



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**COMPARACIÓN DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE BUDESONIDA  
VERSUS FLUTICASONA INHALADAS PARA EL CONTROL DEL ASMA EN  
NIÑOS DE 0 A 18 AÑOS EN POBLACIÓN ABIERTA. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:**

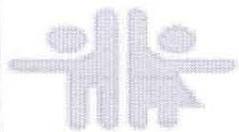
**ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**P R E S E N T A:**

**DR. JOSÉ ALBERTO CARRANCO DUEÑAS**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LÓPEZ**



**INP**

**MÉXICO, D.F.**

**MMX**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

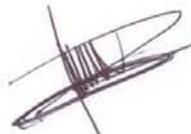
**COMPARACIÓN DE EFECTIVIDAD Y-  
SEGURIDAD DE BUDESONIDA VERSUS  
FLUTICASONA PARA EL CONTROL DEL ASMA  
EN NIÑOS DE 0 A 18 AÑOS EN POBLACIÓN  
ABIERTA**



**DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ  
DIRECTOR GENERAL INP  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**



**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ  
TUTOR DE TESIS**

## INDICE

I.	ANTECEDENTES	2
II.	EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ESTEROIDES	5
	II.I EFECTOS ADVERSOS LOCALES	6
	II.II EFECTOS ADVERSOS SISTEMICOS	6
	II.III OTROS EFECTOS SECUNDARIOS	7
III.	OPTIMIZACION DEL USO DE ESTEROIDES	7
	III.I MEJOR ADMINISTRACION DEL FARMACO	7
	III.II MEJOR TERAPEUTICA CON ESTEROIDES INHALADOS	7
	III.III DEPOSITO PULMONAR Y EFECTO CLINICO	7
IV.	EFICACIA	9
	IV.I CALIBRE DE LAS VIAS RESPIRATORIAS	9
	IV.II SINTOMAS Y USO DE AGONISTAS BETA 2	9
	IV.III EXACERBACIONES DEL ASMA	9
	IV.IV ESTADO DE SALUD	10
	IV.V EFECTO ECONOMIZADOR DE LOS ESTEROIDES ORALES	11
V.	SEGURIDAD	11
	V.I FUNCION SUPRARRENAL	11
	V.II EFECTOS OROFARINGEOS SECUNDARIOS	11
VI.	CONCLUSIONES	12
VII.	BIBLIOGRAFIA	13

# Comparación de efectividad y seguridad de Budesonida versus Fluticasona inhaladas para el control del asma en niños de 0-18 años en población abierta

## I. ANTECEDENTES

El asma es una enfermedad inflamatoria, crónica, de origen multifactorial, la cual se caracteriza por una hiperreactividad bronquial, que clínicamente se traduce en tos, disnea de grado variable y de carácter reversible como resultado de una reducción de la luz bronquial provocada por espasmo de la musculatura, edema e hipersecreción de moco con aumento de su viscosidad, lo que conduce a una insuficiencia respiratoria de tipo obstructivo.<sup>1,2</sup>

Los glucocorticoides se utilizaron por vez primera en el tratamiento del asma bronquial grave en el año 1950, en forma de inyecciones parenterales de cortisona. Gelfand, en el año 1951, administró acetato de cortisona nebulizada, y Foulds, en 1955, empleó hidrocortisona inhalada. Ambos se consideran los primeros intentos de utilización de la vía inhalatoria para evitar los efectos secundarios sistémicos. Posteriores modificaciones químicas en la estructura básica de la hidrocortisona permitieron obtener derivados con una mayor actividad tópica. El primer esteroide inhalado que se comercializó internacionalmente fue el dipropionato de beclometasona, el cual se desarrolló en la década de los años setenta, y fue pronto utilizado como medicamento de segunda línea en la terapia antiasmática. De forma gradual, se incorporaron otros compuestos de mayor actividad antiinflamatoria y con una mejor biotransformación como la budesonida y la fluticasona. Al finalizar los años ochenta, los glucocorticoides inhalados pasaron a ocupar la primera línea de tratamiento antiasmático, al ser reconocida su capacidad para reducir la hiperreactividad bronquial, originada en el sustrato inflamatorio crónico presente en el asma bronquial.<sup>4,5,6</sup>

Los corticosteroides inhalados son en el fundamento del tratamiento del asma crónica, y en las guías recientes se recomienda su uso en todos los pacientes, excepto en aquellos con síntomas leves, intermitentes. El propionato de fluticasona es uno de los corticosteroides inhalados autorizado para el tratamiento del asma en niños y adultos, y se une a un grupo de agentes más antiguos, que incluyen la budesonida.<sup>7,8</sup>

En la actualidad no hay duda que los esteroides inhalados son las drogas de elección en el manejo del asma en todos los grupos de edad, tal como lo resaltan los diferentes consensos, sin embargo, parece haber una tendencia a subutilizarlos principalmente por el temor infundado hacia los efectos secundarios sistémicos, existiendo una creciente evidencia en la literatura de que el buen uso de ellos, utilizando las dosis más bajas posibles, mediante adecuado uso de los espaciadores, con generación de partículas más pequeñas y con la aparición de moléculas con biodegradación más rápida, han hecho reconsiderar el uso de estos medicamentos en más pacientes.<sup>11</sup>

Hay actualmente un nuevo entendimiento de la enfermedad mediante el conocimiento acerca del papel preponderante que juegan las vías aéreas pequeñas en la fisiopatología del asma, derivándose de este concepto la necesidad de producir partículas de menor tamaño que lleguen hasta ese lugar y así optimizar su eficacia. Se considera que un mejor índice terapéutico, es decir la optimización de la relación entre efectos tópicos (deseados) vs. sistémicos (indeseables) hace que, comparativamente, algunos de los esteroides sean considerados más seguros y efectivos a la vez.<sup>4,11</sup>

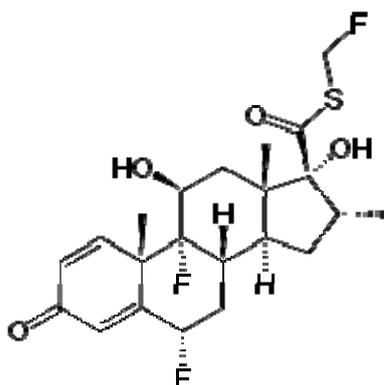
Un alto índice terapéutico es conferido por:

- Una droga con baja absorción orofaríngea

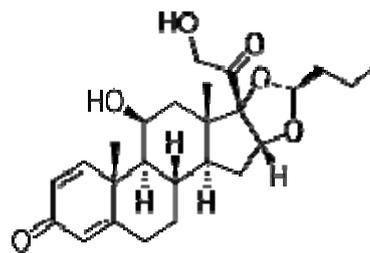
- Un espaciador que reduzca el depósito orofaríngeo de la droga
- Un inhalador que logre un alto depósito pulmonar y un bajo depósito orofaríngeo.

