

## CICLESONIDA

García Palomo M, Rubio Salvador A R. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo.

*Ciclesonida es un nuevo corticoide inhalado aprobado recientemente en Europa para el control del asma persistente. Se inhala como profármaco y se activa en vías respiratorias, proporcionando menores efectos secundarios sistémicos y locales. Su pauta de dosificación de una vez al día puede mejorar el cumplimiento respecto a otros corticoides inhalados.*

### INDICACIONES

Ciclesonida está indicada para el tratamiento de control del asma persistente en adultos y adolescentes (de 12 años en adelante).<sup>1</sup>

### POSOLOGÍA

La dosis recomendada de ciclesonida es de 160 mcg/día en dosis única nocturna. Sin embargo, hay pacientes que se controlan con dosis de 80 mcg/día y otros pacientes que pueden requerir hasta 640 mcg/día (320 mcg/12 h) aunque estas dosis no mejoran la función pulmonar, sólo reducen la frecuencia de reagudizaciones.<sup>1</sup>

Los síntomas comienzan a mejorar a las 24 horas de iniciar el tratamiento. Una vez logrado el control del asma, debe ajustarse la dosis individualmente hasta conseguir un buen control del asma con la dosis mínima necesaria.<sup>1</sup>

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos o con insuficiencia renal o hepática.<sup>1</sup>

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

La ciclesonida presenta una baja afinidad por el receptor glucocorticoide. Una vez inhalado por la boca, la ciclesonida se convierte enzimáticamente en los pulmones en su metabolito principal (C21-desmetilpropionil-ciclesonida) que posee una gran actividad antiinflamatoria y por ello se le considera el metabolito activo.<sup>1</sup>

Ciclesonida se presenta en forma de aerosol con gas propelente. Presenta absorción incompleta vía oral. Cuando se administra por vía inhalada, la biodisponibilidad sistémica del metabolito activo es superior al 50%. Presenta elevada lipofilia, una unión casi total a proteínas plasmáticas y una elevada tasa de extracción hepática. La excreción es fundamentalmente biliar.<sup>1</sup>

### EFICACIA CLÍNICA

Para evaluar la eficacia y seguridad de ciclesonida se han publicado varios ensayos clínicos comparándola con placebo<sup>2,3,4</sup> o con otros corticoides inhalados (CI)<sup>5,6,7,8</sup>, pero los estudios difieren en los dispositivos utilizados para la inhalación de los corticoides (cartucho presurizado, polvo seco), el uso de cámaras espaciadoras, el nivel de gravedad del asma y las dosis de corticoides comparativas utilizadas. Casi todos ellos evalúan la eficacia midiendo las diferencias en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y como efectos adversos la afectación del cortisol plasmático y/o urinario y la candidiasis orofaríngea. La duración de los ensayos es como mucho de 12 semanas.

En una revisión de la Cochrane que evaluó la eficacia y seguridad de ciclesonida frente a placebo se incluyeron 18 ensayos clínicos con población adulta y pediátrica. Ciclesonida resultó ser más eficaz que placebo a corto plazo, pero la corta duración de los ensayos hace que no se pueda concluir nada sobre la eficacia de ciclesonida en las exacerbaciones del asma y los datos sobre efectos adversos no permiten valorar el perfil de seguridad del fármaco.<sup>9</sup>

En otra revisión de la Cochrane se evaluó la eficacia y la seguridad de ciclesonida comparada con otros CI (budesonida, beclometasona dipropionato, fluticasona). Se incluyeron 21 ensayos clínicos con un total de 7.243 pacientes con asma. A dosis equivalentes de ciclesonida, budesonida y beclometasona, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el flujo espiratorio máximo, pero sí en la capacidad vital forzada que fue superior con ciclesonida. Comparando con la misma dosis de fluticasona, no se obtuvieron diferencias en el FEV1, ni en la capacidad vital ni en el flujo espiratorio máximo. Cuando se comparaban dosis bajas de ciclesonida con el resto de CI, no se alcanzaban diferencias significativas en los parámetros anteriores pero tampoco se podía concluir que los tratamientos fuesen equivalentes.<sup>10</sup>

Estudios posteriores han evaluado la eficacia en asma no tratada previamente con otros corticoides<sup>11</sup> o tratada previamente con la asociación de corticoides y beta 2-adrenérgicos<sup>12</sup>. En estos dos estudios el comparativo es placebo, por lo que no pueden extraerse conclusiones que lo posicionen frente a los tratamientos estándar.

