

Ciclesonide: ¿novedad terapéutica en el tratamiento del asma?

Ciclesonide: new therapeutics for the treatment of asthma?

Pia Artagaveytia¹, Valentina Catenaccio², Héctor Telechea³, Gustavo Giachetto⁴, Gustavo Tamosiunas⁵

Los glucocorticoides (GC) inhalados son los antiinflamatorios más eficaces en el control del asma enfermedad. Disminuyen los síntomas, previenen exacerbaciones, mejoran la función pulmonar, disminuyen el uso de β_2 agonistas y mejoran la calidad de vida. El ciclesonide es un glucocorticoide inhalado de aprobación reciente, y previo a su llegada a nuestro país nos parece importante realizar un análisis de sus características y evaluar si existen ventajas frente a los glucocorticoides ya disponibles en nuestro medio. Al momento de analizar los beneficios de un nuevo GC inhalado deberíamos preguntarnos si éste es más eficaz en el control del asma, más seguro o si presenta ventajas en la adherencia terapéutica. Todos los GC inhalatorios han mostrado similar eficacia en el tratamiento del asma, tanto en niños como en adultos. La mayoría de efectos adversos de los GC son los llamados tipo A, o dosis dependientes, que se relacionan tanto con la dosis como con el mecanismo de acción glucocorticoideo y son efectos adversos de grupo. La incidencia de efectos adversos entre los distintos GC inhalatorios disponibles es similar^(1,2). Uno de los principales problemas del tratamiento crónico del asma es la escasa adherencia terapéutica. Para lograr una adecuada adherencia es imprescindible que exista conocimiento de la enfermedad por parte de los pacientes, en el caso de los niños pequeños por parte de los padres. Por tanto para lograr mejorar la misma, y con esto el control del asma, es necesario lograr una adecuada educación de los pacientes y su familia⁽³⁻⁵⁾.

El ciclesonide es un nuevo GC inhalado que fue aprobado en 2004 en el Reino Unido y en el año 2008 por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del asma en pacientes mayores a 12 años^(6,7). A

pesar de esto se han realizado ensayos clínicos controlados (ECC) en menores de 12 años. No se ha establecido hasta el momento las condiciones de seguridad y eficacia en este grupo etario⁽⁷⁾.

Farmacocinética

Luego de inhalado, sólo 10% a 20% llega a las vías respiratorias ya que el resto es deglutido y eliminado por vía gastrointestinal. Esto es compartido con el resto de los GC inhalatorios. Existe una pequeña proporción que es absorbida desde el tubo digestivo, siendo metabolizada por el hígado y otro porcentaje absorbido desde el tejido pulmonar a la circulación sistémica. Ciclesonide es un profármaco que se activa a desisobutiril-ciclesonide (desciclesonide) tras su hidrólisis enzimática a nivel pulmonar. Éste presenta mayor afinidad por el receptor glucocorticoide que ciclesonide. Además desciclesonide se concentra a nivel pulmonar por la formación de uniones reversibles con los ácidos grasos conjugados del tejido pulmonar por lo que su efecto es duradero. La distribución pulmonar más amplia del fármaco probablemente aumente la absorción a la circulación general lo cual podría eventualmente ocasionar mayores efectos sistémicos⁽²⁾. Esta característica permitiría administrarlo en monodosis⁽⁸⁾. A pesar de esta ventaja teórica, en ensayos clínicos no queda claro su eficacia en monodosis, por lo cual la FDA recomienda administrarlo cada 12 horas⁽⁷⁾.

Seguridad

Los efectos adversos más frecuentes de los glucocorticoides inhalados son locales: disfonía y candidiasis de-

1. Ayudante Depto. Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Asistente Depto. Farmacología y Terapéutica. Residente de Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Prof. Adj. Depto. Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina. UDELAR.

4. Prof. Dr. Clínica Pediátrica, Depto. Pediatría, Facultad de Medicina. UDELAR.

5. Prof. Dr. Depto. Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina. UDELAR.

Depto. Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina. UDELAR

Declaramos no tener conflictos de interés

Fecha recibido, 21 de agosto de 2014

Fecha aprobado, 11 de setiembre de 2014

bido al depósito del fármaco en la bucofaringe. Los sistémicos como la disminución de la densidad ósea, supresión del eje adrenal, cataratas oculares y disminución de la velocidad de crecimiento se observan en general a partir de dosis moderadas (mayores a 200 microgramos de budesonide o equivalente)^(1,2). El ciclesonide ha mostrado menor incidencia de candidiasis orofaríngea en un metaanálisis. Este hecho podría estar relacionado a su necesidad de activación a nivel pulmonar a desciclesonide, metabolito de mayor potencia corticoidea. Esta característica de activación a nivel pulmonar, es compartida a su vez por beclometasona. No se encontraron diferencias significativas en efectos adversos sistémicos en comparación con fluticasona, budesonide y beclometasona⁽⁹⁾.

