



## Editorial

## Ultra-LAMA, ultra-LABA, ultra-cortis? El futuro ya está aquí

## Ultra-LAMA, Ultra-LABA, Ultra-Inhaled Steroids? The Future has Landed

Christian Domingo

Servei de Pneumologia, Corporació Parc Taulí, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

El ser humano tiende a creer que el mundo ha existido desde siempre tal cual lo conoce. La historia está bien para estudiarla pero raramente el individuo hace un ejercicio de abstracción que le proyecte al pasado. Si preguntáramos a la mayoría de neumólogos que han iniciado o acabado la residencia en este siglo, posiblemente nos sorprendería comprobar el desconocimiento que tienen sobre los orígenes del tratamiento inhalado de las enfermedades pulmonares obstructivas. Desconociendo el pasado, difícilmente se pueden calibrar los avances actuales.

Los tratamientos inhalados, especialmente las sustancias antagonistas de los receptores de la acetilcolina, se han utilizado desde hace siglos. Existe evidencia de que ya en el siglo XVII, la literatura de la medicina Ayurveda de origen hindú, aconsejaba fumar plantas ricas en alcaloides para el tratamiento del asma<sup>1</sup>. La *Atropa belladonna* y la *Datura stramonium* son ricas en alcaloides con efecto anticolinérgico<sup>2</sup>. Como resultado del florecimiento del mercadeo con la India ya en el siglo XIX, estas plantas eran fumadas, una vez desecadas, por los pacientes británicos para aliviar su disnea. A mediados del siglo pasado la medicina clásica todavía aconsejaba fumar cigarrillos ricos en stramonium o atropina. La atropina sin embargo, es un amonio terciario que es absorbido fácilmente por la sangre para cruzar la barrera hematoencefálica, por lo que sus notables efectos secundarios limitaron su utilidad clínica. Por otro lado, en China, hace más de 2.000 años se utilizaba ya la epinefrina extraída de la planta *Ephedra equisetina*, pero las mayores limitaciones de esta sustancia eran su poca selectividad de cara a los receptores  $\beta$  así como la corta duración del efecto<sup>3</sup>. Hasta mediados del siglo pasado no se introdujo la isoprenalina por vía inhalada, fármaco muy potente con el que todavía se comparan los  $\beta$ -agonistas que van apareciendo<sup>3</sup>.

Para entender la farmacología de los tratamientos inhalados para las enfermedades respiratorias obstructivas, es necesario tener claros algunos conceptos sobre la innervación de las vías aéreas y la capacidad inflamatoria de la mucosa bronquial pues ello condiciona el tratamiento broncodilatador y/o antiinflamatorio. A continuación comentaremos sucintamente estos dos aspectos.

El tono de la vía aérea se mantiene básicamente gracias al control que ejercen las fibras parasimpáticas del nervio vago que

mantiene un cierto grado de broncoconstricción reversible como consecuencia del tono del músculo liso de la vía aérea<sup>4</sup>. Las fibras parasimpáticas pre-ganglionares establecen sinapsis colinérgicas con las fibras post-ganglionares a nivel de los ganglios parasimpáticos localizados eminentemente en las vías aéreas de mayor calibre. Se podría pensar pues, que los tratamientos broncodilatadores actúan únicamente en las vías aéreas de mayor calibre, sin embargo esta idea es errónea pues los estímulos nerviosos llegan a toda la vía aérea dado que las fibras post-ganglionares inervan la totalidad de la vía aérea<sup>5</sup>. Las fibras parasimpáticas colinérgicas y las no-adrenérgicas y no colinérgicas regulan el tono del músculo liso de la vía aérea y por tanto el calibre de la vía aérea, así como las glándulas y la microvasculatura de las vías aéreas. La musculatura lisa de la vía aérea sin embargo no recibe innervación simpática directa, pero dispone de receptores  $\beta$ -adrenérgicos y hay evidencia también de que las fibras parasimpáticas reciben órdenes del sistema simpático.