También se han realizado estudios en poblaciones de pacientes con asma menores de 12 años, encontrando similar eficacia a otros CI pero menores efectos adversos relacionados con el cortisol urinario.<sup>13</sup>

### SEGURIDAD

La mayor parte de los estudios han centrado los efectos adversos en la aparición de candidiasis oral, la supresión del cortisol plasmático<sup>14</sup> y la afectación del crecimiento en niños<sup>15</sup>.

Los estudios comparativos de ciclesonida con otros CI mostraron una reducción significativa del 75% de la candidiasis oral respecto al tratamiento con fluticasona (CR 0,24; IC del 95%: 0,1 a 0,58), lo cual puede ser importante para los pacientes que consideran que este efecto secundario es un impedimento para el cumplimiento con su (CI) actual.<sup>10</sup>

Con respecto a la supresión del cortisol, todos los estudios que fijaban este objetivo comparaban ciclesonida con fluticasona, que es de todos los (CI) el que peor perfil de reacciones adversas presenta. Con respecto a budesonida y beclometasona, el perfil de efectos adversos es similar.<sup>10</sup>

En cuanto al retraso del crecimiento, se necesitan estudios adicionales en niños y adolescentes para obtener datos sobre el perfil de efectos secundarios de ciclesonida en esta población.<sup>10</sup>

### Reacciones adversas<sup>1</sup>

Aproximadamente, el 5% de los pacientes sufrieron reacciones adversas leves en los ensayos clínicos con ciclesonida (40-1.280 mcg/día), pero no fue necesaria la interrupción del tratamiento.

Puede producirse broncoespasmo paradójico inmediatamente después de administrar la dosis, aunque se trata de una reacción aguda inespecífica a todos los medicamentos inhalados, que puede estar relacionada con el principio activo, excipiente o al gas propelente.

Se pueden producir los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, especialmente a elevadas dosis durante largos periodos (síndrome de Cushing, manifestaciones de hipercortisolismo, insuficiencia suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma), aunque en menor medida que con corticosteroides orales. Por tanto, es conveniente ajustar la dosis del corticoide inhalado a la dosis mínima que mantenga un control eficaz del asma.

### Advertencias y precauciones

- Debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente, o con infecciones fúngicas, víricas o bacterianas, y sólo si dichos pacientes están adecuadamente tratados.<sup>1</sup>

- Se recomienda medir regularmente la altura de los niños y adolescentes que reciben un tratamiento de larga duración y si se observa retraso del crecimiento, debe reducirse la dosis de ciclesonida a la mínima eficaz con la que se mantenga un control eficaz del asma.<sup>1</sup>

- No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave por lo que deben monitorizarse estrechamente los posibles efectos sistémicos.<sup>1</sup>

- Riesgo de insuficiencia suprarrenal tras el cambio de corticoides orales a ciclesonida inhalada, lo cual debe tenerse en cuenta para situaciones de urgencia (médica o quirúrgica) y en situaciones programadas propicias a producir estrés.<sup>1</sup>

### Interacciones

Los datos *in vitro* señalan que la CYP3A4 es la principal enzima implicada en el metabolismo del metabolito activo de la ciclesonida en humanos.<sup>1</sup>

Debe evitarse la administración concomitante de ciclesonida con inhibidores potentes de la CYP 3A4 (ketoconazol, itraconazol y ritonavir o nelfinavir), salvo que los beneficios compensen el aumento en el riesgo de sufrir reacciones adversas sistémicas de los corticosteroides.<sup>1</sup>

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir la mortalidad.

En general, el tratamiento base del asma crónico son los CI, que en función de la gravedad del asma en el tratamiento de mantenimiento se van aumentando las dosis y/o se asocia a otros medicamentos, como los agonista  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada (LABA).

En la mayoría de los estudios no se encuentran grandes diferencias entre los distintos CI a dosis equipotentes, ni entre las distintas combinaciones de CI+LABA, aunque cabe esperar una mejora del cumplimiento terapéutico con ciclesonida, al presentar una ventaja posológica respecto a otros CI, que permite una administración diaria. Sin embargo, son necesarios estudios a largo plazo que demuestren un aumento de la adherencia al tratamiento con este fármaco, y, en definitiva, un mejor control de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

1. Ciclesonida ha sido aprobado por la EMA para el tratamiento del asma persistente en adultos y adolescentes mayores de 12 años.
2. En estudios a corto plazo (12 semanas) no ha demostrado ser mejor que otros CI.
3. Parece tener similar perfil de seguridad que budesonida y beclometasona, aunque es el corticoide que menor frecuencia de candidiasis oral presenta.
4. Respecto a los otros CI presenta la ventaja de una posología más cómoda (una vez al día), que podría suponer una mejora del cumplimiento terapéutico.

