

Experiencia Colombiana en el Tratamiento del Asma Leve Persistente con Ciclesonida

Colombian Experience on the Treatment of mild Persistent Asthma with Ciclesonide

Luis Fernando Cifuentes M.D., M.Sc.* José Julián Lopez Q.F., M.Sc.**

RESUMEN

Objetivos: El objetivo de este trabajo fue recolectar información acerca de la efectividad y seguridad de ciclesonida en el tratamiento del asma leve persistente en una cohorte de población en Colombia.

Materiales y Métodos: Estudio longitudinal, descriptivo de una cohorte sin grupo control. Fecha de recolección de datos: 2005 y 2006. Se presentan datos provenientes de historias clínicas de 264 pacientes con diagnóstico de asma leve persistente.

Resultados: Se observa una distribución homogénea por género (52% hombres y 48% mujeres). El promedio de la población es 31,7 años con una desviación estándar de 19,5 años. Antes del inicio de la terapia con ciclesonida, el 5,7% de los pacientes no había utilizado medicamentos para tratar el asma, solo el 2,6% había usado corticoesteroides inhalados u orales, el 23,5% había utilizado un medicamento y el 42,4% utilizaba 3 o más medicamentos. La falta de efectividad del tratamiento previo fue la principal razón para iniciar ciclesonida. En la última evaluación el 93% de los pacientes calificó el medicamento como "bueno a excelente"

Conclusiones: Ciclesonida es un corticoesteroide efectivo, seguro y bien tolerado, útil para el tratamiento de pacientes mayores a 6 años de edad con asma leve persistente. Son necesarios programas de educación médica que ayuden a mejorar el nivel de conocimiento sobre en el tratamiento del asma, pues se observa subutilización y desconocimiento de recursos terapéuticos como es el caso de la corticoterapia inhalada.

Palabras Claves: Colombia. Ciclesonida. Asma. Corticoesteroides

ABSTRACT

Objective: The aim of this observational study was to collect information about the effectiveness and safety of Ciclesonide on treatment of mildpersistent asthma in a cohort population in Colombia.

Material and methods: Longitudinal and descriptive study of a cohort without group control. Inclusion data from 2005 to 2006. We showed data of 264 clinical records of patients with persistent asthma diagnosis.

Results: A homogenous distribution by sort is observed (52% of men and 48% women). The average age was 31.7 years (standard deviation of 19.5 years). Before the beginning of ciclesonide, 5.7% of patients had not used medicines to treat the asthma, only 2.6% had used inhaled or oral corticosteroids, 23.5% had used one drug and 42.4% used 3 or more drugs. The lack of effectiveness of previous treatment was the main reason to initiate ciclesonide. At the last evaluation 93% of the patients described as "good to excellent" the performance of ciclesonide.

Conclusions: Ciclesonide is an effective and safe corticosteroid, useful for the treatment of patients greater to 6 years of age with mild persistent asthma. There are necessary programs of medical education that help to improve the level of knowledge on the treatment of asthma, because is observed lack of knowledge on therapeutic resources as it is the case of the inhaled corticotherapy

Key Words: Colombia. Ciclesonide. Asthma. Corticosteroids

INTRODUCCIÓN

A pesar de los requerimientos cada vez más rigurosos para el proceso de aprobación de un medicamento, los riesgos no pueden ser totalmente valorados hasta cuando el medicamento ingresa el mercado y es usado ampliamente en el "mundo real" de la práctica clínica. Esta situación se explica por las limitaciones de los estudios de pre-mercado que incluyen un número pequeño y homogéneo de individuos sanos o de pacientes cuidadosamente seleccionados que son seguidos durante periodos cortos. Además poblaciones

especiales como niños, embarazadas y ancianos son usualmente excluidos de estos estudios. Estos inconvenientes y limitaciones hacen necesario que se desarrollen estudios post-mercado para explorar la efectividad y los riesgos de los medicamentos cuando son usados en las condiciones propias de la práctica cotidiana (1).

El objetivo de este trabajo fue recolectar información de efectividad y seguridad de ciclesonida en el tratamiento del asma leve persistente en una cohorte de población en Colombia, país con elevado grado de mestizaje.

