión puede dar lugar a una mayor susceptibilidad a una infección grave y a enfermedades transmisibles (por ejemplo, varicela y sarampión). Se debe evitar el uso en pacientes con tuberculosis activa o latente o con infecciones no tratadas, ya que aumenta el riesgo de empeoramiento de la infección. Se debe aconsejar al paciente que consulte inmediatamente a su médico si observa signos o síntomas de

infección severa como fiebre, dolor facial o dental severo persistente unilateral, edema orbitario o periorbitario, o si los síntomas empeoran después de haber mejorado inicialmente.

En los estudios clínicos raramente se ha reportado perforación del tabique nasal; los pacientes que lleven un tratamiento prolongado con Furoato de Mometasona en forma de *Spray* Nasal deben ser valorados periódicamente en busca de cambios en la mucosa nasal. También se conocen casos en los cuales la cicatrización por úlceras nasales, cirugía nasal o traumatismo nasal reciente se dificulta, por lo cual no se recomienda su utilización en este grupo de pacientes. Durante la terapia prolongada con corticosteroides intranasales, han sido reportados casos de aumento de la presión intraocular y cataratas.

A los pacientes que cambien de una terapia sistémica con un corticosteroide a una terapia tópica con Furoato de Mometasona en *Spray* Nasal, se les debe advertir ante la posible aparición de síntomas asociados a la suspensión de corticosteroides sistémicos, como pueden ser artralgias, mialgias, depresión y/o laxitud. Puede ocurrir supresión

adrenal o hipercortisolismo; el riesgo aumenta con dosis más altas de las recomendadas por períodos prolongados. En pacientes con susceptibilidad conocida a la supresión suprarrenal con corticoides, no se recomienda el uso de Mometasona en períodos postquirúrgicos y en momentos de estrés. Se han presentado reacciones de hipersensibilidad; en estos casos se recomienda la suspensión del tratamiento.

## Eventos adversos

El Furoato de Mometasona *Spray Nasal* es generalmente bien tolerado y se asocia con una incidencia de eventos adversos no muy diferentes a la de placebo u otros corticosteroides intranasales. En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos notificados en  $\geq 5\%$  de los pacientes y con una incidencia  $\geq 2\%$  frente a placebo incluyeron dolor de cabeza, infección viral, faringitis, epistaxis, tos, infección del tracto respiratorio superior, dismenorrea, dolor musculoesquelético y sinusitis. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados y de corta duración. El Furoato de Mometasona *Spray Nasal* tampoco tiene actividad supresora sobre la función del eje Hipotálamo - Hipófisis - Suprarrenal, ni sobre el crecimiento, cuando se evaluó en niños y adultos en dosis terapéuticas recomendadas. No se ha observado atrofia de la mucosa nasal o alteraciones en el espesor del epitelio en las biopsias nasales de los pacientes tratados con Furoato de Mometasona *Spray Nasal* de 200  $\mu\text{g}$  al día durante 1 año.

El Furoato de Mometasona *Spray Nasal* también fue bien tolerado en adolescentes, adultos y niños con Rinitis Alérgica que participan en ensayos clínicos, sin diferencias significativas en la incidencia o la naturaleza de los eventos adversos entre los grupos de comparación activos o placebo.

En el análisis conjunto, el Furoato de Mometasona fue generalmente bien tolerado en 3.210 adultos y adolescentes (edad  $\geq 12$  años) cuando recibieron 50 - 200  $\mu\text{g}$  / día (en su mayoría de 200  $\mu\text{g}$  / día; n = 2.103) y en 990 niños (edad 3 - 11 años) que recibieron 25 - 200  $\mu\text{g}$  / día; n = 720); 513 de estos pacientes fueron tratados durante uno o más años.<sup>52</sup> Los eventos adversos emergentes del

tratamiento que ocurrieron con una incidencia  $\geq 5\%$  en el análisis combinado de los adultos y los niños se resumen en la Figura 31.

