



## **INFORME TÉCNICO N° 02-2012**

### **Budesonida 100mcg/dosis aerosol inhalador Budesonida 200mcg/dosis aerosol inhalador**

#### **I. DATOS DE LA SOLICITUD**

**Medicamento solicitado : Budesonida 100 mcg/dosis aerosol inhalador  
Budesonida 200 mcg/dosis aerosol inhalador**

**Indicación/Condición Clínica: Asma bronquial**

#### **II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA**

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes. Ello condiciona la propuesta de una definición precisa; las habitualmente utilizadas son meramente descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas. Desde un punto de vista pragmático se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.<sup>1</sup>

La OMS<sup>2</sup> calcula que en la actualidad hay 235 millones de pacientes con asma. Es la enfermedad crónica más frecuente en los niños y está presente en todos los países, independientemente de su grado de desarrollo. Más del 80% de las muertes por asma tienen lugar en países de ingresos bajos y medios-bajos. A menudo el asma no se diagnostica correctamente ni recibe el tratamiento adecuado, creando así una importante carga para los pacientes y sus familias, y pudiendo limitar la actividad del paciente durante toda su vida.

#### **Patogenia<sup>1</sup>**

La inflamación de las vías respiratorias se asocia a obstrucción e hiperrespuesta bronquial, causante de los síntomas. No obstante, la relación entre estos fenómenos no está bien establecida, al igual que sucede con la relación entre la intensidad de la inflamación y la gravedad del asma. El proceso inflamatorio es bastante consistente en todos los fenotipos de asma, aunque pueden existir ciertas diferencias entre pacientes y en distintos momentos evolutivos de la enfermedad.

<sup>1</sup> GEMA 2009. Guía Española para el Manejo del Asma. © 2009, SEPAR, SEAIC, SEORL, semFYC, SEMERGEN, SEMG, GRAP, SEICAP y SENP. Disponible por URL: <http://www.gemasma.com/>

<sup>2</sup> Asma. Organización Mundial de la Salud. Disponible por URL: <http://www.who.int/respiratory/asthma/es/index.html>



El patrón de inflamación del asma es similar al de otras enfermedades alérgicas, con activación de mastocitos, aumento del número de eosinófilos activados, linfocitos T cooperadores con perfil de citocinas de predominio Th2 y células natural killer. Las células estructurales de la vía aérea juegan un papel fundamental en la patogenia, no sólo como diana, sino como parte activa en el proceso inflamatorio y de reparación de la vía aérea. Las interacciones celulares que hacen posible este proceso inflamatorio se realizan a través de mediadores celulares y moléculas con funciones muy variadas.

Es frecuente constatar un engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos e hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción, que se asocian con una pérdida progresiva de la función pulmonar que no se previene o no es del todo reversible mediante la terapia actual. Este fenómeno, conocido como "remodelación", ocasiona que el paciente responda parcialmente al tratamiento.

### **Fisiopatología**<sup>1</sup>

El hecho fisiológico principal de la exacerbación asmática es el estrechamiento de la vía aérea y la subsiguiente obstrucción al flujo aéreo, que de forma característica es reversible. Se produce por contracción del músculo liso bronquial, edema e hipersecreción mucosa. Diversos factores desencadenantes pueden ocasionar la exacerbación.

La broncoconstricción aguda inducida por alérgenos es consecuencia de la liberación de mediadores de los mastocitos. Los AINE pueden también causar obstrucción aguda de la vía aérea en algunos pacientes por un mecanismo no dependiente de la IgE. Otros estímulos como el ejercicio, el aire frío o irritantes inespecíficos pueden causar obstrucción aguda de la vía aérea. La intensidad de la respuesta a estos estímulos se relaciona con la inflamación subyacente.