Los glucocorticoides inhalados disponibles hoy en día son derivados sintéticos de la molécula básica del hidrocortisol. En la década de los años sesenta, con la introducción de un halógeno en el núcleo esteroideo, se sintetizó un grupo de fármacos con elevada actividad tópica cutánea (triamcinolona, dexametasona y betametasona), los verdaderos predecesores de los actuales esteroides inhalados. Sucesivas investigaciones consiguieron aumentar la absorción local cuando se incrementó el poder lipofílico de la sustancia, con la introducción de un éster o acetónido en posición 16  $\alpha$  o 16  $\alpha$ -17  $\alpha$ .<sup>4,5,11</sup> La budesonida es un 16  $\alpha$  - 17  $\alpha$  acetalglucocorticoide no halogenado y estructuralmente relacionado con la 16  $\alpha$ -hidroxiprednisolona, que posee un elevado cociente de actividad antiinflamatoria local frente a la sistémica, presentando una biotransformación hepática y potencia terapéutica superior a la del dipropionato de beclometasona.<sup>4,5,11</sup>

El propionato de fluticasona está relacionado con la estructura del dipropionato de beclometasona y se diferencia de los preparados anteriores por su doble fluorinización en el anillo esteroideo (6  $\alpha$  y 9  $\alpha$ ) y por una cadena lateral en posición 17  $\alpha$ . Aunque posee una menor hidrosolubilidad que la budesonida, tiene una elevada afinidad por el receptor glucocorticoide.<sup>3,4,22</sup>



BNA



A

Glucocorticoide Inhalado	Vida media (hr)	Aclaramiento (L/min)	Volumen de distribución (1kg)	Biodisponibilidad oral (%)
Budesonida	2.8	1.4	4.3	11
Fluticasona	3.1	1.5	3.7	0

El efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en el nivel broncopulmonar se consigue por varios mecanismos:

- a) Inhiben la migración de las células inflamatorias, al reducir la producción de las citocinas y bloquear la formación de los leucotrienos y del factor de activación plaquetaria (PAF), que coordinan y hacen perdurar el mecanismo inflamatorio crónico<sup>3, 4, 5</sup>
- b) Reducen la permeabilidad vascular y la exudación hacia las vías aéreas, por disminuir la producción de la enzima SONI, prostaglandinas vasoactivas (PGE2), tromboxano, leucotrienos (LTD4) y el factor activador de plaquetas (PAF)<sup>3, 4, 5</sup>
- c) Promueven la destrucción celular de eosinófilos y linfocitos inmaduros por un mecanismo de apoptosis, mediado por la producción de endonucleasas<sup>3, 4, 5</sup>
- d) Actúan sobre las células del endotelio vascular de las vías aéreas y las glándulas secretoras de moco, y reducen la filtración plasmática endotelial, el volumen del esputo y su contenido en albúmina<sup>3, 4, 5</sup>
- e) Ejercen su acción sobre las células del músculo liso, modulando su contractilidad, al incrementar la densidad de  $\beta$ -adrenorreceptores e inhibiendo, por otra parte, sustancias con poder broncoconstrictor, como el leucotrieno D4 y el factor activador de plaquetas (PAF).<sup>3, 4, 5</sup>

Existen tres formas de comparar los esteroides:

- a) *Con base en su potencia*, pueden ser valorados mediante el test de blanqueamiento de la piel, el cual es un método controvertido ya que no se realiza en el órgano blanco específico donde actúa el esteroide; puede también medirse a través de la afinidad por sus receptores, pero teniendo en cuenta que la interacción del esteroide y la célula es mucho más compleja, este método también es impreciso; finalmente se han hecho intentos por medir la actividad de transcripción de genes conocidos que son controlados por los receptores de esteroides, así como también otra estrategia es medir la liberación de histamina por basófilos, la viabilidad de los eosinófilos y liberación de eicosanoides de las células de la vía aérea después de cultivo prolongado con varias drogas.<sup>3, 4, 5, 75, 76</sup>
- b) *Por sus características farmacocinéticas o farmacodinámicas*. Debido a la dificultad ya comentada para estimar la actividad tópica de los esteroides inhalados en la vía aérea se ha propuesto calcular los perfiles de biodisponibilidad pulmonar y sistémica. Los glucocorticoides inhalados están diseñados para conseguir los mayores efectos locales en el nivel broncopulmonar y reducir al máximo la biodisponibilidad sistémica de la sustancia, así como sus efectos secundarios en el nivel general. Se define como *índice terapéutico* a la proporción entre la actividad tópica antiinflamatoria (efectos deseables) y las acciones adversas en el nivel sistémico. Este índice depende, fundamentalmente, de 3 factores para cada tipo de esteroide inhalado.<sup>3, 4, 5</sup>
  1. *Potencia antiinflamatoria del medicamento*: La eficacia terapéutica local está influida por la absorción en la mucosa de la vía aérea y la afinidad del esteroide por el receptor, parámetros que varían para cada tipo de glucocorticoide inhalado. Con frecuencia se utiliza la prueba del blanqueo en la dermis como referencia de la potencia relativa (ya comentada su limitación). La budesonida es uno de los glucocorticoides con gran hidrosolubilidad y alta afinidad por el receptor, superando a la hidrocortisona. Por su poder lipofílico presenta una lenta liberación y una prolongada estimulación de los receptores locales. El propionato de fluticasona, supera en afinidad a la dexametasona, al monopropionato de beclometasona, al flunisolide y a la budesonida, y llega a duplicar en potencia antiinflamatoria al dipropionato de beclometasona.<sup>3, 4, 5, 57, 69, 70</sup>
  2. *Porcentaje del fármaco que alcanza las vías aéreas*: Tras la inhalación se produce un depósito orofaríngeo del fármaco (fracción oral), sólo una parte del mismo alcanza el aparato respiratorio (fracción pulmonar). Variables dependientes de la técnica y del tipo de dispositivo inhalatorio empleado (cámaras espaciadoras de gran volumen,

dispensadores de polvo seco y nebulizadores) condicionan la proporción relativa de cada una de estas fracciones.<sup>3, 4, 5</sup>

3. *Biodisponibilidad sistémica del preparado y actividad glucocorticoidea de sus metabolitos:* Después de la administración de un esteroide inhalado, una parte queda depositada en la orofaringe y pasa al tracto gastrointestinal después de su deglución. Esta fracción oral, absorbida a través del sistema porta, alcanza el hígado, en el que se produce su metabolización mediante una oxidación vía citocromo P-450 (metabolismo de “primer paso”). En el caso de la budesonida, el esteroide inhalado del que mejor se conocen sus pasos metabólicos, se generan unos productos con baja o nula actividad glucocorticoidea (16  $\beta$ -hidroxiprednisolona y 6  $\alpha$ -hidroxibudesonida)<sup>3, 4, 5</sup>

La budesonida tiene un metabolismo hepático cercano a 90 %, con una aclaración que puede alcanzar 1,4 L/min, muy próximo al máximo aclaramiento del hígado (1,5 L/min). La fluticasona muestra un metabolismo hepático cercano a 100 % y una biodisponibilidad oral próxima a 0. En conclusión, para los esteroides inhalados con elevada biotransformación hepática, el factor limitante de su primera metabolización es el propio flujo sanguíneo hepático. 73 % de la fracción pulmonar está disponible para el organismo.<sup>3, 4, 5</sup>

- c) El mejor criterio para definir el mejor esteroide inhalado es un incremento en el efecto clínico sin ningún incremento en efecto sistémico o con un incremento mucho menor en el efecto sistémico que el incremento en el efecto clínico. El índice terapéutico cuantifica la relación entre beneficios y riesgos de la droga administrada. Se acepta que mientras mayor sea el índice mejor la relación riesgo/beneficio, el mayor índice debe ser alcanzado por el esteroide con la más baja absorbilidad sistémica vía la orofaringe e intestinal, sumadas, mediante el uso de un espaciador que reduzca la deposición orofaríngea o mediante un inhalador con un propelente tipo hidrofluoroalcano que suministre partículas más finas al pulmón y evite el depósito faríngeo, lo cual llevaría a minimizar la exposición pediátrica a esteroides mientras que maximizaría la actividad antiinflamatoria en el órgano blanco (pulmón).<sup>3, 4, 25</sup>  
Los esteroides inhalados que son ampliamente metabolizados en el hígado (tal como la fluticasona) o que tienen unas excelentes características de depósito pulmonar (tal como el dipropionato de beclometasona) deben ser los de primera elección para el manejo.<sup>3, 4, 25</sup>
- d) *Mediante estudios clínicos.* Es el método óptimo para compararlos. Lo primordial es incluir pacientes que se sabe responden a esteroides, también es importante incluir múltiples dosis para comparar dosis-respuesta.<sup>25, 26, 27, 28</sup>

