

**COMITÉ DE EVALUACIÓN
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN
INFORME DE EVALUACIÓN**

Principio activo	CICLESONIDA
Nombre comercial y presentaciones	▲ ALVESCO® (Nycomed GmbH) 160 mcg/inhalación solución para inhalación (32,78 €)
Grupo terapéutico	R03BA - ANTIASMÁTICOS: GLUCOCORTICOIDES
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Reconocimiento mutuo
Fecha de comercialización	Noviembre 2009
Fecha de evaluación	Julio 2010

INDICACIONES¹

Tratamiento del control del asma persistente en adultos y adolescentes (>12 años).

MECANISMO DE ACCIÓN¹

La ciclesonida es un glucocorticoide que una vez inhalado por la boca se convierte enzimáticamente en los pulmones en un metabolito activo (C21-des-metilpropionil-ciclesonida) que posee actividad antiinflamatoria.

FARMACOCINÉTICA¹

La biodisponibilidad por vía oral de la ciclesonida y su metabolito activo es insignificante (<0,5% para la ciclesonida; <1% para el metabolito activo).

La fijación a proteínas plasmáticas de ciclesonida y su metabolito activo es del 98-99%.

Las esterasas en los pulmones hidrolizan a la ciclesonida en su metabolito biológicamente activo, principalmente. A nivel hepático se metaboliza fundamentalmente a metabolitos inactivos hidroxilados por la catálisis de la CYP3A4.

Se excreta por vía fecal (67%), la excreción vía bilis es la principal ruta de eliminación.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Vía de administración: solución para inhalación en envase a presión.

Dosis recomendada en adultos y adolescentes: 160 mcg/día en 1 sola dosis, preferentemente por la noche.

Según ficha técnica, en algunos pacientes, una reducción de dosis a 80 mcg una vez al día puede ser una dosis de mantenimiento efectiva, aunque en el momento de la publicación de este informe todavía no están comercializadas las presentaciones de 80 mcg ni de 40 mcg.

Los síntomas mejoran a las 24 horas de iniciar el tratamiento. Una vez logrado el control del asma debe individualizarse el tratamiento y utilizar la menor dosis eficaz.

Sobredosis: El riesgo de aparición de efectos tóxicos es bajo. Voluntarios sanos toleraron bien la inhalación de 2.880 mcg en dosis única. No es necesario aplicar ningún tratamiento específico.

En tratamientos crónicos, no se puede descartar que dosis superiores a la recomendada provoquen cierto grado de insuficiencia suprarrenal.

EFICACIA CLÍNICA

Se seleccionaron para el análisis aquellos estudios que comparaban la ciclesonida con un corticoide inhalado en pacientes con asma > 12 años.

Del total de 11 ensayos clínicos controlados (ECA) se descartaron 3 por presentar una calidad metodológica deficiente (escala de Jadad < 3).

Todos los estudios fueron de no inferioridad a excepción de un ECA de superioridad². Los valores límites de no inferioridad, en la mayoría de los estudios, fueron -0,200 L para el FEV₁ y el FVC₁ y -25 l/min para el PEF. La duración de los estudios fue de 12 semanas. Las variables principales fueron el cambio en los valores espirométricos, en el registro diario del PEF y/o el control sintomático del asma. Se excluyeron aquellos estudios con variables principales distintas a las anteriores. Las exacerbaciones se registraron sólo en 5 estudios²⁻⁶, aunque con gran variabilidad en la definición de criterios (requerimiento de corticoides orales, incremento de la dosis del corticoide inhalado, incremento de la dosis de salbutamol, adición de otra medicación distinta a la de rescate).

En la mayoría de los estudios los pacientes presentaron asma leve-moderada. La edad media de los participantes fue entre 29-46 años excepto en el de Vermeulen et al⁶ que fue de 14 años.

La ciclesonida se comparó con budesonida en 5 ECA^{3,4,6-8} (siendo en 4 de ellos^{4,6-8} la dosis de ciclesonida superior a la recomendada en la ficha técnica), y en 3 ECA^{2,5,9} con fluticasona.

La proporción de dosis entre la ciclesonida y la budesonida fue de 1:1^{4,7} y de 1:2^{3,6}. En el estudio de Hansel et al⁸ hubo 2 ramas de tratamiento con ciclesonida y la proporción fue de 1:4 y 1:1.

En los estudios frente a fluticasona^{2,5,9} la proporción fue de 1:1 y en el estudio de Magnussen et al⁵ hubo otra rama de tratamiento con ciclesonida en proporción 1:2. En uno de los estudios la ciclesonida se administró a dosis variables y la fluticasona a dosis fija².

Ciclesonida vs budesonida

1. Cambio en las variables espirométricas (FEV₁, FVC, PEF) y del registro diario del PEF

Los valores espirométricos obtenidos en 4 de los ECA^{3,4,6,8} indican la no inferioridad de ciclesonida frente a budesonida.

Los resultados del estudio de Ukena et al⁷, muestran superioridad de la ciclesonida en los valores espirométricos: diferencia 0,095L (IC 95% 0,016-0,0174) para FEV₁ y diferencia 0,10L (IC 95% 0,01-0,20) para FVC, aunque ciclesonida no fue inferior a budesonida en el registro diario del PEF.

2. Control de los síntomas y mediación de rescate.

No se observaron diferencias significativas en el control de los síntomas y en la medicación de rescate excepto en el estudio de Boulet et al⁴, en que el porcentaje de días libres de síntomas fue de 43,6% para la ciclesonida y de 25,8% para la budesonida. También hubo una reducción significativa en la mediación de rescate a favor de la ciclesonida pero no en el porcentaje de días sin medicación de rescate (57,5% vs 53,6%).

3. Exacerbaciones

Sólo en 3 estudios^{3,4,6} se registraron las exacerbaciones. No se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Ciclesonida vs fluticasona:

1. Cambio en las variables espirométricas (FEV₁, FVC, PEF) y del registro diario del PEF

En el único estudio de superioridad² no se detectaron diferencias significativas en ninguna de las variables espirométricas ni en el registro diario del PEF (diferencia ciclesonida vs fluticasona: FEV₁ - 0,018 L; FVC 0,047L; PEF_{espirometría} 1,51 L/min; PEF_{registro diario} -6,96 L/min).

Los valores espirométricos obtenidos en 2 de los ECA^{5,9} indican la no inferioridad de ciclesonida frente a fluticasona.

2. Control de los síntomas y mediación de rescate.

En el estudio de superioridad de Knox et al² la variable principal fue el control del asma (días sin síntomas y sin medicación de rescate) no observándose diferencias significativas entre ciclesonida y fluticasona (97% vs 98%).

Tampoco se observaron diferencias significativas en los otros ECA en el control de los síntomas y en la medicación de rescate entre ambos tratamientos.

3. Exacerbaciones

Solo en 2 estudios^{2,5} se registró esta variable. El número de exacerbaciones fue pequeño (1-2) no observándose diferencias significativas entre ambos tratamientos.