* Médico Farmacólogo Clínico, Profesor Farmacología – Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Director Médico Grünenthal Colombiana S.A.

** Químico Farmacéutico y Epidemiólogo. Universidad Nacional de Colombia

Desde el punto de vista clínico, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica y en algunos casos fatal, con una prevalencia que incrementa en todas las regiones y especialmente en niños. La prevalencia del asma en 6 ciudades de Colombia, fue reportada en 10.4% (95% Intervalo de Confianza (IC), 9.7%-11,1%) en el año 2000 (2).

Se han desarrollado guías clínicas para promover la estandarización de métodos de diagnóstico y tratamiento del asma. La Iniciativa Global Contra el Asma (GINA: Global Initiative for Asthma) estableció estrategias de diagnóstico y tratamiento, que actualmente son aceptadas mundialmente. GINA es un plan holístico para el manejo del asma, con la meta de reducir la incapacidad crónica y las muertes prematuras y facilitar al paciente una vida productiva y de buena calidad (3).

Los corticoesteroides inhalados (CSI) son la terapia de elección en pacientes con asma persistente, independientemente de la severidad (4). Estos agentes reducen la inflamación de la vía aérea, característica del asma, reduciendo la intensidad y la frecuencia de los síntomas y la progresión y las secuelas que ocasiona a largo plazo el asma no controlada. Desafortunadamente varios estudios han mostrado que los CSI son poco utilizados y como consecuencia el asma a menudo no es bien controlada (3). La Encuesta de Percepción y Realidad del Asma en América Latina (AIRLA: Asthma Insights and Reality in Latin America) reportó que solo el 6% de los pacientes utilizaban CSI.

Entre los factores que determinan el bajo uso de CSI están los temores relacionados con la aparición de eventos adversos sistémicos con dosis elevadas. Los CSI han mostrado que disminuyen los niveles de cortisol sérico y urinario, densidad ósea y en un estudio retrospectivo incrementaron el riesgo de fracturas de cadera en el anciano (5). Por lo tanto el beneficio del CSI estará determinado por la dosis, así que es una necesidad médica disponer de CSI con mayor margen de seguridad.

La ciclesonida es un nuevo corticoesteroide inhalado no halogenado. Es un profármaco que es activado *in situ* por las esterasas de las vías aéreas. Tiene alta afinidad por el receptor de corticoesteroide y baja biodisponibilidad oral (1%), alta unión a proteínas plasmáticas (99%) en la circulación sistémica y es rápidamente metabolizado por el hígado. Estas características producen baja exposición sistémica y menor potencial de eventos adversos locales y sistémicos (3).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio longitudinal, descriptivo de una cohorte sin grupo control de pacientes cuyo criterio de inclusión fue tener prescrita ciclesonida inhalada en pacientes con asma leve persistente. No se establecieron criterios de exclusión con el fin de que la muestra fuera lo más representativa de la práctica clínica habitual. Se recolectó información de 264 pacientes con edades entre los 7 y 90 años y diagnóstico de asma leve persistente de acuerdo a los criterios de GINA (4) atendidos en consulta externa entre Septiembre 2005 a Mayo 2006.

La información fue digitada en un formato diseñado y piloteado para este estudio, con variables demográficas, clínicas, de manejo farmacológico y de desempeño. Este material se incluyó para una visita basal y controles a las 4, 8, 12 y 24 semanas. Posteriormente la información fue digitada y analizada en una hoja electrónica de Microsoft Excel® con las siguientes variables:

- Variables demográficas: edad y género.
- Variables clínicas: tipo de asma y tiempo del diagnóstico.

Manejo farmacológico: medicamentos utilizados antes del inicio de la terapia con ciclesonida, dosis, frecuencia de administración y razones para el uso de ciclesonida.

Variables de desempeño: mejoría en la calidad de vida representada por mejoría de la calidad del sueño, limitación de actividades diarias, falta de aire, respiración sibilante, síntomas al despertar y uso de dosis de rescate.

Con el fin de explorar algunas causas que podrían impedir la consecución de los objetivos terapéuticos, se evaluó la adherencia al tratamiento por el método de autocomunicación.

Para las variables cuantitativas se calculó el promedio y la desviación estándar y para las variables cualitativas se expresó la frecuencia como porcentaje.