Cuando la acetilcolina se une a los receptores  $M_1$  en los ganglios nerviosos estimula la liberación de acetilcolina de las terminaciones post-ganglionares que a su vez se unirá a los receptores  $M_3$  del músculo liso de la vía aérea y las glándulas submucosas, provocando broncoconstricción e incremento de la secreción bronquial. A nivel ganglionar sin embargo, la acetilcolina también se une a los receptores  $M_2$ , lo cual provoca una disminución de la producción de acetilcolina. Desde el punto de vista terapéutico sin embargo, es interesante resaltar que todos los receptores colinérgicos son expresados en la casi totalidad de las células del pulmón (incluyendo vía aérea, músculo liso vascular y células endoteliales). En los humanos, los receptores  $M_1$  se expresan especialmente en las vías aéreas periféricas y en las paredes alveolares, mientras que los  $M_2$  y  $M_3$  se hallan más bien en las vías aéreas de mayor calibre<sup>6-10</sup>. El bloqueo de los receptores  $M_1$  y  $M_3$  reduce o revierte la broncoconstricción, pero el bloqueo de los receptores  $M_2$  atenúa la disminución de la producción de acetilcolina (es decir, favorece su liberación), disminuyendo así el efecto broncodilatador del antagonista muscarínico. El anticolinérgico ideal es pues el que tiene una alta afinidad para los receptores  $M_1$  y  $M_3$  y baja para los  $M_2$ .

Por su lado, las fibras simpáticas procedentes de la médula espinal hacen sinapsis en las cadenas ganglionares paravertebrales cuyas fibras post-ganglionares liberarán norepinefrina en las glándulas mucosas y en los vasos sanguíneos, pero no en los músculos

Correo electrónico: cdomingo@tauli.cat

lisos de la vía aérea<sup>11,12</sup>. Existen sin embargo en todo el pulmón receptores adrenérgicos. Existen 3 tipos de  $\beta$ -receptores siendo el 70% de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos del pulmón del tipo  $\beta_2$ . La densidad de los receptores  $\beta_2$  aumenta a medida que progresa la subdivisión bronquial, siendo por tanto mayor en las vías aéreas de menor calibre que en las de mayor calibre<sup>13,14</sup>. Los receptores  $\beta_2$  también se expresan en muchas células pro-inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos, mastocitos o macrófagos). Los receptores  $\beta_1$ , en cambio, solo están en los alvéolos y las glándulas mucosas.

A partir de esta historia y de estos conocimientos histofisiológicos se introdujeron los primeros broncodilatadores (el anticolinérgico bromuro de ipratropio y los  $\beta$ -agonistas isoprenalina, salbutamol, terbutalina y procaterol). La terapia inhalada consistía hace 50 años en el uso repetido en el día de estos broncodilatadores cuyo efecto dura entre 4 y 6 h. Con el paso de los años, la investigación se orientó a conseguir broncodilatadores de efecto más duradero, introduciéndose los llamados LABA (*long-acting  $\beta$ -agonist*) formoterol y salmeterol de 12 h de duración.

El primer fármaco de ultra-larga duración comercializado fue un anticolinérgico, el bromuro de tiotropio, considerado el *gold-standard* con el que se van comparando los diferentes fármacos en diferentes estadios de desarrollo. Curiosamente, es conocido como LAMA (*long-acting muscarinic antagonist*) pero su efecto persiste 24 h<sup>15</sup>. Tiotropio se une a los receptores  $M_1$ ,  $M_2$  y  $M_3$  por igual (misma afinidad) pero se disocia rápidamente de los receptores  $M_2$ , por lo que en la práctica es bastante selectivo para los receptores  $M_1$  y  $M_3$ , acercándose bastante a los criterios del antagonista ideal<sup>15</sup>. Además, su lenta liberación de los receptores  $M_1$  y  $M_3$  es la responsable de su efecto duradero<sup>15</sup>.

Tiotropio ha demostrado mejorar el FEV<sub>1</sub> valle frente a placebo<sup>16</sup>, reducir la disnea de los pacientes, mejorar la calidad de vida, reducir las exacerbaciones y hospitalizaciones por EPOC, mejorar la capacidad de ejercicio, mejorar la capacidad inspiratoria y reducir el consumo de otra medicación inhalada como  $\beta$ -agonistas y corticoides inhalados (CI)<sup>17-19</sup>. El estudio UPLIFT mostró que el tiotropio no era capaz de modificar el declinar progresivo de la función respiratoria de los pacientes con EPOC<sup>20</sup>, aunque hay que matizar que el efecto broncodilatador del fármaco conseguía mejorar el FEV<sub>1</sub> de manera que hasta 4 años después de iniciado el tratamiento, el FEV<sub>1</sub> se mantenía en valores superiores al valor previo al inicio del tratamiento en pacientes tratados concomitantemente con CI + LABA<sup>21</sup>. En un estudio posterior, sí se observó en cambio que en pacientes que recibían tiotropio por primera vez el declinar del FEV<sub>1</sub> era menor que en los pacientes tratados con placebo (42 ml/año vs 53 ml/año)<sup>17</sup>. El reciente estudio POET mostró que, comparado con salmeterol (LABA), tiotropio disminuía tanto las exacerbaciones como las hospitalizaciones de los pacientes<sup>22</sup>. Comercializado exclusivamente para EPOC, en la actualidad este fármaco se empieza a utilizar también en pacientes con asma mal controlada<sup>23</sup>.