## **II. EFECTOS ADVERSOS DE LOS ESTEROIDES**

En relación con los esteroides inhalados con selectividad pulmonar, aunque los riesgos de efectos secundarios descienden con respecto a su administración oral, se han evidenciado manifestaciones de tipo local y sistémicas.<sup>27, 28</sup>

## **II.I Efectos adversos locales**

Entre los más importantes cabe destacar la candidiasis orofaríngea, la disfonía y la tos.<sup>34</sup>

- a) *Candidiasis orofaríngea*: La candidiasis orofaríngea produce síntomas clínicos en 5 % de los pacientes. En rara ocasión requiere tratamiento antifungoso o progresa hacia una esofagitis. La candidiasis sintomática está relacionada con la dosis total administrada y con el grado de depósito orofaríngeo. Asimismo, aumenta su frecuencia cuando se fracciona la dosis diaria en más de 2 tomas. Las cámaras espaciadoras, los inhaladores de polvo seco y, en menor medida, los enjuagues bucofaríngeos disminuyen su incidencia.<sup>34</sup>
- b) *Disfonía*: Es la complicación local más frecuente, que llega a afectar hasta a un tercio de los sujetos tratados. Está relacionada con el desarrollo de una miopatía esteroidea de las cuerdas vocales. Depende de la dosis total y de la duración del tratamiento esteroideo, no remite con la utilización de cámaras y generalmente suele recurrir con la reintroducción del fármaco.<sup>34</sup>
- c) *Tos*: Por regla general, la tos está relacionada con la inhalación mediante el sistema clásico de inhalador de dosis metrada y puede originarse por los propelentes o componentes tensoactivos, como el ácido oleico, que además pueden desencadenar un descenso apreciable del *volumen espiratorio forzado* en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>). La utilización de sistemas de polvo seco permite controlar este problema.<sup>34</sup>

## **II.II Efectos adversos sistémicos**

Están muy relacionados con la dosis de fármaco administrada, la biotransformación de cada esteroide, y el uso de cámaras espaciadoras o dispositivos inhalatorios de polvo seco. Se han descrito: supresión de la función suprarrenal, trastornos del metabolismo óseo, alteraciones en el crecimiento infantil, y algunas anomalías cutáneas.<sup>27,35</sup>

- a) *Supresión de la función suprarrenal*: Existe una gran variabilidad individual para predecir la dosis de seguridad por debajo de la cual no existe supresión significativa del eje hipófisis -suprarrenal. Puede detectarse una supresión cuantificable con dosis superiores a 1 600 µg/d, aunque existen controversias respecto a la inocuidad de dosis más bajas. Se han observado cambios importantes en la excreción urinaria y en los niveles plasmáticos de cortisol con dosis de 800 µg/d de dipropionato de beclometasona y hasta de 400 µg/d de budesonida. Sin embargo, estos estudios incluyen pacientes que han realizado tratamientos orales con esteroides y son discutibles las pruebas bioquímicas utilizadas para evaluar la función suprarrenal. No se conoce con exactitud qué significado clínico tienen los cambios analíticos detectados. La budesonida y la fluticasona tienen menor efecto supresor que la beclometasona y, cuando se utilizan con un sistema espaciador inhalatorio, pueden alcanzarse dosis de 2 000 µg/d sin datos analíticos de supresión glandular.<sup>14, 62, 63, 64</sup>
- b) *Trastornos del metabolismo óseo*: Se ha demostrado que los glucocorticoides inhalados alteran diversos marcadores de formación ósea y disminuyen la masa ósea mineral, con riesgo de inducir osteoporosis. Dosis superiores a 1000 µg/d se relacionan con anomalías bioquímicas en la formación ósea. Sin embargo, al analizar períodos de terapia a largo plazo, no parecen detectarse efectos significativos y, además, se obtienen los mismos beneficios sobre la reparación ósea que se consiguen al retirar la toma de esteroides orales. En el caso de las mujeres posmenopáusicas que toman glucocorticoides inhalados junto a un suplemento estrogénico, se observa que la densidad mineral ósea permanece dentro de la normalidad.<sup>12, 57, 62, 63, 64</sup>

Al igual que en la supresión del eje hipófisis-suprarrenal, muchos de estos trabajos han sido criticados por incluir a pacientes que antes habían tomado esteroides por vía oral.<sup>57, 62, 63, 64</sup>

- c) *Alteraciones en el crecimiento infantil*: Se puede observar un patrón alterado en el crecimiento por el mal control de la propia enfermedad asmática. Además, pueden existir otras influencias nutricionales y fluctuaciones, con períodos desiguales de desarrollo, que dificultan la evaluación a corto plazo de la acción de esta terapia.<sup>57, 62, 63, 64</sup>

Dosis de 200 y 400 µg/d de budesonida no ocasionan deterioro en el crecimiento a corto plazo, y dosis de 200 µg de fluticasona tienen menos efectos que 400 µg de dipropionato de beclometasona. Se ha demostrado posterior a un análisis de un período de seguimiento de 4 años, que la budesonida, a dosis de 400 µg/d, carece de efectos sobre el crecimiento en niños asmáticos en edad escolar.<sup>57, 62, 63, 64</sup>

### **II.III Otros efectos secundarios**

Dosis elevadas de glucocorticoides inhalados se han relacionado con un aumento de la fragilidad capilar dérmica y con el desarrollo de petequias y equimosis posterior a microtraumatismos. Estos efectos no se han detectado con las dosis terapéuticas usuales. Se han publicado casos aislados en los que han aparecido trastornos psíquicos y alteraciones en el metabolismo de los lípidos en niños.<sup>24</sup>

## **III. OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ESTEROIDES**

### **III.I Mejor administración del fármaco**

Un efectivo depósito de la administración de la droga a nivel de la vía aérea es una precondition para un efectivo y un seguro tratamiento con esteroides inhalados. Un efectivo depósito de droga en el pulmón en el niño, depende de muchos factores incluyendo las características de salida del inhalador, facilidad de uso del inhalador en relación a las habilidades psicomotoras del niño y de su edad.<sup>17, 18, 19, 20</sup>

### **III.II Mejor terapéutica con esteroides inhalados**

Se ha mencionado la optimización de la administración de la droga mediante la generación de partículas más finas; el depósito pulmonar y el efecto clínico han sido determinados en adultos pero el tamaño óptimo no ha sido definido en los niños, sin embargo los estudios de impacto sugieren que el tamaño pequeño de la partícula es más importante en los niños, como lo demostró un estudio con beclometasona e hidrofluorocarbano (HFA-BDP) que produce partículas ultrafinas, alcanzando depósito de 50 a 80% de la dosis nominal, que es sustancialmente mayor que con otros sistemas que generan partículas mayores.<sup>34, 35, 37</sup>

### **III.III Depósito pulmonar y efecto clínico**

Existen diferencias en la cantidad de fármaco depositado en los pulmones en los diferentes estudios. La mayoría de estudios que miden la dosis-respuesta han fallado en demostrar estadísticamente diferencias significativas en los efectos clínicos de duplicar la dosis de un esteroide inhalado. Un ejemplo es el uso de budesonida con *turbohaler*, el cual se observó que produce efectos clínicos desde 100 µg/día y la diferencia entre dosis bajas y placebo eran mucho mayores que entre cuando se usaba 200 o 400 µg. Otros estudios han demostrado que el VEF<sub>1</sub> mejoraba con dosis de 100, 200 y 400 µg/día de budesonida y

espaciador con relación al placebo pero no encontró una mejoría proporcional cuando se aplicaban las dosis más grandes.