La variación o fluctuación de los síntomas y de la función pulmonar en el tiempo, incluso en un mismo día, más allá de los cambios fisiológicos circadianos, es una característica típica del asma que se puede determinar con la medida diaria del flujo espiratorio máximo y se conoce como variabilidad. Conforme la enfermedad se hace más persistente y la inflamación progresa, otros factores contribuyen a la limitación del flujo aéreo: el edema de la vía aérea, la hipersecreción de moco y la formación de tapones compuestos por exudados celulares y restos mucosos.

Los ataques de asma (o exacerbaciones) son episódicos, sin embargo la inflamación en la vía aérea es crónica

El abordaje escalonado para el tratamiento farmacológico en los pacientes asmáticos se creó con el fin de lograr y mantener un adecuado control del asma, tomando en cuenta la seguridad, posibles efectos adversos y costos de dicho tratamiento.<sup>3</sup>

Las exacerbaciones agudas del asma a menudo son tratadas con glucocorticoides sistémicos y la iniciación de la terapia del asma en un paciente estable, que no está recibiendo medicamentos se basa en la gravedad del asma de la persona. El tratamiento farmacológico de acuerdo a la categoría de gravedad del asma es:

- **Intermitente (Paso 1).** Los pacientes con asma leve intermitente se tratan mejor con un agonista adrenérgico beta-2-selectivo de acción rápida.

<sup>3</sup> Fanta C, Fletcher S. An overview of asthma management. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2012 [acceso 25 de febrero de 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>



- **Persistente leve (Paso 2).** Para el control a largo plazo del asma persistente el tratamiento de elección son dosis bajas de glucocorticoides inhalados y como alternativas incluyen a los antagonistas de los receptores de leucotrienos, la teofilina y cromoglicatos.
- **Persistente moderada (Paso 3).** Para el asma persistente moderada las terapias de elección son dosis bajas de un glucocorticoide inhalado más un beta agonista de acción prolongada inhalado o dosis media de un glucocorticoide inhalado. Las alternativas incluyen la adición de un modificador de leucotrienos o teofilina a dosis bajas de un glucocorticoide inhalado. En niños de 0 a 4 años de edad solo recomiendan dosis media de glucocorticoide inhalado.
- **Persistente grave (paso 4 o 5)** - Para el asma persistente grave, los tratamientos de elección son dosis medias (paso 4) o altas (paso 5) de glucocorticoides inhalados (GCI), en combinación con un beta-agonista de acción prolongada inhalado. **(Paso 6)** La terapia para el tratamiento del asma grave implica además la adición de glucocorticoides orales sobre una base diaria o en días alternos.

## FARMACOLOGÍA DE BUDESONIDA

La budesonida es un corticosteroide sintético anti-inflamatorio con una potente actividad glucocorticoide pero débil efecto mineralocorticoide. Su efecto terapéutico se explica por su acción local directa sobre el tracto respiratorio.<sup>4</sup>

El mecanismo preciso de las acciones corticosteroides sobre la inflamación en el asma no se conoce bien aún. Los corticoides han demostrado que poseen un amplio rango de actividades inhibitorias contra múltiples tipos de células (por ejemplo, células mastoideas, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores (por ejemplo, histamina, eicosanoides, leucotrienos y citocinas) involucrados en la inflamación alérgica y no alérgica. Las acciones antiinflamatorias de los corticoides contribuyen con su eficacia en el tratamiento del asma.

### Propiedades farmacocinéticas:<sup>4</sup>

La actividad de esta presentación inhalatoria se debe al fármaco primario, budesonida. En los estudios de afinidad por los receptores de glucocorticoides, la forma 22R fue dos veces más activa que como epímero 22S. La forma 22R se aclara principalmente en el hígado a través del aclaramiento sistémico con 1,4 L/min vs. 1,0 L/min para la forma 22S. La vida media terminal, 2-3 horas, es la misma para ambos epímeros y es independiente de la dosis. En los pacientes asmáticos, budesonida demuestra un incremento lineal en el **AUC** y  $C_{max}$  con una dosis que se incrementa después de una dosis simple tanto como de dosis repetidas de la presentación inhalatoria.