SEGURIDAD

► Reacciones adversas:

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100): mal sabor de boca, reacciones en el lugar de la administración (ardor, inflamación, irritación), sequedad en el sitio de la administración, ronquera, tos, broncoespasmo paradójico, exantema, eczema.

Riesgo de efectos sistémicos a elevadas dosis y periodos prolongados: síndrome de Cushing, hipercortisolismo, insuficiencia suprarrenal, retraso en el crecimiento de los niños y adolescentes, descenso de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

► Contraindicaciones¹

Pacientes con hipersensibilidad a la ciclesonida o a alguno de sus excipientes.

► Advertencias y precauciones¹

Advertencias:

- No utilizar en broncoespasmo grave o episodios agudos en los que se requieran medidas intensivas.
- No utilizar como medicación de rescate.
- Ajustar la dosis a la mínima eficaz ya que a elevadas dosis y durante periodos prolongados puede producir efectos sistémicos como los descritos anteriormente.

Precauciones:

- Tuberculosis pulmonar activa o latente.
- Infecciones fúngicas, víricas o bacterianas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Riesgo de insuficiencia suprarrenal tras el cambio de corticoides orales a ciclesonida inhalada. En estos casos se recomienda reducir con precaución la dosis de corticoides sistémicos.
- Riesgo de insuficiencia suprarrenal en situaciones de estrés.
- Broncoespasmo paradójico.

► Interacciones¹

Evitar la administración concomitante 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 corticosteroides.

► Utilización en grupos especiales¹

Menores de 12 años, embarazo, lactancia: no se recomienda su uso por datos insuficientes de eficacia y/o seguridad.

Ancianos: la edad no influye en la exposición sistémica al metabolito activo.

Insuficiencia hepática: puede afectar a la eliminación del metabolito activo.

Insuficiencia renal: no se han realizado estudios debido a la escasa excreción renal del metabolito activo.

► Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas¹

Su efecto es nulo o insignificante.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: beclometasona, budesonida.

Eficacia: SIMILAR.

La ciclesonida sólo se ha comparado frente a budesonida y fluticasona. No se ha publicado ningún estudio frente a beclometasona.

En relación a las variables espirométricas (FEV₁, FVC, PEF) y el registro diario del PEF la ciclesonida fue no inferior a la budesonida en 4 de los 5 estudios analizados y sólo en uno de ellos, en el que la budesonida se infradosificó, la ciclesonida fue superior, aunque la diferencia observada en la mejora de estas variables no puede considerarse clínicamente relevante.

La ciclesonida también fue no inferior a la fluticasona en las variables espirométricas anteriores. En el único estudio de superioridad tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas frente a ella.

El resto de variables analizadas (control de los síntomas y exacerbaciones) no mostraron diferencias entre la ciclesonida y la budesonida o la fluticasona excepto en un estudio, en que la ciclesonida fue superior a la budesonida en el control de los síntomas pero la budesonida se infradosificó.

Seguridad: INFERIOR.

No hubo diferencias en el riesgo de efectos adversos entre la ciclesonida y la budesonida o la fluticasona¹⁰. La ciclesonida presenta una frecuencia y un perfil de efectos adversos similar a los otros 2 corticoides inhalados.

Aunque el laboratorio solicitante de la comercialización aportó en el momento de la autorización de la comercialización datos de un estudio de 12 semanas en pacientes con asma grave tratados con 640 mcg/día en el que hubo una reducción de las exacerbaciones pero no una mejora de la función pulmonar y una mayor frecuencia de efectos adversos, la EMA consideró que no se disponía de evidencia suficiente sobre la utilización de la ciclesonida a dosis altas en pacientes con asma grave. Por ello, instó al solicitante a que se comprometiera a la realización de estudios a largo plazo, con un diseño apropiado, para poder conocer la eficacia y seguridad de la ciclesonida a dosis de 320 mcg/día y 640 mcg/día en pacientes con asma grave¹¹.

Pauta: SUPERIOR. La ciclesonida se administra 1 vez al día a diferencia de la mayoría de los corticoides inhalados que se administran como mínimo 2 veces al día.

Coste: SUPERIOR.

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste mensual (€)
Ciclesonida	Alvesco® 160 mcg/inhalación solución para inhalación en envase a presión, 60 inhalaciones	32,78	160 mcg 1 vez al día	16,4
Budesonida	Budesonida Aldo Union 200mcg 200 dosis 10ml	15,42	200 mcg 2 veces al día	6,1
Beclometasona	Beclo-asma 0,25mg/dosis 200 dosis aerosol	26,07	250 mcg 2 veces al día	4,6

Fuente: Nomenclátor Digitalis. Instituto de Gestión Sanitaria. Febrero 2011.

Dosis equipotentes¹²:

	Dosis baja (mcg/día)	Dosis media (mcg/día)	Dosis alta (mcg/día)
Beclometasona	200-500	>500-1000	>1000-2000
Budesonida	200-400	>400-800	>800-1600
Fluticasona	100-250	>250-500	>500-1000
Ciclesonida	80-160	>160-320	>320-1280

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los corticoides inhalados son los fármacos de elección en el asma persistente por su eficacia tanto en la reducción de los síntomas como en la mejora de la función pulmonar y la reducción de las exacerbaciones.

Dosis bajas de corticoides, equivalentes a 400 mcg de budesonida, son eficaces en la mayoría de los pacientes pero algunos pueden beneficiarse de dosis más altas, especialmente los pacientes con asma grave¹². Mientras que con beclometasona, budesonida y fluticasona, existe una extensa evidencia sobre su eficacia y seguridad, los estudios con ciclesonida disponibles hasta el momento, no indican superioridad en términos de resultados clínicos relevantes como exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida y seguridad a largo plazo (>12 semanas) de ésta en relación a los otros corticoides inhalados.

No se dispone de estudios a largo plazo comparando ciclesonida con otros corticoides inhalados en pacientes con asma grave y a dosis altas.

Hay que tener en cuenta que el asma es una enfermedad dinámica y, actualmente, ciclesonida sólo se encuentra comercializada en presentación de 160 mcg, por lo que los ajustes individuales de dosificación con el corticoide inhalado que requieren los pacientes asmáticos, no podrían realizarse de forma adecuada. Por todo ello, y a pesar de que la ciclesonida se administra una vez al día, lo cual no se traduce necesariamente en un aumento en la adherencia, respecto a los otros corticoides inhalados, la ciclesonida no puede considerarse como fármaco de elección en el tratamiento del asma.

CONCLUSIONES

- La ciclesonida es un glucocorticoide indicado en el tratamiento del control del asma persistente en adultos y adolescentes (>12 años).
- La ciclesonida sólo se ha comparado frente a budesonida y fluticasona, y los estudios disponibles hasta el momento (a corto plazo y en asma leve-moderada), no muestran superioridad en términos de resultados clínicos relevantes como exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida y seguridad a largo plazo en relación a los otros corticoides inhalados.
- La teórica ventaja de su administración única diaria queda limitada por la imposibilidad de realizar ajustes individuales de la dosificación, ya que sólo se encuentra comercializada en presentación de 160 mcg.
- Teniendo en cuenta su eficacia similar a otros corticoides inhalados en asma leve-moderada, y que se desconoce su eficacia y seguridad comparada con a otros corticoides inhalados en asma grave y a dosis altas, no parece adecuado utilizar la ciclesonida cuando se dispone de otros corticoides inhalados con una relación beneficio/riesgo más favorable.