En relación con la fluticasona (diskhaler) las dosis de 100 y 200 µg /día lograron una significativa mejoría en el VEF, función pulmonar y síntomas asmáticos, pero no encontraron diferencias significativas entre las dos dosis usadas.<sup>40, 41, 42, 43, 44, 45</sup>

En resumen los estudios demuestran que se pueden lograr efectos benéficos aún con dosis tan bajas como 100 µg día en la mayoría de niños con asma de todos los grados de severidad, sin embargo una mejoría significativa requiere un incremento de cuatro veces en la dosis para producir un efecto sensible, así las dosis bajas tiene igual efecto clínico que las dosis mayores, ya que estudios clínicos bien conducidos fallan en mostrar un efecto adicional relevante sobre los síntomas y la función pulmonar cuando la dosis es incrementada más allá de 100 µg/día, mientras que otros estudios han encontrado que para los esteroides inhalados y los beta 2 agonistas hay un efecto clínico favorable cuando se mejora el depósito en el pulmón, lo cual claramente destaca la importancia de usar un efectivo sistema de inhalación para el tratamiento de estos niños.<sup>40, 41, 42, 43, 44, 45</sup>

Los esteroides inhalados administrados a bajas dosis (100 µg/día) pueden producir una notoria mejoría de los síntomas y de la función pulmonar en la mayoría de niños con asma de cualquier grado de severidad; las dosis más altas tienen poco beneficio adicional y si pueden aumentar sus efectos secundarios potenciales.<sup>40, 41, 42, 43, 44, 45</sup>

El tratamiento más seguro con esteroides inhalados es aquel que con la dosis más baja administrada mediante un sistema de inhalación que deposite la mayor proporción de medicamento en las vías aéreas bajas sea efectivo.<sup>44, 45, 46, 47</sup>

Todos los corticosteroides inhalados comparten muchas similitudes químicas y estructurales. Sin embargo, las diferencias farmacodinámicas producen diferencias en sus efectos clínicos. La potencia (una medida de la dosis en microgramos de un fármaco) que se requiere para producir una respuesta estándar es mayor para el propionato de fluticasona que para la budesonida. Cuando se evalúa en la prueba de blanqueo de la piel in vitro, la fluticasona es un 25% más potente que la budesonida. En otros ensayos, se han mostrado similares rangos de potencia sobre la actividad antiinflamatoria, que incluyen la inhibición de la liberación de histamina por los basófilos, la viabilidad de los eosinófilos y la expresión de la molécula-1 de adhesión celular vascular en cultivos de células epiteliales bronquiales. La fluticasona también muestra una afinidad de unión al receptor de glucocorticoides, considerablemente mayor cuando se compara con budesonida. Estos factores pueden dar como resultado una potencia clínica mayor de la fluticasona, requiriendo menores dosis para producir un control del asma igual o mejor comparado con la budesonida, debido a su acción en el pulmón. Sin embargo, estas ventajas potenciales son importantes solamente si las mismas no se logran a expensas de un incremento en la actividad sistémica del fármaco. El aumento de la potencia en sitios activos en el pulmón se puede compensar cuando el propionato de fluticasona se vuelve sistémicamente disponible. Una mayor potencia en el sitio del receptor pulmonar de glucocorticoide se reflejará en una mayor potencia en el sitio del receptor sistémico de glucocorticoide. Este factor, asociado con la vida media de eliminación más larga y mayor liposolubilidad del propionato de fluticasona comparado con los esteroides inhalados anteriores pueden provocar mayores tiempos de retención, y un incremento de la supresión de los glucocorticoides endógenos y un aumento de los efectos secundarios relacionados con los esteroides exógenos. Los estudios a corto plazo (menos de una semana) de dosis únicas y repetidas mostraron que la fluticasona produce una disminución significativamente mayor del cortisol plasmático medido en la mañana y de la excreción urinaria nocturna de cortisol, cuando se comparó con budesonida en dosis nominales diarias iguales.<sup>46, 47, 48, 49, 50</sup>

Es necesario tener en cuenta la razón eficacia relativa/efectos secundarios cuando se compara el rendimiento de los corticosteroides inhalados en la práctica clínica. El objetivo de esta revisión es

comparar los resultados de la eficacia y la seguridad en estudios que comparan fluticasona con budesonida en el tratamiento del asma crónica.<sup>46, 47, 48, 49, 50</sup>

## **IV. EFICACIA**

### **IV.I Calibre de las vías respiratorias**

El grupo mayor de participantes evaluados fue el de aquellos en los que el propionato de fluticasona se comparó con la budesonida en una razón de dosis nominal diaria de 1:2, en asmáticos tratados con esteroides no orales. En los estudios de este tipo que usaron un diseño de grupos paralelos, las mediciones del calibre de las vías respiratorias fueron significativamente mayores con el propionato de fluticasona comparado con la budesonida, o los resultados indicaron que hubo poca diferencia clínicamente significativa entre los cocientes de dosis. Se incluyeron niños y adultos, con asma de gravedad desde leve hasta grave, tratados con budesonida. Generalmente hubo poca heterogeneidad cuando los estudios se agruparon, los efectos del tratamiento observados se aplican a todos los pacientes representados en los estudios. Un análisis de subgrupos sugirió que posiblemente los efectos a favor del propionato de fluticasona pueden ser mayores en pacientes con enfermedad más grave tratados con dosis más altas. El apoyo para esta hipótesis proviene del único estudio grande, paralelo, que evaluó la eficacia relativa del propionato de fluticasona versus la budesonida en adultos con asma grave, algunos de los cuales eran tratados con esteroides orales en el momento del reclutamiento. En este estudio, el propionato de fluticasona a dosis de 1 000 mcg/d dio lugar a mejorías significativamente mayores del VEF1 y el FEM matutino comparado con la budesonida a dosis de 1 600 mcg/d. Estos resultados indican que hay poca probabilidad de que se vean diferencias clínicamente importantes del efecto cuando la fluticasona y la budesonida se usan en una razón de dosis diaria de 1:2. Una deducción lógica es que se pueden esperar beneficios aún mayores que favorezcan al propionato de fluticasona cuando se administre una dosis diaria nominal similar a la de la budesonida. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los esteroides inhalados cuando los datos de los ensayos que comparaban los fármacos en una razón de dosis 1:1 informaron los cambios con relación a los valores al inicio de los mismos resultados.<sup>16, 51, 52, 53, 54</sup>

Pocos estudios cruzados evaluaron la función de las vías respiratorias de forma que se pudiera analizar. No se evidenció diferencia entre el propionato de fluticasona y la budesonida, pero se pudieron combinar pocos estudios. Aunque todos los estudios fueron de calidad metodológica alta, no siempre se usaron períodos de lavado entre los tratamientos y no se puede excluir la posibilidad de efectos de arrastre del tratamiento anterior que enmascaren las diferencias reales entre los tratamientos. En resumen, los resultados del análisis de los estudios de grupos paralelos son más fiables.<sup>51, 52, 53, 54, 55</sup>

### **IV.II Síntomas y uso de agonistas beta 2**

Es difícil establecer conclusiones con respecto a la eficacia relativa del propionato de fluticasona y la budesonida para reducir los síntomas y el uso de agonistas beta 2 de rescate. Sin embargo, ningún estudio individual (de diseño de grupos paralelos o diseño cruzado) mostró una diferencia significativa entre el propionato de fluticasona y la budesonida, en una razón de dosis de 1:2 o de 1:1. En los pocos casos en los que los datos se pudieron combinar, cuando dos estudios informaron síntomas medidos con la misma escala métrica, no se observaron diferencias generales entre los grupos de tratamiento.<sup>55, 56, 58, 59</sup>