- **Absorción:** Después de la administración de budesonida oral, la concentración plasmática pico se alcanza a las 1-2 horas y la disponibilidad sistémica absoluta es de 6%-13%. En contraste, la mayor parte de budesonida que llega a los pulmones se absorbe sistémicamente. En los sujetos sanos, el 34% de la dosis medida se deposita en los pulmones (evaluado mediante el método de concentración plasmática) con una disponibilidad sistémica absoluta del 39% de la dosis medida. La farmacocinética de budesonida no difiere significativamente entre los voluntarios sanos y los pacientes

<sup>4</sup> Micromedex®..Drugdex® Evaluations. Healthcare series.Budesonide [Monografía en internet 2012] [Acceso el 25 de Febrero 2012]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/>



asmáticos. Las concentraciones plasmáticas pico de budesonida pueden observarse después de 30 minutos de la inhalación del fármaco.

- **Distribución:** El volumen de distribución de budesonida es aproximadamente 3 L/kg. Se liga a las proteínas plasmáticas en un 85%-90%. La unión a las proteínas es constante sobre un rango de concentración (1-100 nmol/L) adquirido con, y excediendo, las dosis recomendadas budesonida para inhalación. Budesonida demuestra poca o ninguna afinidad por la globulina ligadora de corticosteroides.
- **Metabolismo:** Budesonida se metaboliza rápida y ampliamente a nivel hepático. Los dos metabolitos principales se forman vía citocromo P450 3A. La actividad corticoide de cada uno de estos metabolitos es menor al 1% de la actividad del compuesto primario. El metabolismo es mínimo en el pulmón que da como resultado una mayor disponibilidad sistémica.
- **Excreción:** Budesonida se excreta por orina y heces en forma de los metabolitos. Aproximadamente el 60% del fármaco primario puede recuperarse en la orina. El aclaramiento total en adultos es de 1.0 a 1.4 L/min y en niños 0.5L/min.

Budesonida está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)<sup>5</sup> para el tratamiento del asma en adultos y niños. Según el British National Formulary (BNF)<sup>6</sup> budesonida está indicada para el tratamiento del asma.

La dosis estándar de corticoides inhalados es:<sup>6</sup>

- Beclometasona dipropionato o budesonida 100-400 microgramos dos veces al día, niños menores de 12 años 100-200 microgramos dos veces al día.

La dosis alta de corticoides inhalados es:

- Beclometasona dipropionato o budesonida 0.4-1mg dos veces al día, niños de 5-12 años 200-400 microgramos dos veces al día.

Budesonida 100mcg/dosis y 200mcg/dosis se encuentra considerada en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para niños.<sup>7,8</sup> El motivo de la inclusión de budesonida en lugar de beclometasona es que es ampliamente disponible para su uso en niños.

La alternativa considerada en el PNUME es beclometasona de 250mcg/dosis y 50mcg/dosis aerosol para inhalación<sup>9</sup>

## 2.1 EFICACIA

- Las guías actuales de tratamiento publicadas por Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011(update)<sup>10</sup>, la guía del National Institute for

<sup>5</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation And Research. Budesonide [Monografía en internet 2012] [Acceso el 01 de marzo 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>.

<sup>6</sup> British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain Available from URL: <http://bnf.org/bnf/index.htm>

<sup>7</sup> WHO. Model List of Essential Medicines. 17th list, March 2011.

<sup>8</sup> The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, March 2009 (including the 16th WHO model list of essential medicines and the 2nd WHO model list of essential medicines for children).

