



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	CICLESONIDA
Nombre Comercial y presentaciones	▲ ALVESCO® (Nycomed GmbH) 160 mcg/inhalación, solución para inhalación, aerosol 60 dosis (32,78 €)
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Fecha de evaluación	Julio 2010
Fecha de comercialización	Noviembre 2009
Procedimiento de autorización	Reconocimiento mutuo
Grupo terapéutico	R03BA08: Glucocorticoides (antiasmáticos)

INDICACIONES APROBADAS¹

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, en los pulmones se metaboliza en un metabolito activo (C21-des-metilpropionil-ciclesonida) que posee una gran actividad antiinflamatoria.

FARMACOCINÉTICA¹

La biodisponibilidad por vía oral de la ciclesonida y su metabolito activo es mínima (<0,5% para la ciclesonida y <1% para el metabolito activo). Según un análisis por gammagrafía, la sedimentación pulmonar en sujetos sanos es del 52%.

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

Las esterasas en los pulmones hidrolizan a la ciclesonida en su metabolito biológicamente activo, principalmente. El análisis enzimológico de otros metabolismos realizados en microsomas hepáticos humanos mostró que este compuesto 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Dosis recomendada en adultos y adolescentes (≥ 12 años): 160 mcg/día en una sola dosis, preferentemente por la noche.

Los síntomas mejoran a las 24 h de iniciar el tratamiento. Una vez logrado el control del asma debe individualizarse el tratamiento y utilizar la menor dosis eficaz. 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 únicamente está comercializada la presentación de 160 mcg/ inhalación.

Vía de administración: inhalador dosificador presurizado. Puede utilizarse con cámara AeroChamber Plus®.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁹

Para realizar este informe de evaluación, se seleccionaron aquellos estudios que comparaban la ciclesonida con un corticoide inhalado en pacientes con asma ≥ 12 años. De un total de once ensayos clínicos controlados, se descartaron tres por presentar una calidad metodológica deficiente (escala de Jadad <3). La ciclesonida se comparó con budesonida en cinco ensayos clínicos aleatorizados (ECA)²⁻⁶ y en tres con fluticasona⁷⁻⁹. Todos los estudios son de no inferioridad, a excepción de un ECA de superioridad frente a fluticasona⁷.

Las variables principales fueron el cambio en los valores espirométricos, en el registro diario del PEF y/o el control sintomático del asma. Se han excluido aquellos estudios con variables principales distintas a las anteriores. Los valores límites de no inferioridad, en la mayoría de los estudios, fueron -0,2 l para el FEV₁ y el FVC y -25 l/min para el PEF. La duración de los estudios fue de 12 semanas.

Las exacerbaciones se registraron solo en parte de los estudios aunque existe gran variabilidad en la definición de criterios que definen la exacerbación (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 uno que fue de 14 años⁴.

Ciclesonida vs. budesonida²⁻⁶

La ciclesonida se comparó con budesonida en cinco ECA. En cuatro estudios³⁻⁶ la dosis de ciclesonida fue superior a la recomendada en la ficha técnica. La relación de dosis utilizada de la ciclesonida y la budesonida fue de 1:1^{3,5,6}, de 1:2^{2,4} y de 1:4⁶.

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

Los valores espirométricos obtenidos en cuatro de los ECA^{2-4,6} determinan la no inferioridad de ciclesonida frente a budesonida. En el quinto estudio⁵ la magnitud del efecto en los valores espirométricos parece superior para la ciclesonida: FEV₁: diferencia 0,095 l (IC95%: de 0,016 a 0,0174); FVC: diferencia 0,10 l (IC95%: de 0,01 a 0,20) y, en el registro diario del PEF, ciclesonida fue no inferior a budesonida. La relevancia clínica de estos resultados es cuestionable puesto que la budesonida estaba infradosificada.

2. Control de los síntomas y medicación de rescate

En la mayoría de los estudios, no se observaron diferencias significativas en el control de los síntomas ni en la medicación de rescate. Solo en uno de los estudios³ hubo diferencias significativas a favor de la ciclesonida en el porcentaje de días libres de síntomas (43,6% vs 25,8%) y en el uso de medicación de rescate pero no en el porcentaje de días sin medicación de rescate (57,5% vs 53,6%).

3. Exacerbaciones

Solo en tres estudios²⁻⁴ se registraron las exacerbaciones. No se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Ciclesonida vs. fluticasona⁷⁻⁹

La ciclesonida se comparó con fluticasona en tres ECA. La relación de dosis utilizadas de la ciclesonida y la fluticasona fue de 1:1⁷⁻⁹ y de 1:2⁸. En uno de los estudios la ciclesonida se administró a dosis variables y la fluticasona a dosis fija⁷.