Las razones para inicio del medicamento ciclesonida fueron sobre pacientes con falta de efectividad (5) independiente de la causa, siguiendo parámetros de GINA y pacientes que no estaban recibiendo CSI y se les inició ciclesonida. El medicamento fue adquirido directamente por el paciente.

RESULTADOS

Médicos participantes. De los médicos que aceptaron participar en el estudio, el 38% eran médicos generales y el 62% especialistas. La distribución por ciudades se refleja en la tabla 1.

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN

Edad y género

Se observa una distribución homogénea por género (52% de hombres y 48% mujeres). La distribución etárea de esta población está sesgada como es de esperarse para el asma leve persistente. El promedio de la población es de 31,7 años con una desviación estándar de 19,5 años. En la figura 1 se observa la distribución por edades de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 1. Distribución de médicos por ciudad (No. %)

Ciudad	No. Médicos	%
Costa	13	24,0
Santanderes	4	7,0
Antioquia	6	11,0
Eje Cafetero	5	9,0
Valle	8	14,0
Bogotá	19	34,0
Total	52	100

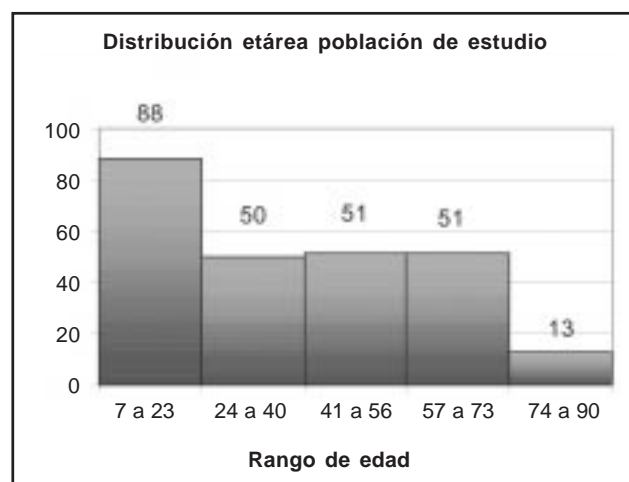


Figura 1. Histograma de distribución etárea

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Diagnósticos

En la figura 2 se presenta la distribución de pacientes de acuerdo con los criterios diagnósticos de GINA, se observa mayor prevalencia de asma leve persistente, como era de esperarse por los criterios de inclusión. Sin embargo llama la atención que no fueron respetados los criterios de inclusión ya que se incluyeron pacientes con asma moderada y severa.

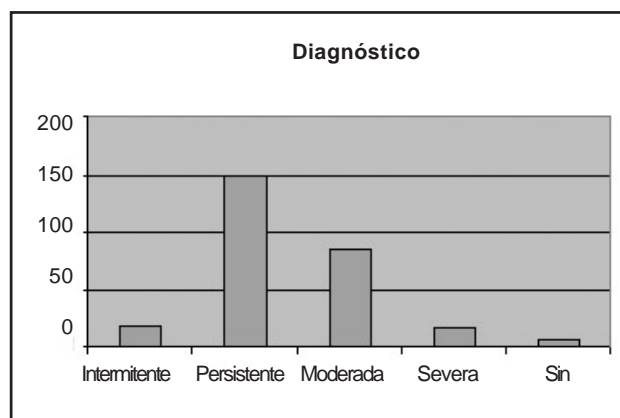


Figura 2. Distribución de pacientes.

Inicio de síntomas

En la figura 3 se observa que la mayoría de pacientes presenta una evolución de la enfermedad superior a un año.

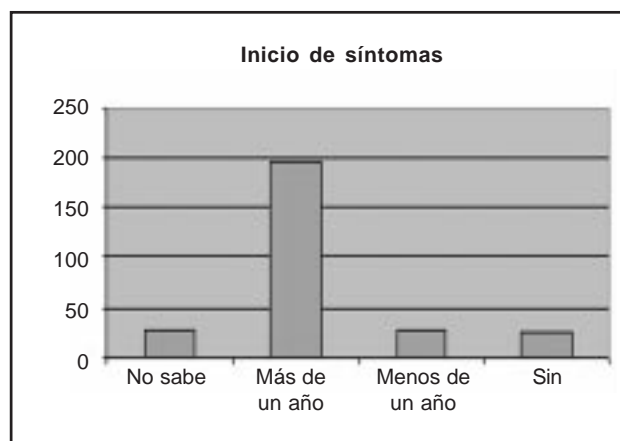


Figura 3. Inicio de síntomas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Tratamiento previo