### **IV.III Exacerbaciones del asma**

Varios estudios informaron retiros del ensayo debidos a la exacerbación del asma. Aunque se utilizaron criterios diferentes con respecto a los retiros, la naturaleza subyacente del resultado evaluado

(empeoramiento del control del asma) fue la misma. Por lo tanto, se consideró apropiado combinar estos estudios. No se evidenciaron diferencias entre el propionato de fluticasona y la budesonida en una razón de dosis nominal diaria de 1:2 y no hubo heterogeneidad, lo que sugiere una respuesta consistente entre los estudios independientemente de los criterios utilizados para definir los retiros. La probabilidad de retiros debidos a exacerbaciones del asma no se puede considerar equivalente a las exacerbaciones que obligan a concurrir al servicio de urgencias, pero pueden ser una medida alternativa razonable para las mismas.<sup>60, 61, 62, 63, 64</sup>

Los datos de los ensayos que compararon el propionato de fluticasona y la budesonida en una razón de dosis nominal diaria de 1:2 sugieren que la fluticasona y los corticosteroides más antiguos no pueden considerarse equivalentes con respecto a la eficacia clínica. Las mejorías más marcadas del VEF1 y el FEM cuando se administró la mitad de la dosis diaria nominal de budesonida sugieren que la mayor potencia del propionato de fluticasona, demostrada en estudios de laboratorio, se refleja en ciertas medidas de resultado relevantes para la práctica clínica. Ningún estudio encontró diferencias significativas en cuanto a los síntomas, el uso de agonistas beta2 de rescate o de las exacerbaciones del asma. Aunque esto no puede ser utilizado para plantear que el propionato de fluticasona a la mitad de la dosis diaria es equivalente a la budesonida a la dosis total, sí sugiere que existe poca probabilidad de que se vean diferencias clínicamente importantes en el efecto cuando la fluticasona y la budesonida se usan a una razón de dosis diaria de 1:2. Revisiones previas han examinado la relación dosis- respuesta de budesonida y fluticasona.<sup>60, 61, 62</sup> Aunque cada corticoesteroide inhalado es efectivo para mejorar la función de las vías respiratorias comparado con placebo, no fueron evidentes efectos de la dosis sobre la respuesta, en las puntuaciones de los síntomas diurnos, el uso de agonista beta2 de rescate o los retiros debidos a la falta de eficacia, en ninguno de estos agentes usados en un amplio rango de dosis en asmáticos tratados con esteroides no orales.<sup>63, 64, 65, 66</sup>

En una revisión previa se mostró que el propionato de fluticasona exhibe un efecto de respuesta a la dosis para el VEF1 y el FEM matutino<sup>61</sup>. Dosis diarias más altas llevan a mejorías mayores cuando se comparan con dosis más bajas. Se pueden esperar beneficios aún mayores que favorezcan al propionato de fluticasona cuando se administre una dosis diaria nominal similar a la de budesonida. Muy pocos estudios hicieron esta comparación y no fue posible un análisis combinado general de los estudios. Los hallazgos de los estudios de grupos paralelos que compararon el propionato de fluticasona con la budesonida en una razón de dosis de 1:2 también parecen ser inconsistentes con el estudio único de disminución de la dosis<sup>14, 15</sup>. En ese estudio se mantuvo un aceptable control del asma con dosis diarias medias de fluticasona y budesonida, que no fueron significativamente diferentes. En vista de los resultados del análisis de fluticasona versus budesonida en una razón de 1:2, se esperaría que fueran necesarias dosis menores de fluticasona para mantener el control. Una explicación posible de la discrepancia es que se fijó un umbral de dosis diario mínimo de 100 mcg, y a partir de esta dosis no se intentaron más reducciones, justificando esto los autores que probablemente se habría deteriorado el control si las dosis se hubieran disminuido por debajo de este umbral, aunque esto no se probó directamente, por lo que no podemos descartar la posibilidad de que podría haberse logrado mayor disminución de la dosis con buenos resultados. Lo anterior pudo haber enmascarado una diferencia de la dosis de fluticasona y budesonida necesaria para alcanzar un control equivalente del asma.<sup>14, 15</sup>

#### **IV.IV Estado de salud**

Tres estudios informaron el estado de salud medido con un instrumento específico para el asma. En dos de estos estudios con diseño diferente se observaron significativamente mejores puntuaciones en los pacientes que recibían PF comparado con DPB. Se necesitan estudios adicionales para confirmar los efectos observados en estos estudios, los que también ayudarían a establecer la consistencia de estos efectos en el asma más leve, donde la repercusión de la enfermedad en la vida cotidiana puede no ser tan profunda.<sup>21, 22, 56</sup>

#### **IV.V Efecto economizador de los esteroides orales**

Existen pocos ensayos sobre la eficacia relativa del propionato de fluticasona y la budesonida para economizar los esteroides orales.<sup>52, 53</sup> La dosis de esteroides orales en realidad se aumentó hasta alcanzar el control máximo y estabilidad al inicio. Los estudios demostraron que el uso de fluticasona 1500 mcg/d permitió que significativamente más pacientes interrumpieran la prednisona oral comparado con budesonida 1600 mcg/d. La interpretación de estos resultados por consiguiente requiere cuidado, ya que podrían reflejar el hecho de que los participantes recibieron una dosis mayor que la necesaria de esteroides orales.<sup>52, 53, 54.</sup>

### **V. SEGURIDAD**

#### **V.I Función suprarrenal**

Con la comparación del propionato de fluticasona y budesonida en una razón de dosis nominal diaria de 1:2, un análisis de los estudios de grupos paralelos<sup>21, 22</sup> no encontró diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. Los estudios individuales que evaluaron este resultado cuando la fluticasona y la budesonida fueron comparados en dosis nominales similares no encontraron diferencia. Estudios de dosis única y a corto plazo (menor de una semana) demuestran que el propionato de fluticasona resulta en una supresión significativamente mayor del cortisol plasmático que la budesonida, cuando se comparan en igual dosis nominal diaria en un rango de 400 mc/d a 2000 mcg/d<sup>66, 67, 68</sup>. Otro análisis también concluyó que la fluticasona es significativamente más potente que la budesonida para suprimir el cortisol del plasma medido en la mañana, esto quiere decir que produce una mayor disminución de las concentraciones del mismo que la budesonida administrada en una dosis diaria igual. Este efecto fue mayor con dosis diarias nominales mayores. La ausencia de diferencias entre fluticasona y budesonida cuando se compararon en una razón de dosis de 1:2 es consistente con una mayor potencia del propionato de fluticasona en términos de supresión del cortisol. La ausencia de diferencias significativas entre la fluticasona y la budesonida en los estudios individuales que evaluaron los fármacos en una razón de dosis nominal diaria de 1:1 se puede explicar por las características relacionadas con el momento en que se realizó la determinación del cortisol. En los estudios a más largo plazo, las determinaciones de cortisol fueron realizadas en un periodo de tiempo de 2 horas, entre las 8 y las 10 de la mañana. Se ha demostrado que las estimaciones realizadas en un marco de dos horas son substancialmente menos sensibles para detectar cambios comparadas con las que se realizan en horarios estrechamente controlados, con diferencias de hasta tres veces con relación a las concentraciones obtenidas en voluntarios sanos examinados entre las 8 y las 10 de la mañana<sup>69, 70</sup>. La mayor variabilidad introducida en las estimaciones realizadas en un marco de tiempo de alrededor de dos horas puede haber enmascarado cualquier diferencia real entre fluticasona y budesonida en los efectos sobre las concentraciones de cortisol medido en la mañana. Se ha planteado la preocupación por la conexión entre las altas dosis de fluticasona y la supresión suprarrenal en los niños, con datos que indican que puede ocurrir la supresión suprarrenal en los niños cuando se usa más de 400 mcg/día del fármaco.<sup>69, 70</sup>