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

En el único estudio de superioridad⁷ no se detectaron diferencias significativas entre la ciclesonida y la fluticasona en ninguna de las variables espirométricas ni en el registro diario del PEF (diferencias FEV₁: -0,018 l; FVC: 0,047 l; PEF_{espirometría}: 1,51 l/min; PEF_{registro diario}: -6,96 l/min).

Los valores espirométricos obtenidos en dos de los ECA^{8,9} indican la no inferioridad de ciclesonida frente a fluticasona.

2. Control de los síntomas y medicación de rescate

En el estudio de superioridad⁷ la variable principal fue el control de 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 ensayos en el control de los síntomas y en la medicación de rescate entre ambos tratamientos.

3. Exacerbaciones

Se registró esta variable en dos estudios^{7,8}. El número de exacerbaciones fue pequeño (1-2), no observándose diferencias significativas entre ambos tratamientos.

SEGURIDAD

Reacciones adversas¹

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.

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

Precauciones de uso¹

- Tuberculosis pulmonar activa o latente.
- Infecciones fúngicas, víricas o bacterianas.
- 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.
- 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.

Utilización en situaciones 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:** no hay estudios. Previsiblemente, en insuficiencia hepática grave, puede haber mayor exposición al fármaco, por lo que se recomienda monitorizar posibles efectos adversos.
- Precaución en insuficiencia hepática grave.
- **Insuficiencia renal:** no se han realizado estudios debido a la escasa excreción renal del metabolito activo.

Interacciones¹

Evitar la administración concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol y ritonavir o nelfinavir).

Sobredosis¹

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.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas¹

Su efecto es nulo o insignificante.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: beclometasona, budesonida y fluticasona.

Eficacia: la ciclesonida 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^{2-4,6} y, solo en uno de ellos⁵, 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 superioridad⁷ tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas frente a ella.

La ciclesonida no mostró diferencias con la budesonida o la fluticasona en las variables de control de los síntomas y en las exacerbaciones, excepto en un estudio³ en el que la ciclesonida fue superior a la budesonida en el control de los síntomas pero la budesonida se infradosificó.

Conclusión: SIMILAR.

Seguridad: 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 al resto de 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 ciclesonida 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.

Conclusión: INFERIOR

Pauta: la ciclesonida se administra una vez al día a diferencia de la mayoría de los corticoides inhalados que se administran, como mínimo, dos veces al día.

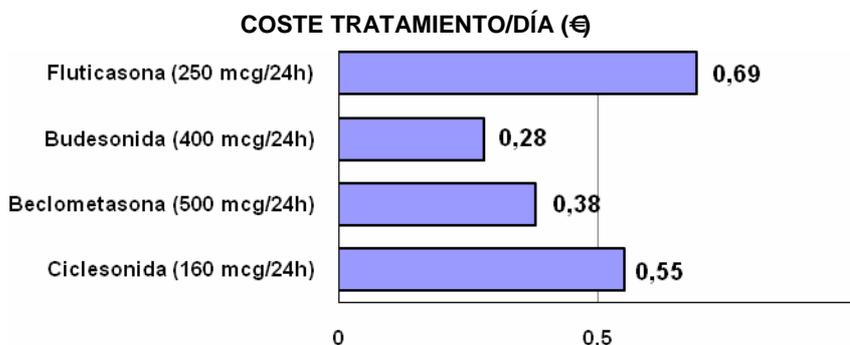
La última revisión de la guía SIGN del asma¹², señala que la mayoría de los corticoides inhalados disponibles son "ligeramente" más eficaces cuando se administran dos veces al día que una vez al día, pero pueden utilizarse en administración única diaria en pacientes con asma leve y con buen control de su asma. Existe poca evidencia del beneficio de una frecuencia de administración mayor de dos veces día. Recomienda administrar corticoides inhalados inicialmente dos veces al día, excepto la ciclesonida que se administra una vez al día. No obstante, se puede considerar la administración de la dosis total diaria de los corticoides inhalados en administración única diaria en caso de un buen control establecido.

Conclusión: SUPERIOR

Coste: MÁS CARO que budesonida y beclometasona pero MÁS BARATO que fluticasona.