FRASE RESUMEN: “Ciclesonida presenta una eficacia similar a otros corticoides inhalados en pacientes con asma leve-moderada, pero se desconoce su eficacia y seguridad comparada con otros corticoides inhalados en asma grave y a dosis altas”.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”.



La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autónomo de Farmacovigilancia.

COMITÉ DE REDACCIÓN

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I; Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III; Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III; M^a José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro; Cristina Carcas, Farmacéutica AP, Sector Huesca; Gonzalo Casañal, Médico EAP, Sector Calatayud; M^a Concepción Celaya, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II; Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel; Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro; María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca; Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna, Hospital Clínico Lozano Blesa; Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz; Florencio García, Director Continuidad Asistencial Salud; Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna, Hospital Miguel Servet; Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I; M^a Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III; M^a Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II; Nadeia Sainz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Alvesco[®]. Laboratorio Nycomed GmbH . Fecha última revisión: Abril 2009.
2. Knox A, Langan J, Martinot JB, Gruss C, Häfner D. Comparison of a step-down dose of once-daily ciclesonide with a continued dose of twice-daily fluticasone propionate in maintaining control of asthma. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 2387-94.
3. 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; 27:1752-63.
4. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, Timar M, Knight A, Engelstätter R, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med.* 2006; 100: 785-94.
5. Magnussen H, Hofman J, Staneta P, Lawo JP, Hellwig M, Engelstätter R. Similar efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in patients with persistent asthma. *J Asthma.* 2007; 44: 555-63.
6. Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstätter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med.* 2007; 101: 2182-91.
7. Ukena D, Biberger C, Steinijans V, von Behren V, Malek R, Weber HH, et al. Linnhoff A. Ciclesonide is more effective than budesonide in the treatment of persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20: 562-70.
8. Hansel TT, Benezet O, Kafé H, Ponitz HH, Cheung D, Engelstätter R, et al. A multinational, 12-week, randomized study comparing the efficacy and tolerability of ciclesonide and budesonide in patients with asthma. *Clin Ther.* 2006; 28: 906-20.
9. Buhl R, Vinkler I, Magyar P, Györi Z, Rybacki C, Middle MV, et al, Engelstätter R. Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006; 19: 404-12.
10. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonida versus placebo para el asma crónica en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
11. European Medicines Agency (EMA). Comité de Medicamentos de uso humano (CHMP). Dictamen emitido tras una remisión efectuada de conformidad con el apartado 4 del artículo 29 para Alvesco y los nombres asociados. EMEA/CHMP/151554/2008.
12. Ginasthma.com [sede web]. [Actualizada diciembre 2009; Acceso julio 2010]. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>

Anexo 2. Tabla de Síntesis de la evidencia

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 2</p> <p>Knox et al. Curr Med Res Opin. 2007; 23: 2387-94.</p> <p>Financiado por ALTANA Pharma AG</p>	<p>Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego</p> <p>Estudio de superioridad</p> <p>Duración :12 semanas</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la ciclesonida (dosis variable) frente a la fluticasona (dosis fija) en pacientes con asma controlada.</p>	<p>111 pacientes aleatorizados</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Pacientes 17-75 años con asma de al menos 6 meses según ATS y buen estado de salud; FEV1\geq90%; asma controlada en los 3 meses previos con fluticasona 250 mcg/2 veces al día o equivalente y con beta₂-agonistas de acción corta como medicación de rescate.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> EPOC; infección vías respiratorias bajas; otras enfermedades pulmonares relevantes; más 1 visita a urgencias o hospitalización por exacerbación en el último año; anormalidades analíticas relevantes; tratamiento con beta 2 agonistas de acción prolongada orales o inhalados, xantinas, corticoides sistémicos en los 3 meses previos al inicio del estudio; embarazo; lactancia; fumadores o ex fumadores \geq10 paquetes año.</p> <p><u>Características basales:</u> Edad media:</p>	<p>Ciclesonida MDI 160 mcg pulsador (200 mcg válvula) /día tarde</p> <p>Dosis seleccionada por aproximación escalonada al 50% de dosis de tratamiento de acuerdo con directrices GINA N=58</p> <p>Fluticasona MDI 250 mcg/ 2 veces día válvula</p> <p>Dosis fija N=53</p>	<p>Variable principal:</p> <p>Días con control del asma (días sin síntomas y sin medicación de rescate)</p> <p>Días sin síntomas</p> <p>Días sin medicación de rescate</p> <p>Despertares nocturnos</p> <p>Variables secundarias:</p> <p>FEV1</p> <p>FVC</p> <p>PEF</p>	<p>Eficacia: Según ITT:</p> <p>Días con control del asma: - C 97% - F 98% N.S.</p> <p>Días sin síntomas - C y F : 98% N.S.</p> <p>Días sin medicación de rescate - C y F : 100% N.S.</p> <p>Despertares nocturnos - C y F : 100% N.S.</p> <p>FEV1 - C vs F: -0,018 L (95% IC - 0,128, 0,092; p=0,7465)</p> <p>FVC - C vs F: 0,047 L (95% IC - 0,177, 0,271; p=0,6774)</p> <p>PEF espirometría - C vs F: 1,51 L/min (95% IC - 24,54, 27,56; p=0,9085)</p> <p>PEF diario mañana - C vs F: -6,96 L/min (95% IC -</p>	<p>Aleatorización:1</p> <p>Doble ciego:1</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorización adecuada:0</p> <p>Enmascaramiento:0</p> <p>Total : 3 puntos</p> <p>Comentario: Resultados similares en el análisis por protocolo.</p>