<sup>9</sup> Pettitorio Nacional Único de Medicamentos esenciales (PNUME). Perú 2010. MINSA -DIGEMID

<sup>10</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.



health and Clinical Excellence (NICE) 2008<sup>11</sup>, la guía del British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network (updated May 2011)<sup>12</sup>, National Heart, Lung, Blood Institute (NHLB)<sup>13</sup> y el UpToDate: An overview of asthma management. 2012<sup>14</sup>, hacen hincapié en el uso de glucocorticoides inhalados (GCI) como terapia de primera línea para el control a largo plazo de los síntomas persistentes de asma en niños y adultos. Los GCI reducen la severidad de los síntomas, mejoran el control del asma y la calidad de vida, mejoran el flujo expiratorio máximo y la espirometría, disminuye la hiperreactividad de las vías respiratorias, previene las exacerbaciones, reduce ciclos de corticosteroides sistémicos, la atención de urgencias, hospitalizaciones y muertes por asma, y posiblemente atenúa la pérdida de función pulmonar en los adultos. En comparación con los antagonistas receptores de leucotrienos, beta- agonistas de acción prolongada, estabilizadores de mastocitos e inmunomoduladores, los GCI mejoran y controlan el asma de manera más eficaz, tanto en niños mayores de 5 años y adultos. En los niños menores de 5 años, la evidencia para apoyar el uso de GCI para el asma persistente leve es fuerte. Sin embargo, para el asma persistente de moderado a grave, los datos son limitados, pero la opinión de expertos y la extrapolación de los estudios en niños mayores sugieren la eficacia.

- En la guía de la estrategia global GINA - 2011<sup>15</sup> mencionan que los glucocorticoides inhalados difieren en potencia y biodisponibilidad, pero debido a la relación dosis-respuesta relativamente plana en el asma, pocos estudios han sido capaces de confirmar la relevancia clínica de estas diferencias. En los cuadros se muestran las dosis aproximadamente equipotentes de diferentes glucocorticoides inhalados en base a la eficacia de la literatura disponible. La eficacia de algunos productos varía cuando se administra a través de diferentes dispositivos inhaladores. El mayor beneficio de los GCI es alcanzado en adultos a dosis relativamente bajas, equivalente a 400ug de budesonida por día. El incremento de dosis altas proporciona un pequeño beneficio adicional en términos de control de asma, pero incrementa el riesgo de eventos adversos. Sin embargo hay una marcada variabilidad individual de respuesta por los GCI y debido a esto y a la reconocida pobre adherencia al tratamiento con GCI, muchos pacientes requieren altas dosis para alcanzar el beneficio terapéutico total. Como el consumo de tabaco reduce la capacidad de respuesta por los GCI, puede ser necesario la administración de altas dosis en pacientes que fuman. Para alcanzar el control clínico, es preferible la terapia complementaria con otra clase de medicamentos en lugar de altas dosis de GCI. Sin embargo, existe una clara relación entre las dosis de GCI y la prevención de exacerbaciones agudas severas de asma. Por lo tanto algunos pacientes con asma severa pueden beneficiarse del tratamiento prolongado con altas dosis de GCI.

<sup>11</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *technology appraisal guidance 138. Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and in children aged 12 years and over. 2008*

<sup>12</sup> *Advice on the management of chronic asthma is based on the recommendations of the British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network (updated May 2011); updates available at [www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk)*

<sup>13</sup> *National Heart, Lung, and Blood Institute: Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. Bethesda, MD. 2007. Available from URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>*

<sup>14</sup> Fanta C, Fletcher S. *An overview of asthma management. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2012 [acceso 25 de febrero de 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>*

<sup>15</sup> *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.*

**ESTIMADO DE LA DOSIS DIARIA EQUIPOTENTE DE GLUCOCORTICOIDES INHALADOS  
PARA ADULTOS**

| Glucocorticoide inhalado                              | Dosis diaria baja (ug) | Dosis diaria media (ug) | Dosis diaria alta (ug) |
|---|------------------------|-------------------------|------------------------|
| Beclometasona dipropionato – Clorofluorcarbonos (CFC) | 200 - 500              | >500 - 1000             | >1000 - 2000           |
| Beclometasona dipropionato – Hidrofluoralcano (HFA)   | 100 - 250              | >250 - 500              | >500 - 1000            |
| Budesonida  | 200 - 400              | >400 - 800              | >800 - 1600            |
| Ciclesonida   | 80 - 160               | >160 - 320              | >320 - 1280            |
| Flunisolida   | 500 - 1000             | >1000 - 2000            | >2000                  |
| Fluticasona propionato                                | 100 - 250              | >250 - 500              | >500 - 1000            |
| Nometasona furoato                                    | 200                    | ≥400                    | ≥800                   |
| Triamcinolona acetona                                 | 400 - 1000             | >1000 - 2000            | >2000                  |