Dosis equipotentes¹³:

	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, aunque dosis más altas pueden ser beneficiosas en algunos pacientes, especialmente en aquellos con asma grave¹³. Mientras que para beclometasona, budesonida y fluticasona existe una extensa evidencia sobre su eficacia y seguridad, los estudios con ciclesonida disponibles hasta el momento no indican una 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 la ciclesonida con otros corticoides inhalados en pacientes con asma grave y a dosis altas.

La última revisión de la guía SIGN del asma¹² señala que la mayoría de los corticoides inhalados disponibles son ligeramente más eficaces cuando se administran dos veces al día que una vez al día, pero pueden utilizarse en administración única diaria en pacientes con asma leve y con buen control de su asma. Existe poca evidencia del beneficio de una frecuencia de administración mayor de dos veces día. Recomienda administrar corticoides inhalados inicialmente dos veces al día, excepto la ciclesonida que se administra una vez al día. No obstante, se puede considerar la administración de la dosis total diaria de los corticoides inhalados en administración única diaria en caso de un buen control establecido. Por otro lado, la ciclesonida solo se encuentra comercializada en la 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, la ciclesonida no puede considerarse como fármaco de elección en el tratamiento del asma.

CONCLUSIONES

La ciclesonida es un nuevo glucocorticoide inhalado indicado en el tratamiento del control del asma persistente en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

Eficacia. La ciclesonida se ha comparado frente a budesonida y fluticasona. En la mayoría de los estudios analizados la ciclesonida fue no inferior a la budesonida y a la fluticasona en relación a las variables espirométricas (FEV₁, FVC, PEF) y el registro diario del PEF. En el único estudio de superioridad realizado, no mostró diferencias estadísticamente significativas frente a fluticasona.

En relación al control de los síntomas y exacerbaciones no se observaron diferencias entre la ciclesonida y la budesonida o la fluticasona excepto en un estudio en el que la ciclesonida fue superior a la budesonida en el control de los síntomas.

Seguridad. La ciclesonida presenta una frecuencia y un perfil de efectos adversos similar a otros corticoides inhalados. La EMA ha considerado que no se dispone de evidencia suficiente del uso de la ciclesonida a dosis altas en pacientes con asma grave y ha instado al solicitante a realizar estudios a largo plazo, para poder conocer la eficacia y seguridad de la ciclesonida a dosis de 320 y 640 mcg/día en pacientes con asma grave.

Pauta. La ciclesonida se administra una vez al día a diferencia de la mayoría de los corticoides inhalados que se administran, como mínimo, dos veces al día. La disponibilidad de una única presentación de 160 mcg puede dificultar los ajustes individuales de dosificación que requieren los pacientes asmáticos.

Teniendo en cuenta que los estudios disponibles con ciclesonida no indican una superioridad en términos de resultados clínicos relevantes como exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida y seguridad a largo plazo (>12 semanas) en relación a otros corticoides inhalados y, a pesar de que se administra una vez al día, la ciclesonida no puede considerarse como fármaco de elección en el tratamiento del asma.

FRASE RESUMEN: “No convence: puede que mejore la pauta pero se desconoce el perfil de seguridad a largo plazo.”

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ??

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Alvesco®. Laboratorio Nycomed GmbH. Fecha última revisión: Abril 2009.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

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. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 101 British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. May 2008. Revised May 2011.
13. Ginasthma.com [sede web]. [Actualizada diciembre 2009; Acceso julio 2010]. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>

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 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.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Sanidad y Consumo.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.