		<p>- C: 43 años - F: 46 años % mujeres: - C: 48,3 % - F: 56,6 % Duración asma: - C: 12,2 años - F: 10,2 años Media FEV1: 100% .</p> <p>Previamente al inicio del estudio (2 semanas) los pacientes reciben fluticasona a dosis de 500 mcg/día hasta el control del asma.</p>			<p>26,97, 13,06; p=0,4922) Exacerbaciones: - C: 2 pacientes - F : 1 pacientes N.S.</p> <p>Seguridad: - C: 42 EA en 31 pacientes - F: 49 EA en 19 pacientes</p>	<table border="1" data-bbox="1514 405 1944 782"> <thead> <tr> <th>EA >2% pacientes</th> <th>C (%)</th> <th>F (%)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bronquitis</td> <td>2(3.4)</td> <td>1(1.9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>I. vías respir bajas</td> <td>2(3.4)</td> <td>0(0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nasofaringitis</td> <td>2(3.4)</td> <td>3(5.7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rinitis</td> <td>0(0)</td> <td>2(3.8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sinusitis</td> <td>1(1.7)</td> <td>2(3.8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Traqueítis</td> <td>2(3.4)</td> <td>1(1.9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>I. vías respir altas</td> <td>2(3.4)</td> <td>5(9.4)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Agudización asma</td> <td>4(6.9)</td> <td>3(5.7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Faringitis</td> <td>2(3.4)</td> <td>2(3.8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Incremento CPK</td> <td>0(0)</td> <td>2(3.8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dispepsia</td> <td>2(3.4)</td> <td>0(0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vómitos</td> <td>0(0)</td> <td>2(3.8)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	EA >2% pacientes	C (%)	F (%)		Bronquitis	2(3.4)	1(1.9)		I. vías respir bajas	2(3.4)	0(0)		Nasofaringitis	2(3.4)	3(5.7)		Rinitis	0(0)	2(3.8)		Sinusitis	1(1.7)	2(3.8)		Traqueítis	2(3.4)	1(1.9)		I. vías respir altas	2(3.4)	5(9.4)		Agudización asma	4(6.9)	3(5.7)		Faringitis	2(3.4)	2(3.8)		Incremento CPK	0(0)	2(3.8)		Dispepsia	2(3.4)	0(0)		Vómitos	0(0)	2(3.8)	
EA >2% pacientes	C (%)	F (%)																																																								
Bronquitis	2(3.4)	1(1.9)																																																								
I. vías respir bajas	2(3.4)	0(0)																																																								
Nasofaringitis	2(3.4)	3(5.7)																																																								
Rinitis	0(0)	2(3.8)																																																								
Sinusitis	1(1.7)	2(3.8)																																																								
Traqueítis	2(3.4)	1(1.9)																																																								
I. vías respir altas	2(3.4)	5(9.4)																																																								
Agudización asma	4(6.9)	3(5.7)																																																								
Faringitis	2(3.4)	2(3.8)																																																								
Incremento CPK	0(0)	2(3.8)																																																								
Dispepsia	2(3.4)	0(0)																																																								
Vómitos	0(0)	2(3.8)																																																								

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Ref. 3 Niphadkar P et al. Clin Ther. 2005;27:1752-63 Financiado por ALTANA Pharma AG	Ensayo clínico, multicéntrico (11 centros de India), aleatorizado, doble-ciego solo en el grupo de ciclesonida. Estudio de no inferioridad Duración :12 semanas Objetivo: evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la ciclesonida frente a la budesonida en pacientes con asma estable	405 pacientes aleatorizados <u>Criterios de inclusión:</u> Pacientes entre 18-69 años con asma persistente de al menos 6 meses, con dosis constante de CI (beclometasona dosis superior a 500 mcg/día, fluticasona 200-250 mcg/día, budesonida 400 mcg/día o equivalente) 4 semanas antes del estado basal; FEV1 \geq 70%; asma estable; buen estado de salud. <u>Criterios de exclusión:</u> En tratamiento con corticoides sistémicos; exacerbación u hospitalización por asma 4 semanas antes del periodo basal; EPOC; problemas de salud que contraindiquen el uso de CI; tabaquismo \geq 10 paquetes año; embarazo o lactancia; anomalías analíticas relevantes. <u>Características basales:</u> Edad media entre 29 – 32 años; mayoritariamente con asma leve. Durante el periodo basal los pacientes estuvieron en tratamiento con budesonida 200 mcg/2 veces día y salbutamol	Ciclesonida 160 mcg pulsador (200 mcg válvula) /día mañana N=139 Ciclesonida 160 mcg pulsador (200 mcg válvula) /día tarde N=131 Budesonida 200 mcg/2 veces día N=133	<u>Variable principal:</u> FEV1 Valor límite : -0,200 L <u>Variables secundarias:</u> FVC Valor límite : -0,200 L PEF Valor límite: -25L/min	Eficacia: Según ITT: FEV1 C mañana vs B -0,036 L 95% IC -0,120, 0,045; p=0,383 C tarde vs B 0,022 L 95% IC -0,061, 0,105; p=0,589 FVC C mañana vs B: 0,005 L 95% IC -0,084, 0,094; p=0,905 C tarde vs B: 0,022 L 95% IC -0,088, 0,092; p=0,970 PEF mañana C mañana vs B: -4,4 L/min 95% IC -16,4, 7,5; p=0,464 PEF tarde C mañana vs B: -1,1 L/min 95% IC -12,4, 10,3; p=0,855 PEF mañana C tarde vs B: 9,3 L/min 95% IC -2,8, 21,5; p=0,131 PEF tarde C tarde vs B: 4 L/min 95% IC -7,5, 15,5; p=0,490	Aleatorización:1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada:1 Enmascaramiento :0 Total : 3 puntos Comentario: Resultados similares en el análisis por protocolo.

		como medicación de rescate. Se permitió el uso de otro antiasmático.		<p>Síntomas</p> <p>Medicación de rescate</p> <p>Exacerbaciones (corticoides orales o doblar la dosis del CI o salbutamol)</p> <p>Seguridad</p>	<p>No diferencias significativas entre los 3 tratamientos en todas las variables analizadas relacionadas con la sintomatología y la medicación de rescate.</p> <p>Exacerbaciones : C mañana: 7(5%) C tarde: 1(1%) B: 2(2%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EA</th> <th>C mañana (%)</th> <th>C tarde (%)</th> <th>B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Al menos 1 EA</td> <td>24 (17.1)</td> <td>32 (24.4)</td> <td>28 (21.1)</td> </tr> <tr> <td>Agudización asma</td> <td>13(9.3)</td> <td>13(9.9)</td> <td>14(10.5)</td> </tr> <tr> <td>l. vias respir. altas</td> <td>3(2.1)</td> <td>4(3.1)</td> <td>5(3.8)</td> </tr> <tr> <td>Rinitis</td> <td>2(1.4)</td> <td>1(0.8)</td> <td>4(3.0)</td> </tr> </tbody> </table>	EA	C mañana (%)	C tarde (%)	B (%)	Al menos 1 EA	24 (17.1)	32 (24.4)	28 (21.1)	Agudización asma	13(9.3)	13(9.9)	14(10.5)	l. vias respir. altas	3(2.1)	4(3.1)	5(3.8)	Rinitis	2(1.4)	1(0.8)	4(3.0)	
EA	C mañana (%)	C tarde (%)	B (%)																							
Al menos 1 EA	24 (17.1)	32 (24.4)	28 (21.1)																							
Agudización asma	13(9.3)	13(9.9)	14(10.5)																							
l. vias respir. altas	3(2.1)	4(3.1)	5(3.8)																							
Rinitis	2(1.4)	1(0.8)	4(3.0)																							

