

# CICLESONIDA

*Un nuevo corticosteroide inhalado completa el arsenal farmacológico para el tratamiento del asma persistente: ciclesonida. En este número analizamos su mecanismo de acción, farmacodinamia, farmacocinética, efectos adversos potenciales e interacciones.*

**MARIÁN CARRETERO COLOMER.** Vocal del COF de Barcelona.

**E**l asma no se puede curar pero sí se puede controlar de forma eficaz en la mayoría de los pacientes. Se considera que el asma está controlada cuando existe una cantidad mínima de síntomas crónicos, ausencia de visitas a urgencias, mínima necesidad de uso o ausencia de agonistas beta-2 agonistas a demanda, ausencia de limitaciones en actividades incluyendo el ejercicio físico, variación circadiana del flujo respiratorio máximo inferior al 20% y ausencia o mínimos efectos adversos de los medicamentos.

El manejo más eficaz del asma consiste en prevenir la inflamación de las vías aéreas eliminando los factores causales.

El asma persistente se controla de forma más eficaz mediante tratamiento para suprimir y revertir la inflamación de las vías aéreas que mediante tratamiento único para la broncoconstricción aguda y los síntomas.

## CICLESONIDA

Ciclesonida es un nuevo corticosteroide inhalado indicado en el tratamiento del asma persistente en adultos y adolescentes (a partir de 12 años). Se trata de un profármaco que se activa específicamente en el pulmón por la acción de las esterasas pulmonares. La afinidad con los receptores glucocorticoides de su metabolito activo, des-CIC, junto con su elevada lipofilia y conjugación con ácidos grasos, le confiere un potente y prolongado efecto antiinflamatorio.

Ciclesonida es un glucocorticoide inhalado innovador puesto que es el primer y único profármaco cuya conversión enzimática en la forma activa se produce en el órgano diana: el pulmón.

Ciclesonida contiene hidrofluoroalcano, de acuerdo a las regulaciones del protocolo de Montreal del año 1987, que protege el medio ambiente de la contaminación por sustancias químicas. Por su farmacocinética y farmacodinamia ciclesonida puede ser administrado en una sola dosis al día. Debido al tamaño optimizado de sus partículas, los pacientes tendrán un elevado depósito pulmonar, superior al 50%, lo que dará como resultado una mayor eficacia terapéutica a dosis más bajas.

## MECANISMO DE ACCIÓN

La ciclesonida es un profármaco con poca afinidad por el receptor de glucocorticoides, pero que tras su administración por inhalación se metaboliza a la forma activa, la C21-des-metilpropionil-ciclesonida. El metabolito activo presenta unas 100 veces mayor afinidad por el receptor glucocorticoide que el compuesto de origen, y una afinidad 12 veces mayor que la de la dexametasona.

Se desconoce exactamente cuál es el mecanismo de acción de los corticoides en el asma. Actúan sobre receptores citoplasmáticos que inducen o inhiben la transcripción génica de distintas proteínas que intervienen en la inflamación. Las proteínas inducidas son la lipocortina 1, que inhibe a la fosfolipasa A2 frenando la cascada del ácido araquidónico y la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas, el receptor adrenal beta-2 y la endopeptidasa neutral. Por su parte, van a inhibir la síntesis de citoquinas, la de la óxido nítrico sintetasa, enzimas COX y moléculas de adhesión.

El bloqueo de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos proinflamatorios hace que los glucocorticoides ejerzan potentes efectos antiinflamatorios, independientemente del origen de la inflamación. Además, al disminuir la producción de óxido nítrico, hay menos vasodilatación y extravasación, y disminuye el edema. Finalmente, producen efectos antiquimiotácticos, reduciendo el número de eosinófilos y mastocitos en las vías respiratorias, y la activación de linfocitos. Aunque no se oponen directamente a la desgranulación de mastocitos en reacciones alérgicas, al disminuir el número de éstos en los pulmones, disminuyen la cantidad final de mediadores inflamatorios desde estas células.