TABLAS DE EVIDENCIA DE CICLESONIDA.																											
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados Tamaño del efecto, intervalos confianza, p	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)																				
<p>Ref. 2</p> <p>Niphadkar P et al. Clin Ther. 2005;27:1752-63</p> <p>Financiado por ALTANA Pharma AG</p>	<p>ECA multicéntrico (11 centros de India), doble-ciego solo en el grupo de ciclesonida.</p> <p>Estudio de no inferioridad</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la ciclesonida frente a la budesonida en pacientes con asma estable</p>	<p>N=405 pacientes aleatorizados</p> <p>Criterios de inclusión: 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 \geq70%; asma estable; buen estado de salud.</p> <p>Criterios de exclusión: 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.</p>	<p>Ciclesonida 160 mcg pulsador (200 mcg válvula) /día mañana (N=139)</p> <p>Ciclesonida 160 mcg pulsador (200 mcg válvula) /día tarde (N=131)</p> <p>Budesonida 200 mcg/2 veces día (N= 133)</p> <p>Duración :12 semanas</p> <p>Durante el periodo basal los pacientes estuvieron en tratamiento con budesonida 200 mcg/2 veces día y salbutamol como medicación de rescate. Se permitió el uso de otro antiasmático.</p>	<p>Variable ppal:</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>Síntomas Medicación de rescate</p> <p>Exacerbaciones (corticoides orales o doblar la dosis del CI o salbutamol)</p> <p>Seguridad</p>	<p>Eficacia: según ITT:</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</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 (24.4)</td> <td>28 (21.1)</td> <td>24 (17.1)</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Agudización asma</td> <td>13(9.9)</td> <td>14(10.5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>l. vias respir.alta</td> <td>5(3.8)</td> <td>3(2.1)</td> <td>4(3.1)</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 (24.4)	28 (21.1)	24 (17.1)	32	Agudización asma	13(9.9)	14(10.5)		l. vias respir.alta	5(3.8)	3(2.1)	4(3.1)	Rinitis	2(1.4)	1(0.8)	4(3.0)	<p>Resultados similares en el análisis por protocolo.</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>Aleatorización:1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada:1 Enmascaramiento: 0</p>
EA	C mañana (%)	C tarde (%)	B (%)																								
Al menos 1 EA (24.4)	28 (21.1)	24 (17.1)	32																								
Agudización asma	13(9.9)	14(10.5)																									
l. vias respir.alta	5(3.8)	3(2.1)	4(3.1)																								
Rinitis	2(1.4)	1(0.8)	4(3.0)																								

TABLAS DE EVIDENCIA DE CICLESONIDA.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados Tamaño del efecto, intervalos confianza, p	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)																																	
<p>Ref. 3</p> <p>Boulet LP et al. Respir Med. 2006; 100: 785-94.</p> <p>Financiado por ALTANA Pharma AG</p>	<p>ECA, multicéntrico, 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>N=359 pacientes aleatorizados</p> <p>Criterios de inclusión: 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>Criterios de exclusión: 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>Ciclesonida 320 mcg pulsador (400 mcg válvula) /día N=179</p> <p>Budesonida 320 mcg/día pulsador (400 mcg válvula) N=180</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>Variable principal: FEV₁ Valor límite : -0,200 L</p> <p>Variables secundarias: FVC PEF</p> <p>Días libres de síntomas</p> <p>Medicación de rescate</p> <p>Exacerbaciones (incremento de los síntomas y disminución de la función pulmonar con requerimiento de corticoides orales)</p> <p>Seguridad</p>	<p>Eficacia: Según ITT: 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)</p> <p>No diferencias significativas en días sin medicación de rescate (57,5% vs 53,6%)</p> <p>Exacerbaciones: B: 37(21%) C: 29(16%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C (%)</th> <th>B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EA</td> <td>75(42)</td> <td>93(52)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>22(12)</td> <td>34(19)</td> </tr> <tr> <td>I. Respir.altas</td> <td>16(9)</td> <td>21(12)</td> </tr> <tr> <td>Asma</td> <td>6(3)</td> <td>6(3)</td> </tr> <tr> <td>Bronquitis</td> <td>3(2)</td> <td>2(1)</td> </tr> <tr> <td>Dolor cuello</td> <td>6(3)</td> <td>5(3)</td> </tr> <tr> <td>Faringitis</td> <td>3(2)</td> <td>3(2)</td> </tr> <tr> <td>Sinusitis</td> <td>4(2)</td> <td>6(3)</td> </tr> <tr> <td>Rinitis</td> <td>3(2)</td> <td>2(1)</td> </tr> <tr> <td>Alteración voz</td> <td>7(4)</td> <td>12(7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>N.S.</p>		C (%)	B (%)	EA	75(42)	93(52)	Total	22(12)	34(19)	I. Respir.altas	16(9)	21(12)	Asma	6(3)	6(3)	Bronquitis	3(2)	2(1)	Dolor cuello	6(3)	5(3)	Faringitis	3(2)	3(2)	Sinusitis	4(2)	6(3)	Rinitis	3(2)	2(1)	Alteración voz	7(4)	12(7)	<p>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>Total : 3 puntos</p> <p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 0 Aleatorización adecuada:1 Enmascaramiento:</p>
	C (%)	B (%)																																						
EA	75(42)	93(52)																																						
Total	22(12)	34(19)																																						
I. Respir.altas	16(9)	21(12)																																						
Asma	6(3)	6(3)																																						
Bronquitis	3(2)	2(1)																																						
Dolor cuello	6(3)	5(3)																																						
Faringitis	3(2)	3(2)																																						
Sinusitis	4(2)	6(3)																																						
Rinitis	3(2)	2(1)																																						
Alteración voz	7(4)	12(7)																																						