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 4</p> <p>Boulet LP et al. Respir Med. 2006; 100: 785-94.</p> <p>Financiado por ALTANA Pharma AG</p>	<p>Ensayo clínico, multicéntrico,, aleatorizado, doble-ciego</p> <p>Estudio de no inferioridad</p> <p>Duración :12 semanas</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de la ciclesonida frente a la budesonida</p>	<p>359 pacientes aleatorizados</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Pacientes entre 12-75 años con asma persistente de al menos 6 meses según ATS; FEV₁ 65-95%; en tratamiento con CI budesonida 320-640 mcg o equivalente y beta₂ de acción prolongada, antileucotrienos o equivalentes.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> Enfermedades graves, problemas de salud que contraindiquen el uso de CI; anomalías analíticas relevantes; exacerbación o infección vías respiratorias bajas u hospitalización por asma 4 semanas antes del periodo basal; en tratamiento con corticoides sistémicos 4 semanas o corticoides depot 6 semanas antes del periodo basal o más de 3 veces en los últimos 6 meses; EPOC o otras enfermedades pulmonares; tabaquismo > 10 cigarrillos /día o > 2 pipas /día); sospecha de no adherencia; drogas de abuso; embarazo</p> <p><u>Características basales:</u> Edad media: - C: 39 años - B: 42 años</p>	<p>Ciclesonida 320 mcg pulsador (400 mcg válvula) /día N=179</p> <p>Budesonida 320 mcg/ día pulsador (400 mcg válvula) N=180</p>	<p>Variable principal:</p> <p>FEV₁ Valor límite : -0,200 L</p> <p>Variables secundarias:</p> <p>FVC Valor límite : -0,200 L</p> <p>PEF Valor límite: -25L/min</p> <p>Días libres de síntomas</p> <p>Medicación de rescate</p> <p>Exacerbaciones (incremento de los síntomas y disminución de la función pulmonar</p>	<p>Eficacia: Según ITT:</p> <p>FEV₁ C vs. B: 0,05 L (95% IC -0,007, 0,111; p=0,087)</p> <p>FVC C vs. B: 0,08 L (95% IC 0,02, 0,147; p=0,011)</p> <p>PEF ^{mañana} C vs. B: 6 L/min (95% IC -2, 15; p=0,141)</p> <p>PEF ^{tarde} C vs. B: 2 L/min (95% IC -6, 10; p=0,591)</p> <p>C: 43,6% B: 25,8% (p=0,018)</p> <p>Reducción en el grupo de C ; sin diferencias en el grupo B (p=0,026) No diferencias significativas en días sin medicación de rescate (57,5% vs 53,6%)</p> <p>Exacerbaciones: B: 37(21%) C: 29(16%) N.S.</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 0 Aleatorización adecuada:1 Enmascaramiento :0</p> <p>Total : 3 puntos</p> <p>Comentarios: Las dosis utilizadas no son equipolentes. La dosis de budesonida debería ser de 800 mcg/día.</p> <p>Resultados similares en el análisis por protocolo.</p>

		<p>El estudio incluye 3 periodos : 2 semanas periodo basal, 2-4 semanas pretratamiento dependiendo de la respuesta a la budesonida administrada en las 2 semanas anteriores y el periodo de tratamiento (12 semanas).</p>		<p>con requerimiento de corticoides orales)</p> <p>Seguridad</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EA</th> <th>C (%)</th> <th>B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>total</td> <td>75(42)</td> <td>93(52)</td> </tr> <tr> <td>I. Respir.altas</td> <td>22(12)</td> <td>34(19)</td> </tr> <tr> <td>Asma</td> <td>16(9)</td> <td>21(12)</td> </tr> <tr> <td>Bronquitis</td> <td>6(3)</td> <td>6(3)</td> </tr> <tr> <td>Dolor cuello</td> <td>3(2)</td> <td>2(1)</td> </tr> <tr> <td>Faringitis</td> <td>6(3)</td> <td>5(3)</td> </tr> <tr> <td>Sinusitis</td> <td>3(2)</td> <td>3(2)</td> </tr> <tr> <td>Rinitis</td> <td>4(2)</td> <td>6(3)</td> </tr> <tr> <td>Alteración voz</td> <td>3(2)</td> <td>2(1)</td> </tr> <tr> <td>Síndrome gripal</td> <td>7(4)</td> <td>12(7)</td> </tr> </tbody> </table>	EA	C (%)	B (%)	total	75(42)	93(52)	I. Respir.altas	22(12)	34(19)	Asma	16(9)	21(12)	Bronquitis	6(3)	6(3)	Dolor cuello	3(2)	2(1)	Faringitis	6(3)	5(3)	Sinusitis	3(2)	3(2)	Rinitis	4(2)	6(3)	Alteración voz	3(2)	2(1)	Síndrome gripal	7(4)	12(7)	
EA	C (%)	B (%)																																					
total	75(42)	93(52)																																					
I. Respir.altas	22(12)	34(19)																																					
Asma	16(9)	21(12)																																					
Bronquitis	6(3)	6(3)																																					
Dolor cuello	3(2)	2(1)																																					
Faringitis	6(3)	5(3)																																					
Sinusitis	3(2)	3(2)																																					
Rinitis	4(2)	6(3)																																					
Alteración voz	3(2)	2(1)																																					
Síndrome gripal	7(4)	12(7)																																					

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 5</p> <p>Magnussen H et al.</p> <p>J Asthma. 2007; 44:555-63.</p> <p>Financiado por ALTANA Pharma AG</p>	<p>Ensayo clínico, multicéntrico,, aleatorizado, doble-ciego</p> <p>Estudio de no inferioridad</p> <p>Duración :12 semanas</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia y tolerabilidad de la ciclesonida frente a la fluticasona en pacientes con asma persistente</p>	<p>808 pacientes aleatorizados</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Pacientes ≥ 12 años con asma persistente de al menos 6 meses según ATS; FEV₁ 61-90 % en tto solo con medicación de rescate; FEV₁ 81-105 % en tratamiento con CI (dosis máxima 250 mcg fluticasona válvula o equivalente); FEV₁ 61-105 % en tratamiento con antiasmáticos no CI.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> Enfermedades graves, problemas de salud que contraindiquen el uso de CI; EPOC; tabaquismo > 10 paquetes /año; tratamiento con beta 2 de acción prolongada asociados a CI o corticoides sistémicos 4 semanas antes del periodo basal o más de 3 veces en los últimos 6 meses; embarazo; lactancia; contracepción no segura.</p> <p><u>Características basales:</u> <u>Edad media:</u> C₈₀: 29 años C₁₆₀: 32 años F: 33 años <u>Media FEV₁:</u> C₈₀: 78,6% C₁₆₀: 78,3% F: 79%</p>	<p>Ciclesonida MDI 80 mcg pulsador (100 mcg válvula) /día tarde N=278</p> <p>Ciclesonida MDI 160 mcg pulsador (200 mcg válvula) /día tarde N=271</p> <p>Fluticasona MDI 88 mcg/ 2 veces día pulsador (100 mcg válvula) N=259</p>	<p>Variable principal:</p> <p>FEV₁ Valor límite : -0,200 L</p> <p>Síntomas nocturnos (escala 5 puntos) Valor límite : 0,15</p> <p>Variables secundarias:</p> <p>FVC</p> <p>PEF</p>	<p>Eficacia: Según ITT:</p> <p>FEV₁ C 80 vs. F: -0,025 L (95% IC - 0,106, 0,056)</p> <p>FEV₁ C 160 vs. F: -0,059 L (95% IC - 0,141, 0,022)</p> <p>Síntomas nocturnos: - C 80 vs. F: 0,000 (95% IC - 0,07, 0,05; p=0,443) - C 160 vs. F : 0,000 (95% IC - 0,05, 0,10; p=0,559)</p> <p>FVC - C 80 vs. F: 0,063 L (95% IC - 0,038, 0,164)</p> <p>FVC - C 160 vs. F: 0,041 L (95% IC - 0,060, 0,143)</p> <p>PEF_{espirometría} - C 80 vs F: -1,4 L/min (95% IC - 15,3, 12,5)</p> <p>PEF_{espirometría} - C 160 vs. F: -1,3 L/min (95% IC -15,3, 12,6)</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorización adecuada: Enmascaramiento :</p> <p>Total : 3 puntos</p> <p>Comentario: Resultados similares en el análisis por protocolo.</p>