Antes del inicio de la terapia con ciclesonida, el 5,7% de los pacientes no había utilizado medicamentos para tratar el asma, solo el 2,6% había usado corticoesteroides inhalados u orales, el 23,5% había utilizado un medicamento y el 42,4% utilizaba 3 o más medicamentos. La tabla 2 resume los medicamentos que habían sido utilizados para el tratamiento del asma.

Razones para inicio de ciclesonida

En la figura 4 se observa que la falta de efectividad del tratamiento previo fue la principal razón para iniciar ciclesonida. Otras razones para el inicio de la terapia con ciclesonida fueron presencia de efectos secundarios con la terapia actual, tolerancia o contraindicación al uso de los betamiméticos, definidos como otros en la figura 4, y las combinaciones las cuales eran mezcla de las razones enunciadas anteriormente.

CARACTERÍSTICAS DEL DESEMPEÑO CLÍNICO

Pregunta 1: problemas de sueño

El porcentaje de pacientes que no despertaba durante la noche por causa de la sintomatología del asma era del 20,7% al inicio del estudio; este porcentaje aumentó al 65,8% al finalizar las visitas, se observó una mejoría constante a medida que progresó el tratamiento con ciclesonida.

El 35% de los pacientes manifestó al inicio del estudio que a veces se despertaban por culpa del

asma. Esta cifra se redujo a un 9,1% al final de la cuarta visita.

El 25,2% de los pacientes presentaba problemas importantes para mantener el sueño, este porcentaje se logró reducir al 12,3%. La reducción más notoria se observó en pacientes que manifestaron que era imposible dormir por culpa del asma, al final del estudio no había ningún paciente con este problema.

Pregunta 2: limitación para las actividades diarias

Del 69,3% de pacientes que al inicio del estudio presentaba alguna limitación en las actividades diarias, se logró reducir al 29,9% al finalizar la cuarta visita.

El 48,2% que presentaba limitaciones leves o ligeras al inicio del estudio se redujo al 26,2% al final del estudio.

El 19,6% de los pacientes con limitaciones importantes se redujo al 2,6%. Al final del estudio no había pacientes con limitación completa para la realización de las actividades diarias.

Pregunta 3: sensación de falta de aire

Al inicio del estudio el 78,1% de los pacientes experimentó algún grado de sensación de falta de aire, al final del estudio esta cifra era del 39,6%.

El 52,9% de los pacientes manifestó falta leve de aire al inicio del estudio, para la cuarta visita se contaba con 35,9% de este tipo de pacientes.

Tabla 2. Medicamentos que había empleado el paciente para el tratamiento del asma, antes de iniciar ciclesonida

Medicamentos	%
Ninguno	5,7
Broncodilatadores	23,5
Broncodilatadores + corticoesteroide	18,5
Solo corticoesteroide inhalado u oral	2,6
Broncodilatador + antihistamínicos, antileucotrienos o cromoglicato	7,2
Emplea más de 3 medicamentos de estos grupos farmacológicos	42,4
Total	100