Eficacia

Para valorar su eficacia en vistas a su aprobación, la FDA analizó 6 ECC, incluyendo 2843 pacientes mayores a 12 años con asma persistente moderada a severa de los cuales 296 eran adolescentes (12 a 19 años). De los ECC incluidos, en dos de ellos los pacientes eran tratados con ciclesonide en monodosis durante 12 semanas, en otros dos se administraba el ciclesonide dos veces al día por 12 semanas y los otros dos utilizaban ciclesonide en una o dos veces al día durante 12 o 16 semanas. La variable primaria en cuatro de los ECC fue el cambio en el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1s) a las 12 semanas, en el quinto ECC se valoró el cambio en el VEF1s a las 12 y a las 16 semanas y en el sexto ECC la variable primaria fue la reducción en el uso de GC orales. El análisis de la FDA concluye que los resultados de los 2 ECC que evaluaron ciclesonide en monodosis indican que esta posología no es la más adecuada⁽⁷⁾.

Una revisión Cochrane llevada a cabo por primera vez en 2009 y actualizada en 2013 valoró la eficacia y la seguridad del ciclesonide en comparación con fluticasona, beclometasona y budesonide a dosis equipotentes (1:1) y a menores dosis de ciclesonide (1:2). Se incluyeron 21 ECC, 7.243 pacientes (mayores y menores a 18 años) con asma persistente o intermitente leve y moderada. Se excluyeron los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las variables primarias fueron: exacerbaciones de asma que requirieron el uso de GC sistémicos y medidas de función pulmonar por parámetros espirométricos: VEF1s y pico flujo espiratorio (PEF). Las variables secundarias fueron: utilización de servicios de salud, medidas de morbilidad, adherencia, síntomas de asma, utilización de β_2 agonistas y valoración de efectos adversos⁽¹⁰⁾. De los 7.243 pacientes incluidos, 1.664 fueron niños y adolescentes menores a 17

años. Con excepción de dos ECC, que tuvieron una duración de 6 y 12 meses, el resto tuvo una duración de 12 semanas. Para el uso de GC sistémicos no se encontraron diferencias significativas en los tres ECC que compararon ciclesonide versus fluticasona en dosis equipotentes (RR 0,88; 95% CI 0,4-1,95). En relación a los parámetros espirométricos no se encontraron diferencias significativas entre ciclesonide y budesonide, beclometasona ni fluticasona. Se consideraba significativa una diferencia mayor o igual a 100 ml para el VEF1s o de 25 l/min para el PEF. Se observó un 75% menos de incidencia de candidiasis orofaríngea con ciclesonide versus fluticasona en dosis equipotentes. En esta revisión no se establece el método de evaluación de la candidiasis⁽¹⁰⁾.

Otra revisión Cochrane, publicada en 2013, tuvo como objetivo analizar la eficacia y seguridad del ciclesonide comparado con otros GC inhalatorios en el manejo del asma en menores de 18 años exclusivamente. Para ello se utilizaron las bases de datos de la Cochrane Airways Group (CAG). Se valoraron ECC que comparaban ciclesonide a dosis equivalentes y a menor dosis que otros GC. Se incluyeron 6 ECC de no inferioridad, con un total de 3.256 pacientes. En ellos se comparaban ciclesonide con fluticasona y budesonide. Fueron excluidos los pacientes con afectación pulmonar distinta al asma y aquellos en tratamiento con antileucotrienos, inhaladores combinados de agonistas β_2 adrenérgicos y GC o cualquier otro tratamiento con terapia antiinflamatoria para el asma. Las variables primarias fueron: score de síntomas de asma, días sin síntomas, uso de medicación de rescate, exacerbaciones severas, admisión hospitalaria, consulta en emergencia y eventos adversos. En los cuatro ECC que tuvieron publicación completa de su contenido se evidenció un conflicto de interés, al ser todos realizados por fabricantes de ciclesonide o haber recibido apoyo económico de éstos. En los dos ECC que sólo se publicó el resumen no se pudo analizar este sesgo. Existió un considerable número de pacientes que no completaron los ECC y un mayor porcentaje que no cumplieron el protocolo. De los resultados se destaca que en los ECC que compararon ciclesonide con fluticasona no se encontró diferencia significativa en el score de síntomas de asma. No se observaron diferencias en las exacerbaciones por asma entre estos GC (RR: 2,20, 95% CI 0,75 a 6,43). En relación a los eventos adversos fue similar para los distintos GC inhalatorios utilizados. No se obtuvieron diferencias significativas en la variable de aparición de síntomas por asma y número de días sin la necesidad de uso de medicación de rescate. Dos ECC que compararon ciclesonide con fluticasona dos veces al día, no evidenciaron diferencias en el número de exacerbaciones por asma (RR 1,37, 95% CI 0,58 to 3,21). En un ECC que comparó dosis de ciclesonide y fluticasona en relación 1:2 mostró que el número de exacerbaciones fue significativamente mayor en el grupo de