**ESTIMADO DE LA DOSIS DIARIA EQUIPOTENTE DE GLUCOCORTICOIDES INHALADOS  
PARA NIÑOS MAYORES DE 5 AÑOS**

| Glucocorticoide inhalado   | Dosis diaria baja (ug) | Dosis diaria media (ug) | Dosis diaria alta (ug) |
|----------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| Beclometasona dipropionato | 100 - 200              | >200 - 400              | >400                   |
| Budesonida                 | 100 - 200              | >200 - 400              | >400                   |
| Budesonida-neb             | 250 - 500              | >500 - 1000             | >1000                  |
| Ciclesonida                | 80 - 160               | >160 - 320              | >320                   |
| Flunisolida                | 500 - 750              | >750 - 1250             | >1250                  |
| Fluticasona propionato     | 100 - 200              | >200 - 500              | >500                   |
| Nometasona furoato         | 100                    | ≥200                    | ≥400                   |
| Triamcinolona acetona      | 400 - 800              | >800 - 1200             | >1200                  |

- Adams N. et al. 2008.<sup>16</sup> Realizaron una Revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar los resultados clínicos en estudios que compararon la beclometasona y la budesonida inhalados para el tratamiento del asma crónico. Veinticuatro estudios cumplieron los criterios de inclusión (1174 participantes). La calidad metodológica fue variable. Un metaanálisis de los estudios cruzados (cross-over) no demostró una diferencia significativa entre Beclometasona dipropionato (DPB) y Budesonida (BUD) para el Volumen Espiratorio Forzado dentro del primer segundo (VEF1), Flujo Espiratorio Máximo (FEM) matutino, FEM vespertino, síntomas de asma o el uso de agonista beta2 de rescate, en un rango de dosis de 400 a 1000 mcg/d. La mayoría de los ensayos cruzados (cross-over) tuvo defectos de diseño significativos relacionados con una falta de lavado o con un fallo para excluir los

<sup>16</sup> Adams N, Bestall JM, Jones PW. Beclometasona versus budesonida inhaladas para el asma crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).



efectos de arrastre, por lo que los resultados se deben considerar con cautela. Un estudio cruzado (cross-over) único con un lavado adecuado mostró que BUD 400 mcg/d administrada con un inhalador de polvo seco (IPS) de Turbohaler puede ser más efectiva que DPB 400 mcg/d administrado con un IPS de Rotahaler para reducir la hiperreactividad bronquial a la histamina: Diferencia de medias ponderada (DMP) 0,43 log<sub>10</sub> PC20 VEF1 (intervalos de confianza [IC] del 95%: 0,05; 0,81 log<sub>10</sub> PC20 VEF1). Un metanálisis de estudios de ajuste de disminución de la dosis (231 pacientes), de dos grupos paralelos, mostró que se necesitó menos cantidad de BUD administrada a través de un IPS de Turbohaler para mantener el control en adultos asmáticos en comparación con DPB administrado a través de un inhalador dosificador con o sin espaciador: 444 mcg/d de DMP (IC del 95%: 332 a 556 mcg/d). Hay pocos datos de ensayos controlados aleatorios de alta calidad que hayan comparado la eficacia relativa de DPB y BUD. Las guías actuales asumen que el DPB y la BUD tienen igual eficacia, por lo que para cada nivel definido de gravedad del asma, las dosis recomendadas de DPB y BUD son las mismas. Aunque hay algunos datos para sugerir que la BUD administrada a través de Turbohaler es más efectiva que el DPB administrado a través de Rotahaler o inhalador (con y sin espaciador), estas comparaciones pierden solidez por el uso de diferentes dispositivos de administración, y no son suficientes para justificar un cambio en las recomendaciones de las guías.