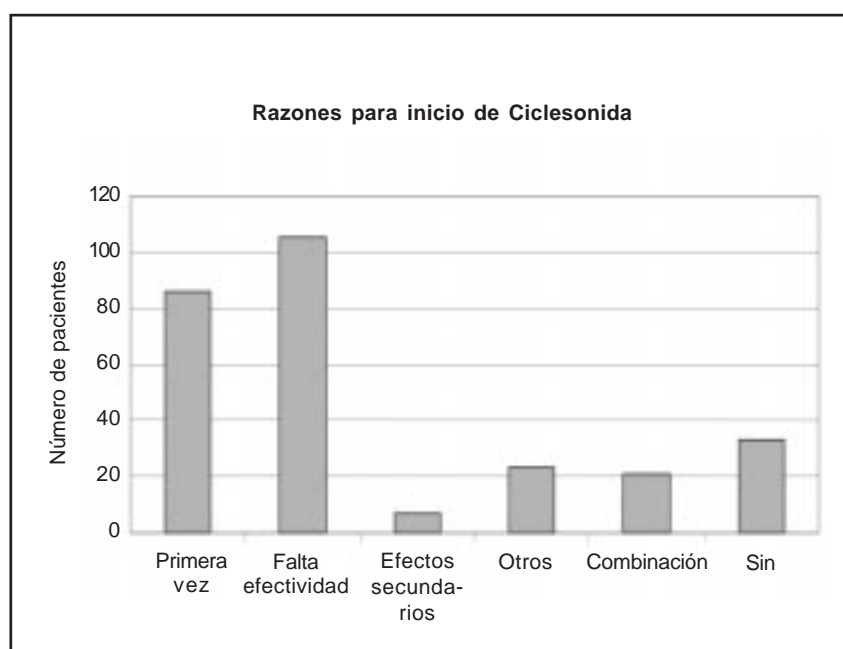


Figura 4. Razones para inicio de ciclesonida.

Al inicio del tratamiento, el 23,8% de los pacientes experimentaban importante falta de aire (síntomas moderados a severos), para el final del estudio este porcentaje se redujo al 3,2%.

Pregunta 4: respiración sibilante

El 72,6% de los pacientes presentaba episodios de respiración sibilante al inicio del estudio. En la última visita este valor se redujo al 32,6%.

El 49,6% de los pacientes manifestó síntomas leves de respiración sibilante. Al final de la cuarta visita este porcentaje se redujo al 28,4%.

El 19,3% de los pacientes manifestó haber experimentado episodios moderados a severos de respiración sibilante. En la visita final, estos pacientes eran solo el 3,2%.

Pregunta 5: síntomas al despertar

El 71,1% de los pacientes manifestó presentar algún síntoma al despertar. Al final de la cuarta visita esta población era del 34,2%.

Al inicio del estudio el 62,2% de los pacientes manifestó síntomas leves, este valor se redujo al 30,5% en el tercer mes.

El 6,6% de los pacientes manifestaron sintomatología moderada a severa, al final de la última

visita esta cifra era del 0,5% y ningún paciente refería sintomatología grave o muy severa.

Pregunta 6: número de puffs de rescate utilizados

Al inicio del estudio el 68,9% de los pacientes necesitaba medicación de rescate, al final del estudio solo el 30% de los pacientes la requirieron.

El 55% de los pacientes requería entre 4 y 8 puffs al mes antes del inicio del estudio. Después de tres meses de tratamiento con ciclesonida, se logró reducir al 24,1% este tipo de pacientes.

El 7,4% de los pacientes que requería 9 y hasta más de 16 puffs en el mes anterior al inicio del estudio, se logró reducir al final del tratamiento al 1% con el uso de ciclesonida.

Pregunta 7: adherencia

Al inicio del estudio el 85,9% de los pacientes manifestó seguir las recomendaciones del médico “casi todos los días” (asimilable al 80-100% de adherencia), al final se contaba con un 82,9% de pacientes adherentes.

Satisfacción del paciente

La evaluación al finalizar el estudio de los pacientes con el uso de la terapia fue calificada como “bueno a excelente” en el 93% de la población incluida.

Dosis

Al inicio de la terapia el 54,4% de los pacientes requería un puff/día y para el final del estudio el 59,0% de los pacientes requerían esta dosis. El 17,8 requería dos puff/día, para la última evaluación el 22,5% de los pacientes requirió esta dosis.

Frecuencia diaria

La posología recomendada para la ciclesonida es de una dosis diaria, la cual se mantuvo constante durante todo el estudio en el 67% de los pacientes. Al inicio del estudio el 10,7% de los pacientes requirió dos administraciones / día, al final solo el 8,6% mantuvo esta pauta posológica.

Continuación del tratamiento

Al finalizar el estudio, el 81,8% de los pacientes manifestó el deseo de continuar el uso de ciclesonida. El 4,3% no deseaba continuar con el medicamento bajo evaluación. En el 14% de los protocolos no se consiguió esta información.