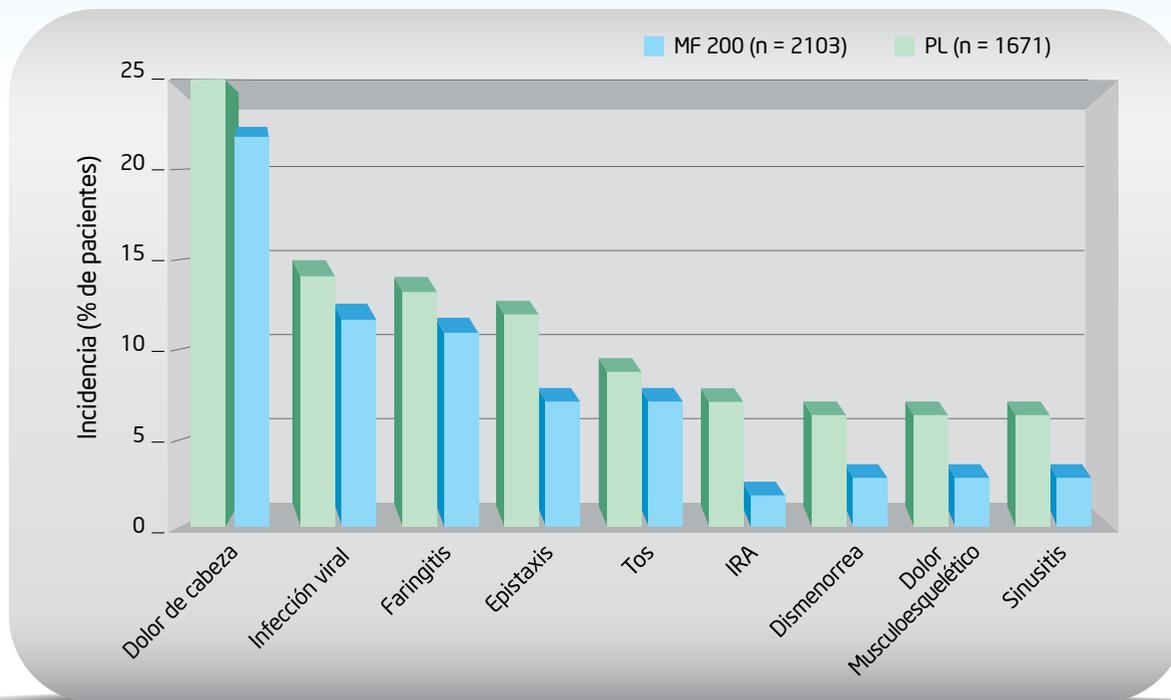
Muy pocos pacientes ( $\leq 3\%$ ) interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso; no obstante, la naturaleza y la incidencia de eventos adversos del tratamiento y la tasa de abandono fueron similares entre los grupos de tratamiento activo y placebo. Además, el perfil de tolerabilidad del Furoato de Mometasona no se vio afectado por la edad, sexo o raza.

Los únicos eventos adversos emergentes del tratamiento con el Furoato de Mometasona 100  $\mu\text{g}$  / día, (n = 374) frente a placebo (n = 376) en niños fueron los vómitos (5% vs. 4%) y las infecciones del tracto respiratorio superior (5% vs. 4%). La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada y de corta duración.

En general, Furoato de Mometasona *Spray Nasal* no se asoció con ningún cambio en los signos vitales, electrocardiograma o pruebas de laboratorio. Tampoco se observan cambios significativos en la presión intraocular o cataratas subcapsulares a largo plazo (hasta 1 año) en niños y adultos. La vigilancia posterior a la comercialización ha puesto de manifiesto casos muy raros de anafilaxis y angioedema, y de forma mucho más infrecuente casos de perforación del tabique nasal y alteraciones del olfato.

A continuación se presentan los eventos adversos descritos en los estudios clínicos:

Efectos cardiovasculares: Dolor torácico. Durante los ensayos clínicos con Furoato de Mometasona *Spray Nasal* en adultos y adolescentes con Rinitis Alérgica intermitente y persistente, se informó dolor en el pecho en un 2 - 5% de los pacientes que recibieron Furoato de Mometasona 200  $\mu\text{g}$  / día. Efectos gastrointestinales: Cuando se administra Furoato de Mometasona de forma intranasal, se ha reportado diarrea, náuseas y vómitos (especialmente en pacientes pediátricos) con una incidencia menor al 5%. También se han reportado casos de alteraciones del sentido del olfato y del gusto en estudios de fase IV. Efectos



**Figura 31.** Perfil de seguridad comparativa del Furoato de Mometasona *Spray Nasal* (MF) en pacientes adolescentes y adultos (edad  $\geq 12$  años) con Rinitis Alérgica. La incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los pacientes con Furoato de Mometasona (MF) 200  $\mu\text{g}$  / día y con una incidencia  $\geq 2\%$  mayor que el placebo (PL) en un análisis combinado de estudios internacionales, según lo reportado en la información de prescripción. En este análisis no se informó la duración del tratamiento, aunque el análisis general incluyó 513 adultos, adolescentes y niños que fueron tratados durante un año o más. IRA = infección aguda del tracto respiratorio superior. Adaptado de: Baldwin y cols. *Drugs*. 2008;68(12):1723-39.

**musculoesqueléticos:** Durante los estudios clínicos fueron reportados casos raros de artralgia y mialgias. **Efectos neurológicos:** Cefalea. **Efectos oftalmológicos:** Se han reportado catarata, conjuntivitis y glaucoma, con una incidencia menor al 5%. **Otros:** Candidiasis oral, tos, epistaxis, faringitis, sinusitis, úlcera de la nariz. Se ha reportado anafilaxia con el uso postcomercialización del Furoato de Mometasona intranasal.

### Efectos sobre la función Hipotálamo - Hipófisis - Suprarrenal

Los mecanismos de control del eje Hipotálamo - Hipófisis - Suprarrenal responden a la administración exógena de corticosteroides disminuyendo la secreción interna de cortisol, con posibles consecuencias a largo plazo de la

supresión de este eje y el deterioro del crecimiento y el mantenimiento de los huesos.

En los estudios de seguridad, tanto en adultos como en niños, el Furoato de Mometasona en las dosis recomendadas tuvo poco o ningún efecto sobre el eje Hipotálamo - Hipófisis - Suprarrenal, debido a que prácticamente no alcanza la circulación sistémica. En un estudio aleatorizado con 56 niños entre 2 y 6 años de edad no se detectaron cambios significativos respecto al valor basal en el cortisol sérico o en los niveles de cortisol libre urinario ni otros efectos sobre el eje Hipotálamo - Hipófisis - Suprarrenal después de un tratamiento de 42 días con Furoato de Mometasona *Spray Nasal* 100  $\mu\text{g}$  una vez al día.<sup>53</sup> En niños con Rinitis Alérgica tratados con Furoato de Mometasona *Spray Nasal* durante 1 año no se detectaron retrasos en el crecimiento.