				<p>Síntomas</p> <p>Medicación de rescate</p> <p>Exacerbaciones que requieren uso de corticoides orales</p> <p>Seguridad</p>	<p>No se observan diferencias significativas entre ambos tratamientos en la mejora de los síntomas y la medicación de rescate.</p> <p>Ciclesonida : 2 pacientes Fluticasona 1 paciente</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EA ≥ 2%</th> <th>C80 (%)</th> <th>C 160 (%)</th> <th>F (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total</td> <td>70(25.2)</td> <td>66(24.4)</td> <td>71(27.4)</td> </tr> <tr> <td>Agudización asma</td> <td>7(2.5)</td> <td>5(1.9)</td> <td>8(3.1)</td> </tr> <tr> <td>Bronquitis</td> <td>6(2.2)</td> <td>1(0.4)</td> <td>2(0.8)</td> </tr> <tr> <td>Nasofaringitis</td> <td>6(2.2)</td> <td>8(3.0)</td> <td>15(5.8)</td> </tr> <tr> <td>Faringitis</td> <td>7(2.5)</td> <td>5(1.9)</td> <td>3(1.2)</td> </tr> <tr> <td>Rinitis</td> <td>6(2.2)</td> <td>5(1.9)</td> <td>6(2.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>La candidiasis oral, faríngea y la infección oral fúngica fueron inferiores al 1% y similar para los 3 tratamientos.</p>	EA ≥ 2%	C80 (%)	C 160 (%)	F (%)	Total	70(25.2)	66(24.4)	71(27.4)	Agudización asma	7(2.5)	5(1.9)	8(3.1)	Bronquitis	6(2.2)	1(0.4)	2(0.8)	Nasofaringitis	6(2.2)	8(3.0)	15(5.8)	Faringitis	7(2.5)	5(1.9)	3(1.2)	Rinitis	6(2.2)	5(1.9)	6(2.3)	
EA ≥ 2%	C80 (%)	C 160 (%)	F (%)																															
Total	70(25.2)	66(24.4)	71(27.4)																															
Agudización asma	7(2.5)	5(1.9)	8(3.1)																															
Bronquitis	6(2.2)	1(0.4)	2(0.8)																															
Nasofaringitis	6(2.2)	8(3.0)	15(5.8)																															
Faringitis	7(2.5)	5(1.9)	3(1.2)																															
Rinitis	6(2.2)	5(1.9)	6(2.3)																															

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 6</p> <p>Vermeulen JH et al. Respir Med. 2007; 101: 2182-91.</p> <p>Financiado por ALTANA Pharma AG</p>	<p>Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego</p> <p>Estudio de no inferioridad</p> <p>Duración :12 semanas</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de la ciclesonida frente a la budesonida en pacientes adolescentes con asma grave</p>	<p>403 pacientes aleatorizados</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Pacientes 12-17 años con asma de al menos 6 meses según GINA 2003 y buen estado de salud; FEV₁ >50% <80% con mal control del asma con budesonida >400 mcg / día a ≤ 800 mcg/día o equivalente ≥4 semanas; FEV₁ >60% <85% con mal control del asma con budesonida >400 mcg ≤ 800mcg / día o equivalente ≥4 semanas; FEV₁ >50% <80% y diferencia postbroncodilatador ≥15%.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> Enfermedades graves; enfermedades pulmonares relevantes; anormalidades de laboratorio relevantes; En tratamiento con corticoides sistémicos 2 meses antes del periodo basal; fumadores ex fumadores ≥10 paquetes año; anticoncepción no segura.</p> <p><u>Características basales:</u> Edad media 14 años Mayor proporción de hombres: C 71% B 61%. Todos los pacientes presentaban</p>	<p>Ciclesonida MDI 320 mcg pulsador (400 mcg válvula) /día tarde N=272</p> <p>Budesonida DPI 800 mcg/ día tarde N=131</p>	<p>Variable principal:</p> <p>FEV₁ Valor límite : -0,150 L</p> <p>Control asma (días sin síntomas y sin medicación de rescate) Valor límite : -8%</p> <p>Variables secundarias:</p> <p>FVC Valor límite : -0,150 L</p> <p>PEF Valor límite: -20L/min</p>	<p>Eficacia: Según ITT:</p> <p>FEV₁ C vs B: -0,031 L 95% IC -0,138, 0,076</p> <p>Control asma C vs. B: -1,4%</p> <p>Días sin síntomas C: 90% B: 88%</p> <p>Días sin medicación de rescate: C: 96% B: 95%</p> <p>FVC C vs. B: -0,040 L 95% IC -0,159, 0,080;</p> <p>PEF_{espirometría} C vs. B: 3 L/min 95% IC -14,4, 20,4</p> <p>PEF_{mañana} C vs. F: 3,1 L/min 95% IC -9,4, 15,5</p> <p>PEF_{tarde} C 160 vs. F: 9,1 L/min 95% IC -3,7, 21,9</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 0 Aleatorización adecuada:1 Enmascaramiento :1</p> <p>Total : 4 puntos</p> <p>Comentario: Resultados similares en el análisis por protocolo.</p>

		<p>asma grave según GINA 2003 y eran no fumadores. En los 2 grupos el 50% presentaban rinitis alérgica. El 30-35% tomaban antihistamínicos y el 18-22% corticoides nasales.</p>		<p>PAQLQ(S) Valor límite: -0,5</p> <p>Exacerbaciones (adicionar otra medicación distinta a medicación de rescate)</p> <p>Seguridad</p>	<p>PAQLQ(S) Mejoras significativas en ambos tratamientos</p> <p>Exacerbaciones: C: 7(2,6%) B: 2(1,5%) N.S.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EA >2% pacientes</th> <th>C%</th> <th>B %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total</td> <td>26.5</td> <td>18.3</td> </tr> <tr> <td>Faringitis</td> <td>5.9</td> <td>3.8</td> </tr> <tr> <td>Agudización asma</td> <td>3.3</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>Nasofaringitis</td> <td>2.6</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>I, vías respir altas</td> <td>2.2</td> <td>2.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>El cortisol en orina disminuye en el grupo de la budesonida con respecto a los valores basales de forma significativa pero no en el grupo de la ciclesonida.</p>	EA >2% pacientes	C%	B %	Total	26.5	18.3	Faringitis	5.9	3.8	Agudización asma	3.3	1.5	Nasofaringitis	2.6	0.8	I, vías respir altas	2.2	2.3	
EA >2% pacientes	C%	B %																						
Total	26.5	18.3																						
Faringitis	5.9	3.8																						
Agudización asma	3.3	1.5																						
Nasofaringitis	2.6	0.8																						
I, vías respir altas	2.2	2.3																						