Reacciones adversas al medicamento (RAM)

En la tabla 3 están resumidos las RAM presentadas durante el seguimiento del estudio y reportados a través del formato de reacciones adversas (FORAM).

DISCUSIÓN

Esta observación de 6 meses demuestra la efectividad y seguridad de la ciclesonida 160 µg/d en una cohorte de pacientes mayores de 6 años, que sufren de asma persistente. Los resultados confirman los hallazgos previos de efectividad de ciclesonida en otros grupos poblacionales (7). En este punto es importante anotar que un porcentaje bajo de pacientes, 12% (Figura 4) fue prescrito con ciclesonida a pesar de no justificar los criterios para su prescripción, lo cual demuestra que a pesar de que existen guías de manejo algunos médicos no se acogen a ellas.

Es preocupante que antes del inicio de ciclesonida, solo el 2.6% de la población estaba recibiendo

Tabla 3. Reacciones adversas detectadas por los médicos participantes

RAM	Clasificación RAM	Observaciones	Medicamentos Concomitantes	Medicamento sospechoso
Aumentó la sintomatología	Fallo terapéutico / No seria	Desaparece al suspender el tratamiento y reaparece al iniciar el tratamiento.	Vuelve a usar salbutamol para el tratamiento del asma.	No escrito se asume que es ciclesonida
Accesos de tos +/- de 30 minutos inmediatamente después de la administración del medicamento	No seria	Desaparece al suspender el tratamiento. No aplicable a la reexposición ya que no se realiza	Consume salbutamol y omeprazol	Ciclesonida
Aumento del broncoespasmo, desaparece al día siguiente	No seria	Mejora con el uso de broncodilatador, con la reexposición al día siguiente y a no se presenta el síntoma.	Salbutamol	Ciclesonida
Cefalea. Resequedad de garganta	Fallo terapéutico / No seria	Antecedentes de rinitis alérgica	Ninguno	Ciclesonida
Aumento de las transaminasas	No seria	Indicado para asma bronquial	Consume B2 agonistas, corticosteroides sistémicos e inhalados y doxofilina	Ciclesonida

corticoesteroides inhalados u orales. El 18.5% lo recibía en forma asociada con broncodilatadores. El bajo uso de corticoesteroides en esta observación corrobora datos previos, publicados en el estudio AIRLA, donde solo el 6% de la población asmática que los requería, utilizaba corticoesteroides (3). Esta situación es el resultado de la "corticofobia" ligada quizá al temor exagerado a las reacciones adversas, a pesar de la comprensión del asma como un proceso inflamatorio, a las recomendaciones del GINA (4) sobre manejo de corticoesteroides y al mejoramiento de ventana terapéutica con el uso de nuevas sustancias. Es interesante anotar que casi la mitad de los pacientes usaba 3 o más medicamentos (de grupos farmacológicos diferentes) antes de iniciar la terapia con ciclesonida.

La cifra de adherencia al final del estudio (82.9%) indica que es necesario reforzar medidas para lograr completa adhesión al tratamiento, la falta de adherencia puede explicar en parte la dificultad para alcanzar los objetivos terapéuticos. Uno de los principales problemas con los medicamentos administrados con inhalador es el uso adecuado de esta forma farmacéutica, por tal razón y con el fin de optimizar los resultados de la terapia con ciclesonida se entregó una cartilla básica para el uso correcto de los mismos. No se evaluó el impacto de esta medida porque no era un objetivo del estudio.

Los efectos sistémicos y locales asociados con los CSI son un punto de preocupación en el manejo del asma, en el presente estudio ciclesonida fue bien tolerada. La incidencia de reacciones adversas registradas fueron poco frecuentes (1.8%) y las que se presentaron no fueron serias (no se requirió hospitalización y no pusieron en grave peligro la vida de los afectados) y son las de esperarse en este tipo de terapia, El riesgo de eventos locales es mínimo, debido a que el paso de la ciclesonida a través de la orofaringe se hace en forma inactiva.

La ciclesonida tiene baja afinidad por el receptor glucocorticoide (12 versus 100 de la dexametasona), pero es convertida por esterasas en el pulmón, a su metabolito activo des-CIC que tiene alta afinidad por el receptor glucocorticoide (1200) (7). El alto nivel de unión a proteínas por des-CIC en la circulación sistémica y su rápido paso metabólico hepático de des-CIC minimiza la exposición sistémica al metabolito activo, reduciendo así el riesgo de reacciones adversas sistémicas (6).