## Sobredosis

La absorción y por consiguiente la biodisponibilidad sistémica del Furoato de Mometasona es muy baja cuando se administra de forma tópica intranasal. Estudios realizados con cuatro veces la dosis recomendada no han demostrado una mayor incidencia de eventos adversos; por lo tanto, la sobredosificación por el producto es muy poco probable.

## Poblaciones especiales

**Pediatría:** No ha sido estudiada la eficacia ni la seguridad del Furoato de Mometasona en forma de Spray Nasal en niños menores de 2 años.

**Geriatría:** En un estudio que incluyó un total de 280 pacientes mayores de 64 años de edad (rango de edad de 64 a 86 años), con Rinitis Alérgicas o Pólipos nasales, que fueron tratados con Furoato de Mometasona por 3 a 4 meses, las reacciones adversas notificadas en esta población fueron similares (tipo e incidencia) a los reportados por los pacientes más jóvenes.

**Trastornos hepáticos:** En pacientes que cursan con trastornos hepáticos o con insuficiencia hepática se ha encontrado un aumento de las concentraciones de Mometasona; por lo tanto, se debe tener precaución.

## Farmacología Preclínica

En un estudio de oncogenicidad de 2 años de duración, realizado en ratas *Sprague Dawley*, el Furoato de Mometasona no demostró un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores con dosis de hasta 67 µg/kg (entre una y dos veces la dosis diaria tópica nasal máxima). El Furoato de Mometasona produjo un aumento de aberraciones cromosómicas en un ensayo *in vitro* de células de ovario de hámster chino, pero no aumentó las aberraciones cromosómicas en un ensayo *in vitro* de células de pulmón de hámster chino. Mometasona no fue mutagénica en el test de Ames o en el ensayo de células de linfoma de ratón, y no fue clastogénico en un ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón y una prueba de aberración cromosómica de médula ósea de rata. El

Furoato de Mometasona tampoco indujo la síntesis no programada de ADN *in vivo* en modelos con hepatocitos de rata.

## Interacciones farmacológicas

El Furoato de Mometasona se metaboliza principalmente a través del citocromo P-450/3A4; por tanto, es de esperarse que inhibidores de esta enzima, como el Ketoconazol, aumenten las concentraciones plasmáticas del Furoato de Mometasona.

## Embarazo y lactancia

**Categoría C:** No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas que permitan establecer la seguridad del medicamento durante el embarazo y la lactancia.

Después de la administración por vía nasal de una dosis máxima recomendada, las concentraciones plasmáticas de Mometasona no fueron detectables; de esta forma, se espera que la exposición fetal sea insignificante y el riesgo de toxicidad reproductiva potencial sea muy bajo. Al analizar un conjunto de datos agrupados obtenidos de estudios de cohorte evaluando el uso de los corticosteroides en el embarazo, el riesgo de malformaciones fetales no fue significativo (RR: 1,24; IC-95% = 0,97 a 1,60). Se observaron resultados similares con estudios de casos y controles (RR: 1,20; IC-95% = 0,93 a 1,56). Sin embargo, se observó un aumento pequeño pero significativo en el riesgo de presentar paladar hendido (RR: 3,19; IC-95% = 0,93 a 1,56). En un estudio de veinte años de seguimiento con mujeres embarazadas con colitis ulcerativa activa que fueron tratadas con corticosteroides orales solos, con Sulfasalazina o con un régimen no especificado, se determinó que no existieron anomalías congénitas en el grupo de corticosteroides, con un caso de parálisis cerebral en el grupo de tratamiento combinado. La incidencia de recién nacidos con bajo peso fue similar en todos los grupos.

**Lactancia:** Hasta que se disponga de más datos, se recomienda precaución cuando se administra Furoato de Mometasona Spray Nasal a mujeres en período de lactancia.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN

Rinaid®  
Furoato de Mometasona 0,05%  
Spray Nasal Acuoso  
Corticosteroide Tópico Nasal

### Composición

Cada 100 g de la suspensión contiene 0,05 g del Furoato de Mometasona Anhidra micronizada, excipientes c.s. Cada aplicación de Rinaid® Spray Nasal Acuoso libera 50 µg del Furoato de Mometasona (equivalente a 0,10 mL).

### Descripción

El Furoato de Mometasona es un corticosteroide sintético, reduce las reacciones inflamatorias en las vías respiratorias, específicamente a nivel nasal, que se presentan en respuesta a los alérgenos e irritantes presentes en el medio. Se presenta en forma de una suspensión sin alcohol y sin olor, para su administración tópica nasal, con un sistema de bomba manual atomizadora, de dosis exacta.

El Furoato de Mometasona en Spray Nasal está indicado para el tratamiento de los síntomas nasales asociados con la Rinitis Alérgica intermitente y persistente en adultos y niños mayores de 2 años. También en el manejo de la Poliposis nasal en pacientes mayores de 18 años, con disminución de la congestión nasal y el tamaño de los pólipos. Se considera primera línea de tratamiento para pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de Rinosinusitis sin signos de infección bacteriana severa.