El éxito terapéutico del bromuro de tiotropio, incluido en todas las guías actuales y del pasado inmediato como fármaco de primera línea para el tratamiento de los pacientes con EPOC, motivó la investigación de fármacos similares. Existen en la actualidad otros ultra-LAMA, como el bromuro de glicopirronio, bromuro de aclidinio y bromuro de umeclidinio. No queda muy claro todavía si alguno de estos nuevos fármacos en vías de comercialización son realmente LAMA o ultra-LAMA, pues podría ser que la prolongación de su efecto broncodilatador sea más consecuencia del incremento de dosis administrada que de persistencia del efecto. Un estudio reciente<sup>24</sup> ha desarrollado un modelo farmacocinético diseñado y validado a partir de resultados empíricos obtenidos con un fármaco en vías de comercialización de acuerdo con el cual la misma dosis de fármaco administrada 2 veces al día conseguía un efecto broncodilatador en el valor de FEV<sub>1</sub> valle superior a la administración

en régimen de monodosis<sup>24</sup>. El máximo efecto broncodilatador era discretamente superior con la administración en monodosis y la broncodilatación durante 24 h valorada mediante el área bajo la curva de los valores de FEV<sub>1</sub> era prácticamente idéntica en ambos regímenes terapéuticos.

Glicopirronio tiene una vida media de disociación de los receptores  $M_3$  más corta que tiotropio o aclidinio<sup>25</sup> y en preparaciones bronquiales *in vitro* la duración de su efecto parece ser inferior a tiotropio<sup>26</sup>. Los estudios clínicos sin embargo, muestran que tiene un efecto broncodilatador rápido que se mantiene a lo largo de 24 h. Verkindre et al.<sup>27</sup> observaron que tanto la dosis de 50 como la de 100  $\mu$ g de glicopirronio mostraron un mayor efecto broncodilatador que tiotropio a los 5 min, a las 2 y a las 4 h de la administración. Todo ello sugiere que la cinética de unión y disociación de los receptores  $M_3$  es solo uno de los aspectos a considerar en el efecto farmacológico del fármaco. Un estudio aleatorizado de 26 semanas de duración realizado en EPOC moderada-grave (50  $\mu$ g/día de glicopirronio administrado en monodosis controlado con placebo)<sup>28</sup> ha demostrado que el efecto broncodilatador dura 24 h y se mantiene en el tiempo (FEV<sub>1</sub> en el grupo tratado 108 ml de media superior al placebo a las 12 semanas), disminuye un 31% el riesgo de la primera exacerbación grave, disminuye el consumo de medicación de rescate y mejora la disnea y la calidad de vida. En cuanto al perfil de seguridad, el fármaco se tolera bien y la frecuencia de efectos secundarios de clase es baja. Dosis de 100  $\mu$ g también han mostrado un buen perfil de seguridad. Esto seguramente es debido a la mayor selectividad que el glicopirronio tiene sobre los receptores  $M_3$  y menos sobre los  $M_2$ .

Al igual que glicopirronio, los estudios *in vitro* han mostrado que el bromuro de aclidinio tiene una buena selectividad sobre los receptores  $M_3$  y menos sobre los  $M_2$ , cumpliendo pues el principal requisito de un LAMA. *In vitro*, aclidinio ha demostrado tener mayor rapidez de acción que tiotropio, aunque la duración del efecto es menor. La rápida inactivación por hidrólisis del fármaco una vez en sangre da un gran perfil de seguridad al fármaco<sup>29</sup>. Los problemas de aclidinio nacieron cuando 2 estudios en fase 3 en los que se utilizaron dosis de 200  $\mu$ g/día no evidenciaron que la mejora en el FEV<sub>1</sub> valle se correlacionara con una mejora en la calidad de vida o disminución o retraso en la aparición de exacerbaciones graves<sup>30</sup>. Un estudio posterior en fase 2 que utilizaba una dosis de 400  $\mu$ g/día administrada 2 veces al día, mostró un efecto similar al de tiotropio<sup>31</sup>. La ventaja de aclidinio parece ser la mejoría en sintomatología nocturna de los pacientes, tanto a dosis de 200 como de 400  $\mu$ g, administrado, eso sí, 2 veces al día<sup>32</sup>.