No se informó frecuentemente el cortisol en orina de 24 horas, que es una prueba más sensible de la actividad adrenocortical basal que el cortisol plasmático medido en la mañana. La mayoría de los estudios que evalúan la fluticasona comparada con budesonida a una razón de dosis nominal diaria de 1:1 o 1:2 no encontraron diferencias significativas entre ambos.<sup>12, 57, 62, 63, 64</sup>

## **V.II Efectos secundarios orofaríngeos**

Cuando se comparó con budesonida, en una razón de dosis nominal diaria de 1:1, la fluticasona tuvo una probabilidad significativamente mayor de producir ronquera, aunque no se evidenció diferencia cuando el se compararon en una razón de dosis de 1:2, sugiriendo que la mayor potencia de la fluticasona comparada con la budesonida produce con mayor probabilidad estos efectos secundarios farmacológicamente predecibles, cuando se administra la fluticasona en una dosis nominal igual.<sup>3, 4, 5, 34</sup>

No se observaron diferencias de la probabilidad de candidiasis oral entre el PF y la DPB/BUD cuando se administran en una razón de dosis nominal diaria de 1:2 o 1:1, lo que sugiere que existe un margen mayor de seguridad para esta medida de resultado.<sup>3, 4, 5, 34, 71, 72, 73</sup>

El PF tuvo significativamente más probabilidad de producir dolor de garganta cuando se comparó con el DPB/BUD administrados en una razón de dosis diaria nominal de 1:2, pero no hubo diferencia entre PF y DPB/BUD cuando se administró en una razón de dosis de 1:1. Es difícil explicar esta discrepancia. Un mayor número de estudios evaluó la comparación de la razón de dosis 1:2 y fue posible realizar un metanálisis más potente. Si esta discrepancia puede ser atribuida a las diferencias del poder analítico, esta sugerencia puede ser solamente especulativa, especialmente debido a la heterogeneidad significativa de los estudios con una razón de dosis de 1:2. En general, los resultados aportan un nivel de evidencia suficiente para sugerir que es más probable que el PF produzca dolor de garganta comparado con el DPB/BUD, cuando se usa en la práctica clínica.<sup>3, 4, 5, 34, 71, 72, 73</sup>

## **VI. CONCLUSIONES**

Los resultados de esta revisión sugieren que el propionato de fluticasona, cuando se utiliza a la mitad de la dosis nominal diaria de la budesonida produce mejorías mayores del VEF1 y del FEM matinal y vespertino en asmáticos tratados con esteroides no orales. Este resultado parece que ocurre en los niños y en los adultos con enfermedad en el rango de gravedad de leve a grave, independientemente del dispositivo de administración usado para cada fármaco. Probablemente estas diferencias son un reflejo de la mayor potencia exhibida por el PF en ensayos de laboratorio de la actividad antiinflamatoria. Parece que la diferencia es pequeña, si hay alguna, entre el propionato de fluticasona y el DPB/BUD con respecto a sus efectos sobre los síntomas, la necesidad de usar agonistas beta2 de rescate o sobre la probabilidad de exacerbaciones, cuando se administran dosis nominales diarias mayores de 200 mcg/d de PF y 400 mcg/d de DPB/BUD. Esta conclusión necesita ser tenida en cuenta con cierto cuidado, ya que no se calculó fácilmente un efecto agrupado del tratamiento entre los estudios. Sin embargo, es consistente con la ausencia de respuesta a la dosis vista en estas medidas de resultado, demostrada en otras revisiones de corticosteroides inhalados. Muy pocos estudios han informado el estado de salud funcional para poder establecer conclusiones claras acerca de la eficacia relativa del PF y el DPB/BUD. Sin embargo, dos estudios de calidad regular han informado los resultados obtenidos con un instrumento validado específico para la enfermedad, y encontraron mejorías a favor del PF cuando se comparó con DPB en una razón de dosis nominal diaria de 1:2. Son necesarios estudios adicionales para confirmar los resultados de un solo estudio, que muestra que 1 000 mcg/d de PF es más efectivo que la BUD para permitir que una proporción mayor de pacientes dependientes de esteroides orales interrumpan este tratamiento sin deterioro del control del asma. Es difícil de evaluar la significación clínica de las pequeñas mejorías que se pueden esperar con respecto al VEF1 y el FEM matinal en pacientes tratados con PF. Si se acompañara de un menor riesgo de efectos secundarios sistémicos, en términos de interferencia con la función HHA, podría ser el argumento para recomendar el PF como un corticosteroide antiinflamatorio de primera línea para los asmáticos dependientes de esteroides no orales. Sin embargo, es difícil de interpretar las pruebas aportadas por los ensayos, relacionadas con los efectos relativos del PF versus DPB/BUD, en la comparación de cualquier dosis nominal diaria, sobre las concentraciones de cortisol plasmático medido en la mañana o en la orina en 24 horas. No se puede establecer una proporción terapéutica general (es

decir, efectos provechosos de eficacia versus efectos secundarios sistémicos) para cada CSI. No se puede recomendar con claridad el PF sobre los fármacos más antiguos, a partir de los hallazgos de esta revisión, pero en los pacientes más graves el PF puede aportar ventajas con respecto al DPB o a la BUD. Esta conclusión, sin embargo, necesita ser analizada en cada paciente individual.

## VII. BIBLIOGRAFIA

1. National Heart, Lung, and Blood Institute, World Health Organization. Global Initiative for asthma (GINA) 1997.
2. British Thoracic Society, National Asthma Campaign, Royal College of Physicians, et al. The British Guidelines for Asthma management. *Thorax* 1997; 52 (suppl 1) 1-21.
3. Pedersen Soren. New inhaled steroids: Better delivery for better treatment of children with asthma. American Thoracic Society. May 2000, 25-34.
4. Colice Gene. Comparing inhaled corticosteroid. *Respiratory Care* 2000; 45 (7): 846-853
5. Stellato C. An in vivo comparison of commonly used glucocorticoid preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 623-629
6. Busse WW, Brazinky, Jacobson K. Efficacy response of inhaled Beclometasone in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (6) 1215-1222.
7. Pedersen D, Steffensen G, Ekman i. Pharmacokinetic of budesonide in children with asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 31: 579
8. Shapiro GG. Double Blind trial of three doses of inhaled budesonide vs placebo in children with steroid-dependent asthma. *American Academic of Pediatrics*.1994; 35 a.
9. Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children. A dose response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 1: 29-33.
10. Larsen JS, de bopisblanc BP, et al. Magnitud of improvement in FEV<sub>1</sub> with fluticasone propionate in asthmatic children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 856-890.
11. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled steroid in asthma. *Allergy* 1997; 52 (suppl 39) 1-34.
12. Agertoft L, Pedersen S. Bone, growth and collagen markers in children treated with fluticasone propionate and budesonide. *European Respiratory Journal* 1996;9(Suppl 23):295s.
13. Agertoft L, Pedersen S. Importance of the inhalation device on the effect of budesonide. *Arch Dis Child* 1993; 69: 130-133
14. Agertoft L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. *European Respiratory Journal* 1997;10:1507-12.
15. Agertoft L, Pedersen S. A randomized, double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide Turbuhaler and fluticasone propionate Diskhaler. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1997;99:773-80.