ciclesonide (RR 3,57, 95% CI 1,35-9,47). No se encontraron diferencias significativas en eventos adversos ni en dosis equipotentes ni dosis mayores de fluticasona⁽¹¹⁾.

Conclusiones

Ciclesonide presenta similar eficacia al resto de los otros GC inhalados para el control del asma enfermedad, si bien debido a la evidencia disponible está aprobado en pacientes mayores de 12 años. La posibilidad de administrarlo en monodosis podría ser una ventaja en cuanto a la adherencia al tratamiento, sin embargo hay resultados contradictorios frente a esta posología. La menor incidencia de candidiasis orofaríngea no es una ventaja de impacto clínico ya que existen medidas muy simples para reducir su incidencia. No se encontraron diferencias en los efectos adversos sistémicos con el resto de los GC inhalatorios.

Frente a un medicamento nuevo cabe reflexionar sobre cuáles son los beneficios resultantes del mismo. Ciclesonide no mejora la eficacia del tratamiento y disminuiría el riesgo de un efecto adverso menor y prevenible. A su vez el mismo no ha sido aprobado por la FDA para su uso en monodosis lo cual podría contribuir a mejorar la adherencia terapéutica, ni en niños menores de 12 años a diferencia de la fluticasona. En base a estos hechos, no ofrece ventajas de impacto clínico frente al resto de los demás GC inhalatorios disponibles.

Referencias bibliográficas:

1. **Global Initiative for Asthma.** Global strategy for asthma management and prevention: updated 2012. Vancouver, BC: GINA, 2012. Disponible en: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13_1.pdf. [Consulta: 3 de febrero 2014].
2. **Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds.** Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12 ed. México, DF: McGraw-Hill Interamericana, 2011.
3. **Van Asperen P, Jandera E, De Neef J, Hill P, Law N.** Education in childhood asthma: a preliminary study of need and efficacy. *Aust Paediatr J* 1986; 22(1):49-52.
4. **Jones SL, Weinberg M, Ehrlich RI, Roberts K.** Knowledge, attitudes, and practices of parents of asthmatic children in Cape Town. *J Asthma* 2000; 37(6):519-28.
5. **Bernard-Bonnin AC, Pelletier H, Allard-Dansereau C, Chabot G, Robert M, Masson P, et al.** [Parental knowledge about their asthmatic children]. *Pediatrie* 1991; 46(5):489-97.
6. **European Medicines Agency.** Committee for Medicinal Products for Human Use. Opinion following an article 29(4) referral for Alvesco and associated names. London: EMEA, 2008. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Alvesco_29/WC500008337.pdf. [Consulta:10 de febrero 2014].
7. **United States. Food and Drug Administration.** Alvesco for oral inhalation only. Silver Spring, Maryland: FDA, 2008. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021658lbl.pdf. [Consulta:10 de febrero 2014].
8. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Alvesco: ficha técnica o resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto. Madrid: AEMPS, 2009. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/70372/FT_70372.pdf. [Consulta:10 de febrero 2014].
9. **Deeks ED, Perry CM.** Ciclesonide: a review of its use in the management of asthma. *Drugs* 2008; 68(12):1741-70.
10. **Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ.** Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2):CD007031.
11. **Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, Boluyt N.** Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD010352.

Correspondencia: Dra. Pia Artagaveytia.
Correo electrónico: pia.artagaveytia@gmail.com