En conclusión, la ciclesonida de reciente introducción en Colombia, es un corticoesteroide de efectividad y seguridad demostrada que para esta cohorte resultó ser útil para el tratamiento de pacientes mayores de 6 años de edad con asma leve persistente. Llama la atención en el trabajo el no respeto de los criterios de inclusión por parte del investigador (médico tratante) y la falta de unificación en los criterios de prescripción y manejo de esta enfermedad. Lo anterior determina la necesidad de seguir impulsando programas de educa-

ción médica que ayuden a mejorar el nivel de conocimiento sobre la investigación clínica (buenas prácticas clínicas) y de tratamiento del asma, pues se observa subutilización y desconocimiento de recursos terapéuticos como es el caso de la corticoterapia inhalada.

Durante el análisis de la información, se reportó la experiencia clínica en 11 niños entre los rangos de 2 a 6 años, que fueron incluidos en el estudio por el investigador sin ser criterio de inclusión. Los resultados determinaron mejoría en las diferentes variables evaluadas y no se presentó ningún evento adverso en los seis meses de seguimiento, lo cual plantea la posibilidad para el uso en población menor de 6 años de edad. Esto debe ser motivo de otra investigación en este grupo pediátrico.

Médicos Participantes

Gracias a todos los investigadores médicos que hicieron posible este estudio fármaco-epidemiológico: **Costa:** Marlene González, Arturo Manotas, Rodolfo Jaller, María Linda López, Eduardo Egea, Jaime Castro Blanco, Oreste Casarosa, Bautista Hoyos Sánchez, Isabel Gil Belalcázar, Germán Otero Marrugo, Osiris García Acosta, Ceraida Carat Cabarcas, Carlos Julio Morales; **Santanderes:** Sergio Lejarde; Miguel Roberto Pinzón; Felix Bermúdez Santaella; José Ignacio Ramírez; Antioquia: Juan Camilo Botero, Ana Catalina Vanegas, Carlos Maldonado Montoya, Luz María Garcés Florez, Juan Carlos Jiménez Palacio, Ulpiano Echevery Montoya; Eje Cafetero: Mabel Nancy Acosta Ospina, Jairo Bedoya Giraldo, Diana Neiza Aristizabal, Carlos Darío Aguilar, José Coppiano Zambrano; **Valle:** Eliuth Mercado, Jairo Miguel Guerrero, Guillermo Garrido, Wilson Revelo, Héctor Benítez, Julio Caicedo, Luis Sánchez Tapia, Augusto Rodríguez; y **Bogotá:** Susana Pardo Escallón, Gustavo Adolfo López Salguero, Martha Lucía Báez Camacho, Pedro Vásquez Enciso, Catalina Vásquez Sagra, Hernando Mulet Hoyos, Mario Camacho Rodríguez, Septimio Ramón Scovino Rodríguez, Ricardo Salcedo Vargas, Mario León García, Hernando Agudelo Méndez, Javier Blanco Leguizamón, Andrés Romero Torres, Roberto Suárez Castellanos, Víctor García Barriga, Lina Maria Osorio Arango, Ronald Baltaxe, Omar Alberto Oliveros, Alfredo Saavedra Rodríguez

REFERENCIAS

1. Louis C, Mitchell AA. Post-marketing surveillance using pharmacy-based cohorts: results of a pilot study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005;14:289-295.
2. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizabal G, Córdoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:568-574.
3. Neffen H, Fristcher C, Cuevas SF, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, et al. Asthma control in Latin America: the asthma insights and reality in Latin America survey. *Pan Am J Public Health* 2005;17(3):191-197.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2002 (NIH Publication No. 02-3659).
5. Revicki DA, Frank L. Pharmacoeconomics evaluation in the real world. *Pharmacoeconomics* 1999;15(5):423-434
6. Chapman KR, Patel P, D'Urzo AD, Mehra S, Oedekoven C, Engelstätter, et al. Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. *Allergy* 2004;1-8
7. Reynolds NA, Scout LJ. Ciclesonide. *Drugs* 2004;64(5):511-519