TABLAS DE EVIDENCIA DE CICLESONIDA.																									
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados Tamaño del efecto, intervalos confianza, p	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)																		
<p>Ref. 4</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>Criterios de inclusión: 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>Criterios de exclusión: 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 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>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>PAQLQ(S) Valor límite: -0,5</p> <p>Exacerbaciones (adicionar otra medicación distinta a medicación de rescate)</p> <p>Seguridad</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>PAQLQ(S) Mejoras significativas en ambos tratamientos</p> <p>Exacerbaciones: C: 7(2,6%) B: 2(1,5%) N.S.</p> <table border="1"> <tr> <td>EA >2% pacientes</td> <td>C%</td> <td>B %</td> </tr> <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> </table>	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	<p>Resultados similares en el análisis por protocolo.</p> <p>Características basales: edad media 14 años</p> <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>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 0 Aleatorización adecuada:1 Enmascaramiento:1</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																							

TABLAS DE EVIDENCIA DE CICLESONIDA.							
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados Tamaño del efecto, intervalos confianza, p	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>Ref. 5</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><i>Duración</i> :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>Criterios de inclusión: 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>Criterios de exclusión: 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>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 Medicación de rescate</p> <p>Seguridad</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>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>	<p>Las dosis utilizadas no son equipotentes. 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>	<p>Total : 3 puntos</p> <p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: Enmascaramiento:</p>

TABLAS DE EVIDENCIA DE CICLESONIDA.							
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados Tamaño del efecto, intervalos confianza, p	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>Ref. 6</p> <p>Hansel et al. Clin Ther. 2006;28:906-20</p> <p>Financiado por ALTANA Pharma AG</p>	<p>ECA, multicéntrico, 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 asma .</p>	<p>554 pacientes aleatorizados</p> <p>Criterios de inclusión: 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>Criterios de exclusión: 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; anomalías analíticas relevantes.</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%) EA ≥3% pacientes n(%) I. vías respir altas C₈₀21(11,5) C₃₂₀ 10 (5,1) B 14 (7,9) Asma C₈₀ 8(4,4) C₃₂₀ 12 (6,1) B 7 (4) Bronquitis C₈₀ 7(3,8) C₃₂₀ 12 (6,1) B 7 (4) Cefalea C₈₀ 6(3,3) C₃₂₀ 7 (3,6) B 0 Síndrome gripal C₈₀ 6(3,3) C₃₂₀ 0 B 0 Rinitis C₈₀ 5(2,7) C₃₂₀ 7 (3,6) B 8 (4,5) Tos C₈₀ 0 C₃₂₀ 6(3,1) B 0</p>	<p>Resultados similares en el análisis por protocolo.</p> <p>Cambio en relación al basal del cortisol en orina: diferencia significativa entre C₃₂₀ y B. No diferencias entre C₈₀ y B.</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorización adecuada: 1 Enmascaramiento:</p> <p>Total : 3 puntos</p>