Actualmente los corticosteroides intranasales son considerados terapia de primera línea de la Rinitis Alérgica. En comparación con otros grupos farmacológicos, presentan ciertos efectos positivos; se suprimen las reacciones alérgicas de fase tardía y se atenúan las reacciones de fase temprana. Las reacciones adversas son generalmente leves y limitadas a la mucosa nasal. Los efectos adversos sistémicos son raros.

### Mecanismo de acción

El Furoato de Mometasona es un potente corticosteroide sintético, altamente eficaz, que en su forma de Spray Nasal presenta pocos o nulos efectos sistémicos. Posee propiedades antiinflamatorias específicas sobre las células implicadas en la respuesta alérgica de la rinitis (mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, entre otros). También ha demostrado una disminución en la síntesis, liberación y actividad de algunos mediadores proinflamatorios (por ejemplo, Leucotrienos, Histamina y prostaglandinas) reduciendo las manifestaciones iniciales

del proceso inflamatorio. Posterior a la aplicación tópica intranasal, Mometasona produce un efecto antiinflamatorio y antipruriginoso; la actividad resulta, al menos en parte, por la unión de la molécula al receptor esteroideo. Los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides, en general, se deben a sus efectos humorales, vasculares y celulares. A nivel humoral actúa sobre las lipocortinas, unas proteínas inhibitoras de la fosfolipasa A2, la cual controla la síntesis del ácido araquidónico y su cascada de potentes mediadores de la inflamación como son los Leucotrienos y las prostaglandinas. A nivel vascular interfiere con la adhesión leucocitaria a las paredes de los capilares y reduce la permeabilidad de la membrana de estos, lo que ocasiona una reducción del edema, y a nivel celular reduce la liberación de moléculas que promueven la inflamación, como la Histamina y las Citocinas.

### Farmacología clínica

**Absorción:** La biodisponibilidad del Furoato de Mometasona Spray Nasal es aproximadamente del 0,7%; no obstante, los estudios demuestran que los valores son virtualmente indetectables en el plasma. Inicio de acción: en estudios clínicos con pacientes con Rinitis Alérgica se ha demostrado alivio clínicamente significativo dentro de las doce primeras horas de aplicación tópica de Furoato de Mometasona Spray Nasal (200 µg).

**Distribución:** En estudios *in vitro* se informó que la unión de Mometasona a las proteínas plasmáticas es del 98% aproximadamente (rango de concentración de 5 a 500 ng/mL).

**Metabolismo:** Tras la administración nasal, el medicamento que es deglutido y absorbido se metaboliza de forma extensa en el hígado a múltiples metabolitos. Uno de los metabolitos secundarios que se han descrito es el 6β-hidroxi-mometasona.

**Eliminación:** Luego de una administración tópica nasal, cualquier traza del medicamento que sea absorbida es eliminada como metabolitos en la orina, bilis y heces. La vida media de eliminación es de 5,8 horas aproximadamente.

### Indicaciones

Tratamiento de los síntomas asociados con la Rinitis Alérgica intermitente y persistente en adultos y niños mayores de 2 años. Tratamiento de la Poliposis nasal en pacientes mayores de 18 años. Primera línea de tratamiento para pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de Rinosinusitis sin signos de infección bacteriana severa.

### Posología

Rinaid® solo se debe aplicar de forma tópica intranasal. Para utilizar el producto se debe retirar la tapa plástica y

agitar bien el frasco. Cuando se utiliza por primera vez se debe preparar la válvula presionándola hacia abajo y luego activándola unas diez veces o hasta lograr una aspersion fina. El paciente debe limpiarse suavemente las fosas nasales, luego tapar una de ellas, inclinar levemente la cabeza hacia delante, manteniendo el frasco en posición vertical, introducir cuidadosamente el aplicador en la fosa nasal contraria y presionar firmemente hacia abajo el aplicador utilizando los dedos índice y mediano, al mismo tiempo, apoyando la base del frasco en el dedo pulgar.

## Rinitis Alérgica intermitente y persistente

**Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad:** En el tratamiento y la profilaxis, la dosis diaria recomendada es dos aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día (50 µg por cada activación para un total de 200 µg al día). Una vez se haya logrado tener un control de la enfermedad se puede pasar a un esquema de 1 sola aplicación en el día en cada fosa nasal (100 µg al día). En caso de no lograr el control, se puede aumentar la dosificación a 4 aplicaciones en el día en cada fosa nasal (400 µg), para luego disminuir hasta la dosis normal.

**Edad pediátrica:** En niños entre tres y once años de edad, se recomienda 1 aplicación (50 µg) en cada fosa nasal 1 vez al día (total 100 µg).

## Rinosinusitis

**Adolescentes mayores de 12 años, adultos y adultos mayores:** La dosis usual recomendada es de 2 aplicaciones (50 µg / aplicación) en cada fosa nasal, 2 veces al día (dosis total de 400 µg). Si los síntomas no logran controlarse, la dosis puede aumentarse a 4 aplicaciones (200 µg) en cada fosa nasal 2 veces al día (dosis total 800 µg).