Principio activo	Dosis mantenimiento recomendada/24 h	DDD
Ciclesonida	<b>Adultos y niños &gt;12 años:</b> 160 mcg/24 h	160 mcg
Budesonida cartucho presurizado	<b>Adultos:</b> 200-1.600 mcg/día	<b>Niños (&gt;7 años):</b> 200-800 mcg/día <b>Niños (2-7 años):</b> 200-400 mcg/día
Budesonida polvo seco		
Fluticasona propionato cartucho presurizado	<b>Adultos y niños &gt;16 años:</b> Asma leve: 100-250 mcg/12h Asma moderado: 250-500 mcg/12h Asma grave: 500-1.000 mcg/12h	<b>Niños (4-16 años):</b> 50-100-300 mcg/día <b>Niños (1-4 años):</b> 100 mcg/12 h
Fluticasona propionato polvo seco		
Beclometasona	<b>Adultos y niños &gt; 12 años:</b> 500-1.000 mcg/24 h	<b>Niños &lt;12 años:</b> 50-100 mcg/6-8-12 h

Tabla 1: DDD de corticoides inhalados con indicación aprobada para el tratamiento del asma.

**Presentaciones:** Alvesco® 160 mcg/inh solución para inhalación en envase a presión (32,78 €)  
**Grupo terapéutico:** R03BA08. Glucocorticoides (antiasmáticos).  
**Condiciones de dispensación:** Receta médica. Aportación normal.

## COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

CICLESONIDA	0,55 €
BECLOMETASONA	0,23 €
BUDESONIDA CARTUCHO PRESURIZADO	0,44 €
BUDESONIDA POLVO SECO	0,55 €
FLUTICASONA PROPIONATO CARTUCHO PRESURIZADO	1,33 €
FLUTICASONA PROPIONATO POLVO SECO	1,62 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis enero 2011

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica ALVESCO®. Disponible en: [www.aemps.es](http://www.aemps.es). Acceso: 23 de febrero de 2010.
2. Chapman KR, Patel P, D'Urzo AD, Alexander M, Mehra S, Oedekoven C, et al. Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. *Allergy* 2005;60(3):330-7.
3. Langdon CG, Adler M, Mehra S, Alexander M, Drollmann A. Once-daily ciclesonide 80 or 320 microg for 12 weeks is safe and effective in patients with persistent asthma. *Respir Med*. 2005;99(10):1275-85.
4. Pearlman DS, Berger WE, Kerwin E, Laforce C, Kundu S, Banerji D. Once-daily ciclesonide improves lung function and is well tolerated by patients with mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1206-12.
5. Buhl R, Vinkler I, Magyar P, Györi Z, Rybacki C, Middle MV, Escher A, Engelstätter R. Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006;19(6):404-12.
6. Niphadkar P, Jagannath K, Joshi JM, Awad N, Boss H, Hellbardt S, et al. Comparison of the efficacy of ciclesonide 160 microg QD and budesonide 200 microg BID in adults with persistent asthma: a phase III, randomized, double-dummy, open-label study. *Clin Ther*. 2005;27(11):1752-63.
7. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, Timar M, Knight A, Engelstätter R, Fabbri L. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med*. 2006;100(5):785-94.
8. Hansel TT, Benezet O, Kafé H, Ponitz HH, Cheung D, Engelstätter R, Barnes PJ. A multinational, 12-week, randomized study comparing the efficacy and tolerability of ciclesonide and budesonide in patients with asthma. *Clin Ther*. 2006;28(6):906-20.
9. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD006217.
10. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD007031.
11. Berger WE, Kerwin E, Bernstein DI, Pedinoff A, Bensch G, Karafilidis J. Efficacy and safety evaluation of ciclesonide in subjects with mild-to-moderate asthma not currently using inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(3):304-14.
12. Meltzer EO, Korenblat PE, Weinstein SF, Noonan M, Karafilidis J. Efficacy and safety evaluation of ciclesonide in mild-to-moderate persistent asthma previously treated with inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(3):293-303.
13. Pedersen S, Engelstätter R, Weber HJ, Hirsch S, Barkai L, Emeryk A, Weber H, Vermeulen J. Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(3):214-20.
14. Derom E, Louis R, Tiesler C, Engelstätter R, Kaufman JM, Joos GF. Effects of ciclesonide and fluticasone on cortisol secretion in patients with persistent asthma. *Eur Respir J*. 2009;33(6):1277-86.
15. Skoner DP, Maspero J, Banerji D; Ciclesonide Pediatric Growth Study Group. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics*. 2008;121(1):e1-14.

## Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Marín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Alonso Moreno FJ, Martínez García R.

## Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

**Dirección de correo:** Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/2741.00 Fax: 925/2741.44 e-mail: [burm@sescam.jccm.es](mailto:burm@sescam.jccm.es)

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000