- En Micromedex<sup>17</sup> señalan que los ensayos a corto plazo han demostrado que la budesonida es tan eficaz como la beclometasona en el tratamiento del asma. Varios estudios doble ciego, han comparado la eficacia de budesonida con beclometasona para el tratamiento del asma en adulto que reciben dosis estándar (200 a 800mcg/día), en adultos que reciben dosis altas (800 a 1600mcg/día) y en los niños. La duración del tratamiento en la mayoría de los ensayos ha sido a corto plazo, entre 2 y 8 semanas, ya que hay un remanente de fuertes efectos antiasmáticos con corticoesteroides inhalados, parece poco probable que tales ensayos a corto plazo podrían detectar diferencias terapéuticas entre los medicamentos. Algunos estudios afirman la superioridad de la budesonida al utilizar un espaciador en el grupo de budesonida y un inhalador convencional en el grupo de beclometasona.

## 2.2 SEGURIDAD

- GINA 2011.<sup>18</sup> Los efectos adversos locales de los glucocorticoides inhalados incluyen candidiasis orofaríngea, disfonía y ocasionalmente tos por irritación de las vías aéreas. Para los Microdosificadores inhalatorios presurizados (IPDM) la prevalencia de estos efectos puede ser reducido por el uso de ciertos dispositivos. El lavado de boca después de la inhalación puede reducir la candidiasis oral. El uso de profármacos que son activados en el pulmón, pero no en la faringe y las nuevas formulaciones y dispositivos que reducen el depósito orofaríngeo pueden minimizar esos efectos sin la necesidad de un espaciador o lavado de boca. Los glucocorticoides inhalados se absorben desde el pulmón, representando un cierto grado de biodisponibilidad sistémica. El riesgo de los efectos adversos de un glucocorticoide inhalador depende de la dosis y la potencia, el sistema de llegada,

<sup>17</sup> Budesonide Drugdex® Evaluations. Micromedex®. Healthcare series. Available from <http://www.thomsonhc.com/> el 01/03/2012

<sup>18</sup> From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.



la biodisponibilidad sistémica, el metabolismo de primer paso en el hígado, y la vida media de la fracción del medicamento absorbido sistémicamente (desde los pulmones y posiblemente de los intestinos). Por lo tanto el efecto sistémico difiere entre los glucocorticoides inhalados. Varios estudios comparativos han demostrado que ciclesonida, budesonida, fluticasona en dosis equipotentes tienen menos efectos adversos. La evidencia actual sugiere que en adultos, los efectos sistémicos de los GCI no son un problema en dosis menores o iguales a 400ug de budesonida o equivalente al día.

Los efectos secundarios sistémicos del tratamiento a largo plazo con altas dosis de glucocorticoides inhalados incluyen moretones, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, también han sido asociados a cataratas y glaucoma en estudios transversales, pero no hay evidencia de posterior catarata subcapilar en estudios prospectivos. Una de las dificultades para establecer la significancia clínica de estos efectos adversos se encuentra en disociar los efectos de altas dosis de glucocorticosteroides inhalados por el efecto de cursos orales de glucocorticoides tomados por pacientes con asma severa. No hay evidencia que el uso de glucocorticoides inhalados incrementa el riesgo de infecciones pulmonares, incluyendo tuberculosis.