TABLAS DE EVIDENCIA DE CICLESONIDA.																																														
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados Tamaño del efecto, intervalos confianza, p	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)																																							
<p>Ref. 7</p> <p>Knox et al. Curr Med Res Opin. 2007; 23: 2387-94.</p> <p>Financiado por ALTANA Pharma AG</p>	<p>ECA multicéntrico, 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>N= 111 pacientes aleatorizados</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes 17-75 años con asma de al menos 6 meses según ATS y buen estado de salud; FEV₁≥90%; 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>Criterios de exclusión: 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 ≥10 paquetes año.</p>	<p>Ciclesonida MDI 160 mcg (N=58) pulsador (200 mcg válvula) /día tarde. Dosis seleccionada por aprox. escalonada al 50% de dosis de tratamiento de acuerdo con directrices GINA</p> <p>Fluticasona MDI 250 mcg/ 2 veces día (N=53) válvula. Dosis fija.</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>Variable principal:</p> <p>Días con control del asma</p> <p>Días sin síntomas</p> <p>Días sin medicación de rescate</p> <p>Despertares nocturnos</p> <p>Variables secundarias: FEV1,FVC,PEF, exacerbaciones</p> <p>Seguridad:</p>	<p>Eficacia:</p> <p>Según ITT: Días con control del asma (días sin síntomas y sin medicación de rescate): - C 97% - F 98% N.S.</p> <p>Días sin síntomas - C y F: 98% N.S. 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) FVC - C vs F: 0,047 L (95% IC -0,177, 0,271; p=0,6774) PEF espirometría - C vs F: 1,51 L/min (95% IC -24,54, 27,56; p=0,9085) PEF diario mañana - C vs F: -6,96 L/min (95% IC -26,97, 13,06; p=0,4922) Exacerbaciones: - C: 2 pacientes; - F: 1 pacientes; N.S.</p> <p>- C: 42 EA en 31 pacientes - F: 49 EA en 19 pacientes</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EA >2% pacientes</th> <th>C (%)</th> <th>F (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bronquitis</td> <td>2(3.4)</td> <td>1(1.9)</td> </tr> <tr> <td>I. vías respir bajas</td> <td>2(3.4)</td> <td>0(0)</td> </tr> <tr> <td>Nasofaringitis</td> <td>2(3.4)</td> <td>3(5.7)</td> </tr> <tr> <td>Rinitis</td> <td>0(0)</td> <td>2(3.8)</td> </tr> <tr> <td>Sinusitis</td> <td>1(1.7)</td> <td>2(3.8)</td> </tr> <tr> <td>Traqueítis</td> <td>2(3.4)</td> <td>1(1.9)</td> </tr> <tr> <td>I. vías respir altas</td> <td>2(3.4)</td> <td>5(9.4)</td> </tr> <tr> <td>Agudización asma</td> <td>4(6.9)</td> <td>3(5.7)</td> </tr> <tr> <td>Faringitis</td> <td>2(3.4)</td> <td>2(3.8)</td> </tr> <tr> <td>Incremento CPK</td> <td>0(0)</td> <td>2(3.8)</td> </tr> <tr> <td>Dispepsia</td> <td>2(3.4)</td> <td>0(0)</td> </tr> <tr> <td>Vómitos</td> <td>0(0)</td> <td>2(3.8)</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)	<p>Resultados similares en el análisis por protocolo.</p> <p>Duración basal asma: - C: 12,2 años - F: 10,2 años</p>	<p>Total : 3 puntos</p> <p>Alatorización: 1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: Enmascaramiento:</p>
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)																																												

TABLAS DE EVIDENCIA DE CICLESONIDA.																																			
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados Tamaño del efecto, intervalos confianza, p	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)																												
<p>Ref. 8</p> <p>Magnussen H et al. J Asthma. 2007; 44:555-63.</p> <p>Financiado por ALTANA Pharma AG</p>	<p>ECA, multicéntrico,, 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>Criterios de inclusión: 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>Criterios de exclusión: 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>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>Síntomas</p> <p>Medicación de rescate</p> <p>Exacerbaciones que requieren uso de corticoides orales</p> <p>Seguridad</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) - C 160 vs. F: 0,041 L (95% IC -0,060, 0,143)</p> <p>PEF <small>espirometría</small> - C 80 vs F: -1,4 L/min (95% IC -15,3, 12,5) - C 160 vs. F: -1,3 L/min (95% IC -15,3, 12,6)</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></th> <th>C80 (%)</th> <th>C160 (%)</th> <th>F (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EA $\geq 2\%$</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>		C80 (%)	C160 (%)	F (%)	EA $\geq 2\%$	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)	<p>Resultados similares en el análisis por protocolo.</p>	<p>Total : 3 puntos</p> <p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorización adecuada: Enmascaramiento:</p>
	C80 (%)	C160 (%)	F (%)																																
EA $\geq 2\%$	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)																																

TABLAS DE EVIDENCIA DE CICLESONIDA.							
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados Tamaño del efecto, intervalos confianza, p	Comentarios	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>ECA multicéntrico, 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>Criterios de inclusión: 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>Criterios de exclusión: 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 ≥ 10 paquetes año.</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: FEV1 Valor límite: -0,200 L</p> <p>FVC Valor límite: -0,200 L</p> <p>PEF ^{mañana} Valor límite: -25L/min</p> <p>Variables secundarias: FEF ^{25%-75%} PEF _{tarde}</p> <p>Síntomas Medicación de rescate</p> <p>Seguridad</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>EA > 3% C (%) F (%) Al menos 1 EA 97(36) 89(34) I. vías 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)</p>	<p>Resultados similares en el análisis por protocolo.</p>	<p>Total : 3 puntos</p> <p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorización adecuada: Enmascaramiento:</p>

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