## Poliposis nasal

**Adultos (mayores de 18 años, incluyendo pacientes geriátricos):** La dosis usual recomendada es 2 aplicaciones en cada fosa nasal, 2 veces al día (dosis total diaria 400 µg). Una vez se han controlado adecuadamente los síntomas, se recomienda una reducción a 2 aplicaciones en cada fosa nasal (dosis total de 200 µg).

Rinaid® *Spray Nasal Acuoso* cuenta con una bomba que garantiza uniformidad de dosificación durante toda la vida del producto, el desempeño del *Spray* es consistente en todas las aplicaciones y el abanico de aspersion es circular y homogéneo, lo cual garantiza que el producto llegue y abarque la zona de aplicación consistentemente. El envase presenta un diseño ergonómico y el diseño del aplicador permite una cómoda aplicación.

**Vía de administración:** Tópica nasal.

## Contraindicaciones y advertencias

Hipersensibilidad al Furoato de Mometasona o a cualquier componente de la formulación. Niños menores de 2 años. Pacientes con enfermedades micóticas, micobacterianas y virales no tratadas.

## Precauciones

El Furoato de Mometasona en forma de *Spray Nasal* no debe ser usado en pacientes que cursen con infecciones severas localizadas en las vías aéreas superiores. Se pueden presentar infecciones por *Candida albicans* en la boca, la nariz o la faringe; en estos casos se debe interrumpir el tratamiento. En algunos casos la inmunosupresión puede dar lugar a una mayor susceptibilidad a una infección grave y a enfermedades transmisibles (por ejemplo, varicela y sarampión). Se debe evitar el uso en pacientes con tuberculosis activa o latente o con infecciones no tratadas, ya que aumenta el riesgo de empeoramiento de la infección. Se debe aconsejar al paciente que consulte inmediatamente a su médico si observa signos o síntomas de infección severa como fiebre, dolor facial o dental severo persistente unilateral, edema orbitario o periorbitario, o si los síntomas empeoran después de haber mejorado inicialmente.

En los estudios clínicos raramente se ha reportado perforación del tabique nasal; los pacientes que lleven un tratamiento prolongado con Furoato de Mometasona en forma de *Spray Nasal* deben ser valorados periódicamente en busca de cambios en la mucosa nasal. También se conocen casos en los cuales la cicatrización por úlceras nasales, cirugía nasal o traumatismo nasal reciente se dificulta, por lo cual no se recomienda su utilización en este grupo de pacientes. Durante la terapia prolongada con corticosteroides intranasales, han sido reportados casos de aumento de la presión intraocular y cataratas.

A los pacientes que cambien de una terapia sistémica con un corticosteroide a una terapia tópica con Furoato de Mometasona en *Spray Nasal* se les debe advertir ante la posible aparición de síntomas asociados a la suspensión de corticosteroides sistémicos, como pueden ser artralgias, mialgias, depresión y/o laxitud. Puede ocurrir supresión adrenal o hipercortisolismo; el riesgo aumenta con dosis más altas de las recomendadas por períodos prolongados. En pacientes con susceptibilidad conocida a la supresión suprarrenal con corticoides, no se recomienda el uso de Mometasona en períodos postquirúrgicos y en momentos de estrés. Se han presentado reacciones de hipersensibilidad; en estos casos se recomienda la suspensión del tratamiento.

## Eventos adversos

**Efectos cardiovasculares:** Dolor torácico. Durante los ensayos clínicos con *Spray Nasal* en adultos y adolescentes con Rinitis Alérgica intermitente y persistente, se informó

dolor en el pecho en un 2 - 5% de los pacientes que recibieron Furoato de Mometasona 200 µg / día. **Efectos gastrointestinales:** Cuando se administra Mometasona de forma intranasal se ha reportado diarrea, náuseas y vómitos (especialmente en pacientes pediátricos) con una incidencia menor al 5%. También se han reportado casos de alteraciones del sentido del olfato y del gusto en estudios de fase IV. **Efectos musculoesqueléticos:** Durante los estudios clínicos fueron reportados casos raros de artralgia y mialgias. **Efectos neurológicos:** Cefalea. **Efectos oftalmológicos:** Se han reportado catarata, conjuntivitis y glaucoma, con una incidencia menor al 5%. **Otros:** Candidiasis oral, tos, epistaxis, faringitis, sinusitis, úlcera de la nariz. Se ha reportado anafilaxia con el uso post-comercialización del Furoato de Mometasona Spray Nasal.

## Sobredosis

La absorción y por consiguiente la biodisponibilidad sistémica del Furoato de Mometasona es muy baja cuando se administra de forma tópica intranasal. Estudios realizados con cuatro veces la dosis recomendada no han demostrado una mayor incidencia de eventos adversos; por lo tanto, la sobredosificación por el producto es muy poco probable. En caso de ocurrir se recomienda observación clínica del paciente.

## Poblaciones especiales

**Pediatría:** No ha sido estudiada la eficacia ni la seguridad del Furoato de Mometasona en la forma de Spray Nasal en niños menores de 2 años. **Geriatría:** En un estudio que incluyó un total de 280 pacientes mayores de 64 años de edad (rango de edad de 64 a 86 años), con Rinitis Alérgicas o Pólipos nasales que fueron tratados con Furoato de Mometasona por 3 a 4 meses, las reacciones adversas notificadas en esta población fueron similares (tipo e incidencia) a los reportados por los pacientes más jóvenes. **Trastornos hepáticos:** En pacientes que cursan con trastornos hepáticos, o con insuficiencia hepática, se ha encontrado un aumento de las concentraciones del Furoato de Mometasona; por lo tanto, se debe tener precaución.