– Precauciones:<sup>4</sup>

- Se debe tener precaución cuando un paciente asmático va a cambiar de tratamiento desde corticosteroides sistémicos a corticosteroides inhalados porque puede producirse muerte por insuficiencia adrenal.
- Los corticoides inhalados causan una reducción en la velocidad de crecimiento cuando se administran a los pacientes pediátricos.
- Puesto que budesonida se absorbe y es activa sistémicamente, particularmente con dosis elevadas, la supresión de la función hipotálamo-hipófisis-suprarrenales se asocia con la administración de este corticoide. Sucede lo mismo cuando no se busca una dosis mínima para administrar.
- Por la absorción sistémica que sufren los corticoides inhalados, los pacientes que reciben estos fármacos deben ser sometidos a observación en búsqueda de cualquier evidencia de efectos sistémicos secundarios a corticoides. Se debe tener un cuidado especial con los pacientes postquirúrgicos o durante periodos de estrés, puesto que puede haber una respuesta adrenal inadecuada.
- Es posible que los efectos corticoides sistémicos, tales como hipercortisolismo y supresión adrenal aparezcan en un pequeño número de pacientes, particularmente si reciben dosis elevadas. Si esto ocurre, debe reducirse lentamente la dosis de budesonida y manejar una posible reaparición de los síntomas de asma.
- El reemplazo de los glucocorticoides sistémicos con budesonida oral puede enmascarar cuadros alérgicos, por ejemplo, rinitis y eczema.
- La disfunción hepática altera la eliminación de glucocorticoides, e incrementa la disponibilidad sistémica de budesonida oral.
- En la prueba de Ames no se ha evidenciado un potencial mutagénico, pero estudios en ratones demuestran un aumento en la incidencia de gliomas y daño hepatocelular.
- Es teratogénico y embriotóxico en animales de laboratorio, las consecuencias principales son anomalías esqueléticas, bajo peso al nacer y muerte fetal, pero no se han realizados estudios bien controlados



en humanos por lo que su uso durante el embarazo debe ser bien justificado, budesonida se halla presente en la leche materna.

- En los pacientes con insuficiencia hepática la farmacocinética se altera aunque no se ha establecido la importancia clínica de esta alteración, su uso en pacientes con insuficiencia renal todavía no se ha estudiado en buenas condiciones.

### 2.3 COSTO /DISPONIBILIDAD<sup>19</sup>

- El costo de:
  - Budesonida 100mcg/dosis x 300 dosis aerosol para inhalación es S/ 28.00
  - Budesonida 200mcg/dosis x 200 o 300 dosis aerosol para inhalación es S/ 22.00
  - Beclometasona 250mcg/dosis x 200 dosis aerosol para inhalación es de S/ 7.18
  - Beclometasona 50mcg/dosis x 200 a 250 dosis aerosol para inhalación es S/ 5.92

### 2.4 REGISTROS

- A Marzo 2012<sup>20</sup>, existen
  - 02 Registros Sanitarios vigentes de Budesonida de 200 mcg/dosis aerosol para inhalación y ninguno de Budesonida 100mcg/dosis aerosol para inhalación.
  - 03 Registros Sanitarios vigentes de Beclometasona de 250 mcg/dosis aerosol para inhalación.
  - 03 Registros sanitarios de Beclometasona de 50mcg/dosis aerosol para inhalación.

## III. CONCLUSIÓN

1. El asma una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.
2. La OMS calcula que en la actualidad hay 235 millones de pacientes con asma. Es la enfermedad crónica más frecuente en los niños y está presente en todos los países, independientemente de su grado de desarrollo. Más del 80% de las muertes por asma tienen lugar en países de ingresos bajos y medios-bajos. A menudo el asma no se diagnostica correctamente ni recibe el tratamiento adecuado, creando así una importante carga para los pacientes y sus familias, y pudiendo limitar la actividad del paciente durante toda su vida.
3. El abordaje escalonado para el tratamiento farmacológico en los pacientes asmáticos se creó con el fin de lograr y mantener un adecuado control del asma, tomando en cuenta la seguridad, posibles efectos adversos y costos de dicho tratamiento. Las categorías según la gravedad del asma son: Asma intermitente (Paso 1), asma persistente leve (Paso 2), asma persistente moderada (Paso 3) y asma persistente grave (Paso 4,5 y 6).