16. Ayres JG, Bateman ED, Lundback B, Harris TAJ. High dose fluticasone propionate, 1 mg daily, versus fluticasone propionate, 2 mg daily, or budesonide, 1.6 mg daily, in patients with chronic severe asthma. *European Respiratory Journal* 1995;8:579-86.
17. Backman R, Baumgarten C, Sharma RK. Fluticasone propionate via Diskus inhaler at half the microgram dose of budesonide via Turbuhaler inhaler. *Clinical Drug Investigation* 2001;11:735-43.
18. Backman R, Pickering CAC, Baumgarten C, Huskisson SC. A comparison of fluticasone propionate via Diskus (Accuhaler) inhaler and budesonide via Turbuhaler inhaler in adult asthmatics. In: *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. Vol. Vol. 249. 1997:249.
19. Pickering CAC, Backman R, Baumgarten C, Huskisson SC. Fluticasone propionate 250 mcg bd compared to budesonide 600 mcg bd in adult asthmatics. *European Respiratory Journal* 1996;23(Suppl 9):79.
20. Basran G, Campbell M, Knox A, Scott R, Smith R, Vernon J, Wade A. An open study comparing equal doses of budesonide via Turbuhaler with fluticasone propionate via Diskhaler in the treatment of adult asthmatic patients. *European Journal of Clinical Research* 1997;9:185-97.
21. Berend N. A six month comparison of the efficacy of high dose fluticasone propionate (FP) with beclomethasone dipropionate (BDP) and budesonide (BUD) in adults with severe asthma. *European Respiratory Journal* 1997;10 Suppl (25):105.
22. Berend N, Kellett B, Kent N, Sly PD. Improved safety with equivalent asthma control in adults with chronic severe asthma on high-dose fluticasone propionate. *Respirology* 2001;6(3):237-46.
23. Gibson P, Rutherford C, Price M, Lindsay P. Comparison of the quality of life differences in severe asthma after treatment with beclomethasone dipropionate or budesonide and fluticasone propionate at approximately half the microgram dose. *European Respiratory Journal*. Vol. 12, issue Suppl 28. 1998:35.
24. Jenkins C. High dose inhaled steroids and skin bruising. *European Respiratory Journal* 1998;12(Suppl 28):435.
25. Rutherford C, Mills R, Gibson PG, Price MJ, Keech M. Improvement in health-related quality of life with fluticasone propionate compared with budesonide or beclomethasone dipropionate in adults with severe asthma. *Respirology* 2003;8(3):371-5.
26. Connolly A. A comparison of fluticasone propionate 100 mcg twice daily with budesonide 200 mcg twice daily via their respective powder devices in the treatment of mild asthma. *European Journal of Clinical Research* 1995;7:15-29.
27. Derom E, Van Schoor J, Verhaeghe W, Vincken W, Pauwels R. Systemic effects of inhaled fluticasone propionate and budesonide in adult patients with asthma. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1999;160(1):157-61.
28. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Versteegh FG, Mark S, Zhang P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *Journal of Pediatrics* 1999;134(4):422-7.
29. Manjra AI, Versteegh FGA, Mehra S, Zhang P, Mark S. Clinical equivalence of fluticasone propionate (FP) 400 mcg daily via the Diskus inhaler and budesonide (B) 800 mcg daily via the Turbuhaler in asthmatic children. *European Respiratory Journal*. Vol. 12. 1998:87.
30. Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasytsya O, Goldfrad CH, Whitehead PJ. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. *Respiratory Medicine* 2006.
31. Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasytsya O, Whitehead PJ. Randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison of the effect of fluticasone propionate (FP) 100µgbd and budesonide (BUD) 200µg bd on childhood growth: protocol and baseline characteristic. *European Respiratory Journal* 2001;18(Suppl 33):289s.
32. Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasytsya OI, Whitehead PJ. Fluticasone propionate 100µg bd (FP100) has significantly less effect than budesonide 200µg bd (BUD200) on childhood growth over 1 year of treatment in asthmatics. *European Respiratory Journal* 2002;20(Suppl 38):219s.
33. Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasytsya OI, Whitehead PJ. Significantly reduced growth velocity over 1 year with budesonide 200µg bd (BUD200) compared to fluticasone propionate

- 100µg bd (FP100) in children with asthma. In: American Thoracic Society 99th International Conference. 2003:A117 [Poster D63].
34. FLTB3013. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group clinical trial to compare the safety and efficacy of the dry powder formulation of fluticasone propionate 400µg/day administered for 12 weeks to paediatric patients with chronic asthma. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005.
  35. Harrison TW, Wisniewski A, Honour J, Tattersfield AE. Comparison of the systemic effects of fluticasone propionate and budesonide given by dry powder inhaler in healthy and asthmatic subjects. *Thorax* 2001;56(3):186-191.
  36. Heinig JH, Boulet LP, Croonenborghs L, Mollers MJ. The effect of high-dose fluticasone propionate and budesonide on lung function and asthma exacerbations in patients with severe asthma. *Respiratory Medicine* 1999;93(9):613-20.
  37. Hoekx JC, Hedlin G, Pedersen W, Sorva R, Hollingworth K, Efthimiou J. Fluticasone propionate compared with budesonide: a double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 microg x day(-1). *European Respiratory Journal* 1996;9:2263-72.
  38. Hughes GL, Edelman J, Turpin J, Liss C, Weeks K, Schweiger D, et al. Randomized, open-label pilot study comparing the effects of montelukast sodium tablets, fluticasone aerosol inhaler and budesonide dry powder inhaler on asthma control in mild asthmatics. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1999;159(3):A641.
  39. Hughes JA, Conry BG, Male SM, Eastell R. One year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate, and budesonide on bone markers and bone mineral density. *Thorax* 1999;54(3):223-9.
  40. Ige OM, Sogaolou OM. The clinical efficacy of fluticasone propionate compared with beclamethasone dipropionates in patients with mild to moderate bronchial asthma at the University College Hospital, Ibadan, Nigeria. *West African Journal of Medicine* 2002;21(4):297-301.
  41. Johansson LO. A comparison of once-daily of fluticasone propionate (FP) 200 mcg and budesonide (BUD) 400 mcg twice-daily of fluticasone (FP) 100 mcg. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1998;157(3):A404.
  42. Johansson LO. A comparison of once-daily regimen of fluticasone propionate (FP) 200 mcg and budesonide (BUD) 400 mcg and twice-daily regimen of fluticasone propionate (FP) 100 mcg. *European Respiratory Journal*. Vol. 12 Suppl . 1998:38.
  43. Joubert J, Boszormenyi G, Sanchis J, Siafakas N. A comparison of the efficacy and systemic activity of budesonide and fluticasone propionate in asthmatic patients. *European Respiratory Journal*. Vol. 12. 1998:37.
  44. Kannisto S, Voutilainen R, Remes K, Korppi M. Efficacy and safety of inhaled steroid and cromone treatment in school-age children: A randomized pragmatic pilot study. *Pediatric Allergy & Immunology* 2002;13(1):24-30.
  45. Kemmerich B, Bruckner OJ, Petro W. Superiority of fluticasone powder from the Diskus over budesonide from the Turbuhaler in mild and moderate asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;159(3):A627.
  46. Kuna P. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multicenter, dose-reduction trial of the minimal effective doses of budesonide and fluticasone dry-powder inhalers in adults with mild to moderate asthma. *Clinical Therapeutics* 2003;25(8):2182-97.
  47. Kuna P. Same minimal effective dose of budesonide Turbuhaler and fluticasone Diskus/Accuhaler in adult asthmatics. *European Respiratory Journal* 2001;18(Suppl 3):158s.
  48. Booth PC, Capsey LJ, Langdon CG, Wells NEJ. A comparison of the cost-effectiveness of alternative prophylactic therapies in the treatment of adult asthma. *British Journal of Medical Economics* 1995;8:65-72.
  49. Langdon CG, Capsey LJ. Fluticasone propionate and budesonide in adult asthmatics: a comparison using dry-powder inhaler devices. *British Journal of Clinical Research* 1994;5:85-99.
  50. FLUTI/AH89/F079. A phase III, multicentre, open-label, parallel-group study to compare the efficacy and tolerability of fluticasone propionate 100 micrograms bd with budesonide 200