## Farmacología preclínica

En un estudio de oncogenicidad de 2 años de duración, realizado en ratas *Sprague Dawley*, el Furoato de Mometasona no demostró un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores con dosis de hasta 67 µg/kg (entre una y dos veces la dosis diaria tópica nasal máxima). El Furoato de Mometasona produjo un aumento de aberraciones cromosómicas en un ensayo *in vitro* de células de ovario de hámster chino, pero no aumentó las aberraciones cromosómicas en un ensayo *in vitro* de células de pulmón de hámster chino. El Furoato de Mometasona no fue mutagénica en el test de Ames o en el ensayo de

células de linfoma de ratón, y no fue clastogénico en un ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón y una prueba de aberración cromosómica de médula ósea de rata. El Furoato de Mometasona tampoco indujo la síntesis no programada de ADN *in vivo* en modelos con hepatocitos de rata.

## Interacciones farmacológicas

El Furoato de Mometasona se metaboliza principalmente a través del citocromo P-450/3A4; por tanto, es de esperarse que inhibidores de esta enzima, como el Ketoconazol, aumenten las concentraciones plasmáticas del Furoato de Mometasona.

## Embarazo y lactancia

**Categoría C:** No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas que permitan establecer la seguridad del medicamento durante el embarazo y la lactancia. Después de la administración por vía nasal, de una dosis máxima recomendada, las concentraciones plasmáticas de Mometasona no fueron detectables; de esta forma, se espera que la exposición fetal sea insignificante y el riesgo de toxicidad reproductiva potencial sea muy bajo. Al analizar un conjunto de datos agrupados de estudios de cohorte evaluando el uso de los corticosteroides en el embarazo, el riesgo de malformaciones fetales no fue significativo (riesgo relativo: 1,24; IC-95%: 0,97 a 1,60). Se observaron resultados similares con estudios de casos y controles (riesgo relativo: 1,20; IC-95%: 0,93 a 1,56). Sin embargo, se observó un aumento pequeño pero significativo en el riesgo de presentar paladar hendido (riesgo relativo: 3,19; IC-95%: 0,93 a 1,56). En un estudio de veinte años de seguimiento con mujeres embarazadas con colitis ulcerativa activa que fueron tratadas con corticosteroides orales solos, con Sulfasalazina o con un régimen no especificado, se determinó que no existieron anomalías congénitas en el grupo de corticosteroides, con un caso de parálisis cerebral en el grupo de tratamiento combinado. La incidencia de recién nacidos con bajo peso fue similar en todos los grupos. **Lactancia:** Hasta que se disponga de más datos, se recomienda precaución cuando se administra Furoato de Mometasona tópica nasal a mujeres en período de lactancia.

## Recomendaciones generales

Almacenar en un lugar seco a temperatura menor a 30°C. Manténgase fuera del alcance de los niños. Medicamento de venta con fórmula médica. Mantener en posición vertical.

## Presentaciones

**Presentación:** Rinaid® Spray Nasal Acuoso. Frasco PEAD Blanco por 10 g y por 18 g. Colombia: Reg. San. No. INVIMA 2013M-0014581.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Plaut M, Valentine MD. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2005;353 (18): 1934-1944.
2. Mazon, A., Nieto, A. y Uixera, S. (2011). Actualización: Alergia de las vías respiratorias altas: rinitis, faringitis, tos crónica y otitis media. *Anales de Pediatría Continuada*, 9, 81-88.
3. Tran, N.P., Vickery, J y Blaiss, M.S. Management of rhinitis: allergic and non-allergic. *Allergy Asthma Immunology*, 2011; 3, 148-156.
4. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108 Suppl 5:147-334.
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160.
6. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Canonica GW. Efficacy of mometasone furoate nasal Spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy*. 2008 Oct;63(10):1280-91. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x. Epub 2008 Aug 21. Review. PubMed PMID: 18721246.
7. Bielory L, Chun Y, Bielory BP, Canonica GW. Impact of mometasone furoate nasal Spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2011 May;66(5):686-93. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02543.x. Epub 2011 Jan 25. PubMed PMID: 21261661.
8. Schenkel E, LaForce C, Gates D. Mometasone furoate nasal Spray in seasonal allergic rhinitis. *Allergy Clin Immunol Int* 2007;19:50-53.
9. Karaki M, Akiyama K, Mori N. Efficacy of intranasal steroid Spray (mometasone furoate) on treatment of patients with seasonal allergic rhinitis: comparison with oral corticosteroids. *Auris Nasus Larynx*. 2013 Jun;40(3):277-81. doi:10.1016/j.anl.2012.09.004. Epub 2012 Nov 3. PubMed PMID: 23127728.
10. Mak KK, Ku MS, Lu KH, Sun HL, Lue KH. Comparison of mometasone furoate monohydrate and fluticasone propionate nasal Sprays in the treatment of dust mite-sensitive children with perennial allergic rhinitis. *Pediatr Neonatol*. 2013 Aug;54(4):239-45. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.01.007. Epub 2013 Mar 5. PubMed PMID: 23597528.
11. Mandl M, Nolop K, Lutsky BN. Comparison of once daily mometasone furoate and fluticasone propionate aqueous nasal Sprays for the treatment of perennial rhinitis. The 194-079 Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997 Sep;79(3):237-45. PubMed PMID: 9305231.
12. Drouin M, Yang WH, Bertrand B, Van Cauwenberge P, Clement P, Dalby K et al. Once daily mometasone furoate aqueous nasal Spray is as effective as twice daily beclomethasone dipropionate for treating perennial allergic rhinitis patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:153-160.
13. Hebert JR, Nolop K, Lutsky BN. Once-daily mometasone furoate aqueous nasal Spray in seasonal allergic rhinitis: an active- and placebo-controlled study. *Allergy*. 1996 Aug;51(8):569-76. PubMed PMID: 8874661.
14. Bernstein DI, Teper A, Gopalan G, Gates D. Effects of intranasal mometasone furoate on itchy ear and palate in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 May;108(5):359-62. doi: 10.1016/j.anai.2012.02.023. Epub 2012 Mar 23. PubMed PMID: 22541408.
15. Gawchik S, Goldstein S, Prenner B, John A. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal Spray. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Apr;90(4):416-21. PubMed PMID: 12722964.
16. Stuck BA, Blum A, Hagner AE, Hummel T, Klimek L, Hörmann K. Mometasone furoate nasal Spray improves olfactory performance in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 2003 Nov;58(11):1195. PubMed PMID: 14616133.
17. Baiardini I, Villa E, Rogkakou A, Pellegrini S, Bacic M, Compalati E, Braido F, Le Grazie C, Canonica GW, Passalacqua G. Effects of mometasone furoate on the quality of life: a randomized placebo-controlled