En ensayos clínicos se ha comprobado que ciclesonida reduce la hipersensibilidad bronquial al monofosfato de adenosina (AMP) y las reacciones inmediatas y tardías a los alérgenos, así como los niveles de eosinófilos y citoquinas inflamatorias en el esputo. Los pacientes tratados con ciclesonida mejoraron su capacidad pulmonar, expresada en volumen espiratorio forzado en el minuto 1 (FEV1) y flujo espiratorio máximo (FEM), la sintomatología de su asma y la necesidad de tratamiento de rescate con agonistas beta-adrenérgicos. Además se redujo un 88-93% las reagudizaciones.

Ciclesonida presenta como ventajas frente a otros glucocorticoides que su activación local a nivel pulmonar reduce la incidencia de reacciones adversas sistémicas, debidas a su deglución y posterior absorción digestiva, así como la de candidiasis orofaríngea.

## FARMACODINAMIA

La ciclesonida presenta una baja afinidad con el receptor glucocorticoide. Tras su inhalación, se convierte enzimáticamente en los pulmones en su metabolito principal, que presenta una gran capacidad antiinflamatoria y, debido a ello, se le considera el metabolito activo.

Diversos ensayos clínicos muestran la efectividad de ciclesonida al reducir significativamente las reacciones asmáticas y mejorar la función pulmonar.

#### FARMACOCINÉTICA

Diversos estudios muestran una absorción incompleta por vía oral (24,5%). La biodisponibilidad por vía oral de la ciclesonida y su metabolito activo es insignificante (<0,5% para la ciclesonida y <1% para el metabolito). La sedimentación pulmonar en personas sanas es del 52%. La biodisponibilidad sistémica para el metabolito activo es >50% si se usa el inhalador con el dosificador de ciclesonida. La parte deglutida de la ciclesonida inhalada no contribuye a la absorción sistémica.

El volumen de distribución promedio de la ciclesonida es de 2,91 l/kg. El aclaramiento sérico total es alto, con un promedio de 2,01 l/h/kg, lo que indica una elevada extracción hepática. La fijación a las proteínas plasmáticas es del 99%.

La ciclesonida se excreta principalmente por vía fecal (67%) tras su administración por vía oral o intravenosa, lo que permite pensar que la excreción biliar es la principal ruta de eliminación.

#### EFFECTOS ADVERSOS

Aproximadamente el 5% de los pacientes sufrió reacciones adversas en los ensayos clínicos con ciclesonida con dosis comprendidas entre los 40 y los 1.280 mcg diarios. En la mayoría de los ca-

sos, las reacciones fueron leves y no fue necesario interrumpir el tratamiento. Los principales efectos adversos fueron:

- Frecuentes (1-10%): broncoespasmo paradójico (2,2%), ronquera (1,2%).
- Poco frecuentes (0,1-1%): reacciones en el sitio de aplicación como ardor, inflamación e irritación (0,8%), mal sabor de boca (0,6 %), sequedad en el sitio de aplicación (0,3%), candidiasis orofaríngea (0,2%), *rash* y eccema (0,2 %).

El broncoespasmo paradójico puede ocurrir inmediatamente después de la administración y es una reacción aguda inespecífica a todos los medicamentos inhalados. Puede estar relacionada con el medicamento, el excipiente o el enfriamiento de la evaporación en el caso de los inhaladores de dosis medida. En la mayoría de los casos, esta reacción es ligera y no requiere la retirada del fármaco.

#### INTERACCIONES

Los niveles séricos de ciclesonida y su metabolito activo son muy bajos, por lo que no son de esperar interacciones clínicamente relevantes. Si se administra en concomitancia con medicamentos inhibidores del citocromo P450 3A4 (p. ej., ketoconazol) o inhibidores de proteasas (p. ej., ritonavir) cabe esperar incrementos de los niveles séricos de la ciclesonida y de su metabolito activo. No hay interacciones con la eritromicina. **Of**

CON  
TRA  
EL CÁNCER

TU  
AYUDA



Más de 1.500.000 personas padecen  
cáncer en España

ÚNETE.  
HAZTE SOCIO

AYÚDANOS A LUCHAR CONTRA LA ENFERMEDAD  
Y MEJORAR LA VIDA DE LAS PERSONAS



Infocáncer 900 100 036  
www.aecc.es

Unidos contra el Cáncer