- micrograms bd administered via a metered-dose inhaler in adult patients with mild to moderate asthma. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005.
51. Langdon CG, Thompson J. A multicentre study to compare the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate and budesonide via metered-dose inhalers in adults with mild-to-moderate asthma. *British Journal of Clinical Research* 1994;5:73-84.
  52. Lundback B, Bosh T, Brazell C. Quality of life improvements are greater in patients with severe asthma receiving inhaled fluticasone propionate 750mcg/d via diskhaler compared with budesonide 800mcg/d via turbuhaler. American Thoracic Society conference abstract CD 1997.
  53. Lundback B, Sandstrom T, Ekstrom T, Hermansson BA, Alton M, Tunsater A. Comparison of the oral corticosteroid sparing effect of inhaled fluticasone propionate (FP) 750 mcg bd via the Diskhaler with budesonide (BUD) 800 mcg bd via the Turbuhaler in patients with chronic severe asthma. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1998;157(3):A456.
  54. Lundback B, Sandstrom T, Garrett R, Zhang P, Bosh T. Comparison of the oral corticosteroid sparing effect of inhaled fluticasone propionate (FP) 750 µg via the Diskhaler with budesonide (BUD) 800 µg bd via the Turbuhaler in patients with chronic severe asthma. *European Respiratory Journal* 1997;10(Suppl 25):172s.
  55. Giraud V, Martinat Y, Molimard M. Improvement of asthma control: comparative study with beclomethasone extra fine aerosol, fluticasone or budesonide. In: American Thoracic Society 100th International Conference, May 21-26. 2004:A37; Poster J121.
  56. Molimard M, Martinat Y, Rogeaux Y, Moysse D, Pello JY, Giraud V. Improvement of asthma control with beclomethasone extrafine aerosol compared to fluticasone and budesonide. *Respiratory Medicine* 2005;99(6):770-8.
  57. Nielsen LP, Dahl R. Comparison of the relative potencies of fluticasone propionate and budesonide upon bronchial hyperresponsiveness and HPA axis function in asthmatic patients. *Thorax* 1999;54(Suppl 3):A31.
  58. Nielsen LP, Dahl R. Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma: A dose-range comparison between fluticasone propionate and budesonide, measuring their effect on bronchial hyperresponsiveness and adrenal cortex function. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2000;162(6):2053-7.
  59. Parakh U, Gupta K, Sharma S, Gaur SN. A comparative evaluation of the efficacy of inhaled beclomethasone dipropionate, budesonide and fluticasone propionate in the management of bronchial asthma. *Indian Journal of Allergy Asthma and Immunology* 2004;18(1):33-8.
  60. Adams N, Bestall J, Jones PW. Beclomethasone at different doses for chronic asthma. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, 1999
  61. Adams NP, Bestall JB, Jones PW. Inhaled budesonide at different doses for chronic asthma. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, 2000
  62. Adams NP, Bestall JC, Jones PW, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates CJ. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3, 2005
  63. Phillips K, Osborne J, Lewis S, Harrison TW, Tattersfield AE. Time course of action of two inhaled corticosteroids, fluticasone propionate and budesonide. *Thorax* 2004;59(1):26-30.
  64. Ringdal N, Swinburn P, Backman R, Plaschke P, Sips AP, Kjaersgaard P, et al. A blinded comparison of fluticasone propionate with budesonide via powder devices in adult patients with moderate-to-severe asthma: a clinical evaluation. *Mediators of Inflammation* 1996;5:382-9.
  65. Ringdal B, Lundback M, Alton M, Rak S, Eivindson A, Bratten G, et al. Comparison of the effect on HPA-axis of inhaled fluticasone propionate (FP) 1500 mcg/day via Diskus and budesonide (BUD) 1600 mcg/day via Turbuhaler in adult asthmatic patients. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1998;157(3):A406.
  66. Clark DJ, Grove A, Cargill RI, Lipworth BJ. Comparative adrenal suppression with inhaled budesonide and fluticasone propionate in adult asthmatic patients. *Thorax* 1996;51:262-6.
  67. Clark DJ, Lipworth BJ. Adrenal suppression with chronic dosing of fluticasone propionate compared with budesonide in adult asthmatic patients. *Thorax* 1997;52:55-8.

68. Wilson AM, Clark DJ, Devlin MM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Adrenocortical activity with repeated administration of one-daily inhaled fluticasone propionate and budesonide in asthmatic adults. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1998;53(5):317-20.
69. Ringdal N, Lundbäck B, Alton M, Rak S, Eivindson A, Bratten G, et al. Comparable effects of inhaled fluticasone propionate and budesonide in the HPA-axis in adult asthmatic patients. *Respiratory Medicine* 2000;94:482-9.
70. Ringdal N, Lundback B, Alton M, Rak S, Eivindson A, Bratten G, et al. Comparison of the effect on HPA-Axis of inhaled fluticasone propionate (FP) 1500 mcg/day via Diskus and budesonide (BUD) 1600 mcg/day via Turbuhaler in adult asthmatic patients. *European Respiratory Journal* 1998;12(Suppl 28):37.
71. SD 004 0377. Once daily administration of 200 µg budesonide Turbuhaler® and 200 µg fluticasone propionate via Diskus® inhaler in stable asthmatics(SD-004-0377). <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Article/515450.aspx> 2006.
72. Steinmetz KO, Trautmann M. Efficacy of fluticasone propionate (0.5mg daily) via MDI and budesonide (1.2 mg daily) via Turbuhaler in the treatment of steroid-naïve asthmatics. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1996;153(4 part 2):A338.
73. Steinmetz KO, Volmer T, Trautmann M, Kielhorn A. Cost effectiveness of fluticasone and budesonide in patients with moderate asthma. *Clinical Drug Investigation* 1998;16(2):117-23.
74. FAS40017. A double blind, randomised, parallel group study with Flixotide Diskus (250microg) bd and Pulmicort Turbohaler (400microg) bd to compare lowest effective maintenance doses followed by an open health economic evaluation. <http://ctr.gsk.co.uk> 2005.
75. Ställberg B, Pilman E, Skoogh BE, Hermansson BA. Potency ratio fluticasone propionate (Flixotide Diskus)/budesonide (Pulmicort Turbuhaler). *Respiratory Medicine* 2007;101(3):610-5.
76. Stallberg B, Pilman E, Skoogh BE, Hermansson BA, Vardcentral T. The potency ratio fluticasone propionate/budesonide. *European Respiratory Journal* 2003;22(Suppl 45):P445.
77. Subbarao P, Dorman SC, Rerecich T, Watson RM, Gauvreau GM, O'Byrne PM. Protection by budesonide and fluticasone on allergen-induced airway responses after discontinuation of therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005;115(4):745-50.
78. Williams J, Richards KA. Ease of handling and clinical efficacy of fluticasone propionate Accuhaler/Diskus inhaler compared with the Turbohaler inhaler in paediatric patients. *British Journal of Clinical Practice* 1997;51:147-53.
79. Yiallourous PK, Milner AD, Conway E, Honour JW. Adrenal function and high dose inhaled corticosteroids for asthma. *Archives of Disease in Childhood* 1997;76:405-10.