- trial in persistent allergic rhinitis and intermittent asthma using the Rhinasthma questionnaire. *Clin Exp Allergy*. 2011 Mar;41(3):417-23. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03660.x. Epub 2010 Dec 1. PubMed PMID: 21121983.
18. Meltzer EO, Munafo DA, Chung W, Gopalan G, Varghese ST. Intranasal mometasone furoate therapy for allergic rhinitis symptoms and rhinitis-disturbed sleep. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Jul;105(1):65-74. doi: 10.1016/j.anai.2010.04.020. PubMed PMID: 20642206.
19. Acar M, Cingi C, Sakalliglu O, San T, Fatih Yimenicioglu M, Bal C. The effects of mometasone furoate and desloratadine in obstructive sleep apnea syndrome patients with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013 Jul-Aug;27(4):e113-6. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3921. PubMed PMID: 23883803.
20. Meltzer EO, Baena-Cagnani CE, Gates D, Teper A. Relieving nasal congestion in children with seasonal and perennial allergic rhinitis: efficacy and safety studies of mometasone furoate nasal Spray . *World Allergy Organ J*. 2013 Mar 4;6(1):5. doi: 10.1186/1939-4551-6-5. PubMed PMID: 23663488; PubMed Central PMCID: PMC3646538.
21. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 171:912-930, 2005.
22. Yamada T, Yamamoto H, Kubo S, Sakashita M, Tokunaga T, Susuki D, Narita N, Ogi K, Kanno M, Yamashita S, Terasawa Y, Kayano Y, Masada M, Fujieda S. Efficacy of mometasone furoate nasal Spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012 Mar-Apr;33(2):e9-16. doi: 10.2500/aap.2012.33.3509. PubMed PMID: 22525384.
23. Grevers G, Karmann B. Efficacy and safety of desloratadine and mometasone furoate combination therapy for seasonal allergic rhinitis and related sleep disturbances [abstract no. P222]. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98 (Suppl. 1): A92.
24. Zuo KJ, Sail GA, Xu G, Dong Z, Zhang L, Shi L, Wang DH, Xiao JY, Zhang QH, Zhang XY. [Clinical study on mometasone furoate nasal Spray in the treatment of non-allergic rhinitis]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2010 Dec;45(12):982-7. Chinese. PubMed PMID: 21215045.
25. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012 Mar;50(1):1-12. doi: 10.4193/Rhino50E2. PubMed PMID: 22469599.
26. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone Furoate nasal Spray , amoxicillin, and placebo. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005 Dec;116(6):1289-95.
27. Bacher t C, Meltzer EO. Effect of mometasone furoate nasal Spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007 Sep;45(3):190-6.
28. Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 2;12:CD005149. PubMed PMID: 24293353.
29. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, Heneghan CJ, Del Mar CB, Perera R, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011;12:CD008115.
30. Mösges R, Bachert C, Rudack C, Hauswald B, Klimek L, Spaeth J, Rasp G, Vent J, Hörmann K. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal Spray in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Adv Ther*. 2011 Mar;28(3):238-49. doi:10.1007/s12325-010-0105-7. Epub 2011 Feb 3. PubMed PMID: 21318604.
31. Meltzer EO, Gates D, Bachert C. Mometasone furoate nasal Spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Apr;108(4):275-9. doi: 10.1016/j.anai.2012.01.015. Epub 2012 Feb 14. PubMed PMID: 22469449.
32. De Moor C, Reardon G, McLaughlin J, Maiese EM, Navaratnam P. A retrospective comparison of acute rhinosinusitis outcomes in patients prescribed antibiotics, mometasone furoate nasal Spray , or both. *Am J Rhinol Allergy*. 2012 Jul-Aug;26(4):308-14.