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 7</p> <p>Ukena et al. Pulm Pharmacol Ther 2007; 20:562-70.</p> <p>Financiado por ALTANA Pharma AG</p>	<p>Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego</p> <p>Estudio de no inferioridad</p> <p>Duración :12 semanas</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de la ciclesonida frente a la budesonida en pacientes con asma persistente moderada</p>	<p>399 pacientes aleatorizados</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Pacientes entre 12-75 años con asma persistente de al menos 6 meses según ATS; en tratamiento estable con CI (≤ 500 mcg/día beclometasona o equivalente i/o cromonas, antileucotrienos, teofilina durante 4 semanas anteriores a la selección de la muestra; pacientes en tratamiento solo con medicación de rescate.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> Exacerbación o infección de vías respiratorias bajas 4 semanas antes de la selección de la muestra; corticoides sistémicos 4 semanas antes de la selección o más de 3 veces en los últimos 6 meses; corticoides parenterales 6 semanas antes de la selección; medicación de rescate distinta a los beta 2 de acción corta; embarazo; fumador; ex fumador (≥ 10 paquetes año); EPOC; hipersensibilidad a los CI</p> <p><u>Características basales:</u> Edad media: - C: 44 años - B: 46 años Asma moderada :</p>	<p>Ciclesonida 320 pulsador (400 mcg válvula) /día N=198</p> <p>Budesonida 400 mcg/ día N=201</p>	<p>Variable principal:</p> <p>FEV₁ Valor límite : -0,200 L</p> <p>Variables secundarias:</p> <p>FVC Valor límite : -0,200 L</p> <p>PEF_{espirometría} Valor límite: -25L/min</p> <p>PEF_{diario} Valor límite: -25L/min</p> <p>Síntomas</p> <p>Medicación de rescate</p>	<p>Eficacia: Según ITT:</p> <p>FEV₁ C vs. B: 0,095 L (95% IC 0,016, 0,174; p=0,019)</p> <p>FVC C vs. B: 0,10 L (95% IC 0,01, 0,20; p=0,034)</p> <p>PEF_{espirometría} C vs. B: 19 L/min (95% IC 3, 34; p=0,019)</p> <p>PEF_{mañana} C vs. B: 11L/min (95% IC -2, 23; p=0,091)</p> <p>PEF_{tarde} C vs. B: 10 L/min (95% IC -3, 22; p=0,126)</p> <p>No se observan diferencias significativas entre ambos tratamientos en la mejora de los síntomas (-0.62 vs. -0.74,p=0,863) y la medicación de rescate (-0.42 vs. 0.57, p=0,687).</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: Enmascaramiento :</p> <p>Total : 3 puntos</p> <p>Comentarios: Las dosis utilizadas no son equipolentes. La dosis de budesonida debería ser de 800 mcg/día.</p> <p>En el subgrupo de ex fumadores la diferencia en el FEV₁ entre ambos tratamientos es superior.</p> <p>Resultados similares en el análisis por protocolo.</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - C 70% - B 61%. <p>CI pretratamiento :</p> <ul style="list-style-type: none"> - C 41% - B 35%. 		<p>Seguridad</p>	<p>Efectos adversos: C: 28% pacientes (73 EA) B: 27% pacientes (71 EA) Infección de vías respiratorias altas, rinitis, bronquitis \geq 3% pacientes. Disnea, alteración de voz, tos, cefalea en el grupo tratado con ciclesonida pero no en el de la budesonida. Candidiasis oral en el grupo tratado con budesonida pero no con ciclesonida.</p> <p>Cortisol en orina de 24 h: no diferencias con el basal ni entre los 2 grupos de tratamiento.</p>	
--	--	--	--	-------------------------	---	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 8</p> <p>Hansel et al. Clin Ther. 2006;28:906-20</p> <p>Financiado por ALTANA Pharma AG</p>	<p>Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego (solo para dosis de ciclesonida)</p> <p>Estudio de no inferioridad de ciclesonida vs budesonida .</p> <p>Estudio de superioridad de ciclesonida 320 mcg vs. ciclesonida 80 mcg.</p> <p>Duración :12 semanas</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia y tolerabilidad de la ciclesonida frente a la budesonida en pacientes con</p>	<p>554 pacientes aleatorizados</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Pacientes 12-75 años con asma leve –moderada de al menos 6 meses según ATS; disnea, sibilancias y tos de severidad variada; fluctuaciones espontáneas en la severidad obstructiva con mejoras substanciales tras tratamiento con corticoides o broncodilatadores.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> contraindicación corticoides; hipersensibilidad ciclesonida y budesonida; exacerbaciones asma; infección vías respiratorias bajas; EPOC u otras enfermedades pulmonares relevantes; >500 mcg budesonida o equivalente 4 semanas antes de la entrada en el estudio; corticoides sistémicos 4 semanas antes de la entrada en el estudio o >3 veces en los últimos 6 meses; embarazo, lactancia o métodos anticonceptivos no eficaces; anormalidades analíticas relevantes.</p> <p><u>Características basales:</u> Edad media 41,3. Asma leve 27,8%, moderada</p>	<p>Ciclesonida MDI 80 mcg pulsador (100 mcg válvula) /día mañana N=182</p> <p>Ciclesonida MDI 320 mcg pulsador (400 mcg válvula) /día mañana N=195</p> <p>Budesonida DPI 200 mcg/ 2 veces día pulsador (160 mcg válvula) N=177</p>	<p>Variable principal:</p> <p>FEV₁ Valor límite : -0,2 L</p> <p>Variables secundarias:</p> <p>PEF Valor límite : -25 L/min</p> <p>Síntomas Medicación de rescate</p> <p>Seguridad</p>	<p>Eficacia: Según ITT:</p> <p>FEV₁ C₈₀ vs. B: -0,088 L 95% IC -0,192, 0,015</p> <p>FEV₁ C₃₂₀ vs. B: -0,099 L 95% IC -0,200, 0,001</p> <p>PEF_{espirometría} C₈₀ vs B: - 9 L/min (95% IC -22, 5)</p> <p>PEF_{espirometría} C₃₂₀ vs B : - 4 L/min (95% IC -17, 10)</p> <p>No se observan diferencias significativas entre tratamientos en la mejora de los síntomas y la medicación de rescate.</p> <p>C₈₀: 67 pacientes (36,8%) C₃₂₀: 80 pacientes (40,8%) B: 60 pacientes (33,9%)</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorización adecuada: 1 Enmascaramiento :</p> <p>Total : 3 puntos</p> <p>Comentario: Resultados similares en el análisis por protocolo.</p>