<sup>19</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE) accesado por: <http://www2.seace.gob.pe/> el 01/03/2012

<sup>20</sup> Sistema Integrado de Información (SI-DIGEMID) Accesado el 01/03/2012



4. Las guías actuales de tratamiento recomiendan el uso de glucocorticoides inhalados (GCI) como terapia de primera línea para el control a largo plazo de los síntomas *persistentes* de asma en niños y adultos. Los GCI reducen la severidad de los síntomas, mejoran el control del asma y la calidad de vida, mejoran el flujo espiratorio máximo y la espirometría, disminuyen la hiperreactividad de las vías respiratorias, previenen las exacerbaciones, reducen los ciclos de corticosteroides sistémicos, la atención de urgencias, hospitalizaciones y muertes por asma, y posiblemente atenúa la pérdida de función pulmonar en los adultos.
5. La budesonida es un corticosteroide sintético anti-inflamatorio con una potente actividad glucocorticoide, pero débil efecto mineralocorticoide. Su efecto terapéutico se explica por su acción local directa sobre el tracto respiratorio.  
El mecanismo preciso de las acciones corticosteroides sobre la inflamación en el asma no se conoce bien aún. Los corticoides han demostrado que poseen un amplio rango de actividades inhibitorias contra múltiples tipos de células (por ejemplo, células mastoideas, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores (por ejemplo, histamina, eicosanoides, leucotrienos y citocinas) involucrados en la inflamación alérgica y no alérgica. Las acciones antiinflamatorias de los corticoides contribuyen con su eficacia en el tratamiento del asma.
6. Budesonida está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y el British National Formulary (BNF) para el tratamiento del asma en adultos y niños.
7. Budesonida se encuentra considerada en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS en niños, pero no en el PNUME. La alternativa considerada en el PNUME es Beclometasona.
8. En cuanto a la eficacia de Budesonida la revisión sistemática concluye que hay pocos datos de ensayos controlados aleatorizados de alta calidad que hayan comparado la eficacia relativa de beclometasona y budesonida. Las guías actuales asumen que Beclometasona y budesonida tienen igual eficacia, por lo que para cada categoría según gravedad del asma, la dosis recomendada de beclometasona y budesonida son las mismas. El GINA refiere que la eficacia de algunos productos puede variar cuando se administra a través de diferentes dispositivos inhaladores, tal es así que hay algunos datos que sugieren que budesonida a través de turbóhaler es más efectiva que la beclometasona administrado a través de un inhalador convencional, estas comparaciones pierden solidez precisamente por el uso de diferentes dispositivos de administración.
9. En cuanto a seguridad, El riesgo de los efectos adversos de un glucocorticoide inhalador depende de la dosis, la potencia, el sistema de llegada, la biodisponibilidad sistémica, el metabolismo de primer paso en el hígado, y la vida media de la fracción del medicamento absorbido sistémicamente. Por lo tanto el efecto sistémico difiere entre los glucocorticoides inhalados. Varios estudios comparativos han demostrado que budesonida, fluticasona en dosis equipotentes tienen menos efectos adversos. La evidencia actual sugiere que en adultos, los efectos sistémicos de los GCI no son un problema en dosis menores o iguales a



400ug de budesonida o equivalente al día. Budesonida es teratogénico y embriotóxico en animales de laboratorio, las consecuencias principales son anomalías esqueléticas, bajo peso al nacer y muerte fetal, pero no se han realizados estudios bien controlados en humanos por lo que su uso durante el embarazo debe ser bien justificado.

10. En cuanto a los costos, Budesonida resultó ser 3 a 4 veces más costosa que Beclometasona 200ug/dosis y 100ug/dosis respectivamente.
11. Budesonida 100 mcg/dosis y 200 mcg/dosis, se comercializa bajo la forma farmacéutica de aerosol para inhalación y cuenta con 02 registros sanitarios vigentes sólo para la concentración de 200mcg/dosis.
12. En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Budesonida para el tratamiento de asma, se encuentra justificada en población pediátrica de acuerdo a la recomendación de la Organización Mundial de la Salud

Lima 27 de Abril del 2012

MCN/SVL/JGM/jgm