- doi: 10.2500/ajra.2012.26.3781. PubMed PMID: 22801020
33. Zeng M, Long XB, Cui YH, Liu Z. Comparison of efficacy of mometasone furoate versus clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chinese adults. *Am J Rhinol Allergy*. 2011 Nov-Dec;25(6):e203-7. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3728. PubMed PMID: 22185725.
34. Svensson J, Lundberg J, Olsson P, Stjärne P, Tennvall GR. Cost-effectiveness of mometasone furoate nasal Spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Prim Care Respir J*. 2012 Dec;21(4):412-8. doi: 10.4104/pcrj.2012.00085. PubMed PMID: 23000911.
35. Cingi C, Demirbas D, Ural A. Nasal polyposis: an overview of differential diagnosis and treatment. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2011 Sep;5(3):241-52. Review. PubMed PMID: 21834752.
36. Casale M, Pappacena M, Potena M, Vesperini E, Ciglia G, Mladina R, Dianzani C, Degener AM, Salvinelli F. Nasal polyposis: from pathogenesis to treatment, an update. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011 Jun;10(3):158-63. Review. PubMed PMID: 21428907.
37. Chin D, Harvey RJ. Nasal polyposis: an inflammatory condition requiring effective anti-inflammatory treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Feb;21(1):23-30. doi: 10.1097/M00.0b013e32835bc3f9. Review. PubMed PMID: 23172039.
38. Alobid I, Benítez P, Cardelús S, de Borja Callejas F, Lehrer-Coriat E, Pujols L, Picado S, Mullol J. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2014 Jan;124(1):50-6. doi: 10.1002/lary.24330. Epub 2013 Aug 5. PubMed PMID: 23901043.
39. Vento S, Virkkula P. [Nasal polyposis]. *Duodecim*. 2012;128(2):219-24. Review. Finnish. PubMed PMID: 22372076.
40. Rudmik L, Schlosser RJ, Smith TL, Soler ZM. Impact of topical nasal steroid therapy on symptoms of nasal polyposis: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2012 Jul;122(7):1431-7. doi: 10.1002/lary.23259. Epub 2012 Mar 12. Review. PubMed PMID: 22410935.
41. Small CB, Hernandez J, Reyes A, Schenkel E, Damiano A, Stryczak P, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal Spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1275-81.
42. Stjärne P, Mösges R, Jorissen M, Passali D, Bellussi L, Staudinger H, et al. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal Spray for the treatment of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:179-85.
43. Small CB, Stryczak P, Danzig M, Damiano A. Onset of symptomatic effect of mometasone furoate nasal Spray in the treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Apr;121(4):928-32. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.018. Epub 2008 Jan 30. PubMed PMID: 18234321.
44. Chur V, Small CB, Stryczak P, Teper A. Safety of mometasone furoate nasal Spray in the treatment of nasal polyps in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Feb;24(1):33-8. doi: 10.1111/pai.12032. PubMed PMID: 23331528.
45. Bitar MA, Mahfoud L, Nassar J, Dana R. Exploring the characteristics of children with obstructive adenoid responding to mometasone furoate monohydrate: preliminary results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Mar;270(3):931-7. doi: 10.1007/s00405-012-2155-8. Epub 2012 Aug 22. PubMed PMID: 23010795.
46. Rezende RM, Silveira F, Barbosa AP, Menezes UP, Ferriani VP, Rezende PH, Anselmo-Lima WT, Valera FC. Objective reduction in adenoid tissue after mometasone furoate treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Jun;76(6):829-31. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.02.052. Epub 2012 Mar 16. PubMed PMID: 22425063.
47. Yilmaz HB, Celebi S, Sahin-Yilmaz A, Oysu C. The role of mometasone furoate nasal Spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the adolescents: a prospective, randomized, cross-over study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Sep;270(10):2657-61. doi: 10.1007/s00405-013-2364-9. Epub 2013 Feb 5. PubMed PMID: 23381494.
48. Ciprandi G, Tosca MA, Passalacqua G, Canonica GW. Intranasal mometasone furoate reduces late-phase inflammation after allergen challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Apr;86(4):433-8. PubMed PMID: 11345288.
49. Berkowitz RB, Bernstein DI, LaForce C, et al. Onset of action of mometasone furoate nasal Spray in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1999 Jan; 54 (1): 64-9

50. Berkowitz RB, Roberson S, Zora J, et al. Mometasone furoate nasal Spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20 (3): 167-72
51. Meltzer EO, Bardelas J, Goldsobel A, et al. A preference evaluation study comparing the sensory attributes of mometasone furoate and fluticasone propionate nasal Sprays by patients with allergic rhinitis. *Treat Respir Med* 2005; 4 (4): 289-96.
52. Baldwin CM, Scott LJ. Mometasone furoate: a review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs*. 2008;68(12):1723-39. Review. PubMed PMID: 18681494.
53. Cutler DL, Banfield C, Afrime MB. Safety of mometasone furoate nasal Spray in children with allergic rhinitis as young as 2 years of age: a randomized controlled trial. *Pediatric Asthma Allergy Immunol* 2006; 19 (3): 146-53.





Tecnoquímicas