	asma .	59,1%, severa 13,1%. Fumadores/exfumadores 39,2%. Con corticoides 39,4%. FEV ₁ aprox.72%.			<table border="1"> <thead> <tr> <th>EA ≥3% pacientes</th> <th>n(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I. vías respir altas</td> <td>C₈₀ 21(11,5) C₃₂₀ 10 (5,1) B 14 (7,9)</td> </tr> <tr> <td>Asma</td> <td>C₈₀ 8(4,4) C₃₂₀ 12 (6,1) B 7 (4)</td> </tr> <tr> <td>Bronquitis</td> <td>C₈₀ 7(3,8) C₃₂₀ 12 (6,1) B 7 (4)</td> </tr> <tr> <td>Cefalea</td> <td>C₈₀ 6(3,3) C₃₂₀ 7 (3,6) B 0</td> </tr> <tr> <td>Síndrome gripal</td> <td>C₈₀ 6(3,3) C₃₂₀ 0 B 0</td> </tr> <tr> <td>Rinitis</td> <td>C₈₀ 5(2,7) C₃₂₀ 7 (3,6) B 8 (4,5)</td> </tr> <tr> <td>Tos</td> <td>C₈₀ 0 C₃₂₀ 6(3,1) B 0</td> </tr> </tbody> </table>	EA ≥3% pacientes	n(%)	I. vías respir altas	C ₈₀ 21(11,5) C ₃₂₀ 10 (5,1) B 14 (7,9)	Asma	C ₈₀ 8(4,4) C ₃₂₀ 12 (6,1) B 7 (4)	Bronquitis	C ₈₀ 7(3,8) C ₃₂₀ 12 (6,1) B 7 (4)	Cefalea	C ₈₀ 6(3,3) C ₃₂₀ 7 (3,6) B 0	Síndrome gripal	C ₈₀ 6(3,3) C ₃₂₀ 0 B 0	Rinitis	C ₈₀ 5(2,7) C ₃₂₀ 7 (3,6) B 8 (4,5)	Tos	C ₈₀ 0 C ₃₂₀ 6(3,1) B 0	<p>Cambio en relación al basal del cortisol en orina: diferencia significativa entre C₃₂₀ y B. No diferencias entre C₈₀ y B.</p>
EA ≥3% pacientes	n(%)																					
I. vías respir altas	C ₈₀ 21(11,5) C ₃₂₀ 10 (5,1) B 14 (7,9)																					
Asma	C ₈₀ 8(4,4) C ₃₂₀ 12 (6,1) B 7 (4)																					
Bronquitis	C ₈₀ 7(3,8) C ₃₂₀ 12 (6,1) B 7 (4)																					
Cefalea	C ₈₀ 6(3,3) C ₃₂₀ 7 (3,6) B 0																					
Síndrome gripal	C ₈₀ 6(3,3) C ₃₂₀ 0 B 0																					
Rinitis	C ₈₀ 5(2,7) C ₃₂₀ 7 (3,6) B 8 (4,5)																					
Tos	C ₈₀ 0 C ₃₂₀ 6(3,1) B 0																					

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 9</p> <p>Buhl et al. Pulm Pharmacol Ther 2006; 19:404-12.</p> <p>Financiado por ALTANA Pharma AG</p>	<p>Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego</p> <p>Estudio de no inferioridad</p> <p>Duración 12 semanas.</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia y la seguridad de ciclesonida frente a fluticasona en pacientes con asma.</p>	<p>529 pacientes aleatorizados</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Pacientes entre 12-75 años con asma de al menos 6 meses según ATS; tratamiento durante al menos 4 semanas previas al estado basal con dosis estable superior a 500 mcg/día de beclometasona o equivalente ; FEV1 80-100%.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> tratamiento con corticoides sistémicos 4 semanas previas al estado basal o más de 3 veces en los últimos 6 meses; exacerbación; infección vías respiratorias bajas; hospitalización por asma en las últimas 4 semanas; EPOC; fumador \geq 10 paquetes año.</p> <p><u>Características basales:</u> Edad media C 41 años F 38 años. FEV1 75%. Mayor proporción de mujeres en el grupo de la ciclesonida (61% vs 54%). La mayoría de los pacientes tenían asma leve moderada.</p>	<p>Ciclesonida 160 mcg pulsador (200 mcg válvula) /día tarde N=266</p> <p>Fluticasona 88 mcg (100 mcg válvula) /2 veces día N=263</p>	<p>Variable principal:</p> <p>FEV1 Valor límite : -0,200 L</p> <p>FVC Valor límite : -0,200 L</p> <p>PEF ^{mañana} Valor límite: -25L/min</p> <p>Variabales secundarias:</p> <p>FEF _{25%-75%} PEF _{tarde}</p> <p>Síntomas Medicación de rescate</p>	<p>FEV1 C vs F: -0,010 L 95% IC -0,085, 0,066; p=0,801</p> <p>FVC C vs. F: 0,031L 95% IC -0,053, 0,115; p=0,468</p> <p>PEF ^{mañana} C vs. F -3 L/min 95% IC -13, 7; p=0,582</p> <p>FEF _{25%-75%} - C 0,519 L/s - F 0,601 L/s p=0,264</p> <p>No se observan diferencias significativas entre ambos tratamientos en la mejora de los síntomas y la medicación de rescate.</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorización adecuada: Enmascaramiento : Total : 3 puntos</p> <p>Comentario: Resultados similares en el análisis por protocolo.</p>

				Seguridad	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EA > 3%</th> <th>C (%)</th> <th>F (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Al menos 1 EA</td> <td>97(36)</td> <td>89(34)</td> </tr> <tr> <td>I. vias respir. altas</td> <td>20(8)</td> <td>21(8)</td> </tr> <tr> <td>Faringitis</td> <td>11(4)</td> <td>7(3)</td> </tr> <tr> <td>Bronquitis</td> <td>10(4)</td> <td>8(3)</td> </tr> <tr> <td>Asma</td> <td>9(3)</td> <td>3(1)</td> </tr> <tr> <td>Cefalea</td> <td>9(3)</td> <td>10(4)</td> </tr> <tr> <td>Rinitis</td> <td>7(3)</td> <td>8(3)</td> </tr> <tr> <td>Síndrome gripal</td> <td>5(2)</td> <td>8(3)</td> </tr> </tbody> </table>	EA > 3%	C (%)	F (%)	Al menos 1 EA	97(36)	89(34)	I. vias respir. altas	20(8)	21(8)	Faringitis	11(4)	7(3)	Bronquitis	10(4)	8(3)	Asma	9(3)	3(1)	Cefalea	9(3)	10(4)	Rinitis	7(3)	8(3)	Síndrome gripal	5(2)	8(3)	
EA > 3%	C (%)	F (%)																															
Al menos 1 EA	97(36)	89(34)																															
I. vias respir. altas	20(8)	21(8)																															
Faringitis	11(4)	7(3)																															
Bronquitis	10(4)	8(3)																															
Asma	9(3)	3(1)																															
Cefalea	9(3)	10(4)																															
Rinitis	7(3)	8(3)																															
Síndrome gripal	5(2)	8(3)																															

C: ciclesonida, B: budesonida, F: fluticasona, CI: corticoides inhalados, ATS: American Thoracic Society, PAQLQ(S): Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, NS: no significativo, ITT: intención de tratar, EA: efecto adverso