Finalmente, el bromuro de umeclidinio administrado en monodosis diaria, si bien se encuentra en una fase de desarrollo más temprana, parece mostrar un efecto broncodilatador similar a tiotropio, habiéndose ensayado dosis que oscilan entre 62,5 y 1.000  $\mu$ g que han sido bien toleradas<sup>30,33</sup>.

El otro gran grupo de broncodilatadores incluye los ultra-LAMA. El único comercializado hasta el momento es el indacaterol, si bien existen otros como olodaterol y vilanterol en avanzado estado de investigación. Indacaterol es un fármaco muy lipofílico que tiene la particularidad de quedar retenido en las balsas lipídicas de la membrana plasmática, zona especialmente rica en receptores  $\beta$ . Ello comporta que se produzca una repetida estimulación de estos receptores por un fármaco retenido de manera mantenida en la membrana celular, lo cual explica que su efecto dure 24 h<sup>34</sup>. Tiene una elevada actividad intrínseca (73%) y su efecto broncodilatador aparece muy rápidamente (5 min después de su administración)<sup>35</sup>. En un metaanálisis reciente, Rodrigo y Neffen<sup>36</sup> muestran que la literatura evidencia las ventajas de indacaterol frente a los LABA existentes y que el fármaco tiene un efecto broncodilatador similar al de tiotropio. El fármaco no presenta efectos secundarios de clase, de manera que su mayor eficacia no se relaciona con mayor

número de efectos secundarios y solo destaca la aparición de tos inmediatamente después de la inhalación del fármaco (15-20% de casos). La tos fue leve, autolimitada y no comportó la retirada del fármaco<sup>36</sup>. Además, el indacaterol no contrarresta el efecto broncorrelajante del salbutamol (a diferencia del salmeterol<sup>37</sup>) ni parece provocar taquifilaxia<sup>38</sup>, posiblemente por tratarse de un  $\beta$ -agonista muy selectivo para los receptores  $\beta_2$ . La dosis mínima efectiva es de 75  $\mu\text{g}$  (dosis comercializada en EE. UU.) mientras que en Europa se presenta en dosis de 150 y 300  $\mu\text{g}$ .

Olodaterol es un potente agonista de receptores  $\beta_2$  con una actividad intrínseca del 88%. Este ultra-LABA se une moderadamente a las balsas lipídicas siendo sin embargo su vida media de disociación de casi 18 h. Además, tiene un perfil de disociación de los receptores  $\beta_2$  de tipo bifásico, teniendo el componente lento una vida media de disociación de 12 h. Ambos puntos justifican que el efecto broncodilatador dure 24 h<sup>39</sup>. Olodaterol ha demostrado ser efectivo a dosis de 5  $\mu\text{g}/\text{día}$  en monodosis en pacientes con EPOC (la dosis de 10  $\mu\text{g}/\text{día}$  no parece aportar un mayor efecto terapéutico)<sup>40</sup> así como en pacientes con asma<sup>41</sup>.

El trifrenatato de vilanterol es un potente  $\beta_2$ -agonista con mayor actividad intrínseca que salmeterol y, al parecer, más potente que indacaterol. El fármaco se ha estudiado tanto para asma<sup>42</sup> como en EPOC. En esta patología, un estudio de 28 días, utilizando dosis incrementales de 3, 6,25, 12,5, 25 y 50  $\mu\text{g}$ , evidenció una mejoría del valor de FEV<sub>1</sub> valle en todos los casos<sup>43</sup>, siendo bien tolerado y no mostrando efectos indeseables de clase.

Pasemos ahora a ver las novedades en el último grupo de fármacos, los corticoides inhalados. Recientemente se han comercializado el furoato de mometasona y la ciclesonida, dos corticoides que se pueden administrar cada 24 h. Mometasona es un potente glucocorticosteroide tópico. En estudios *in vitro* se ha demostrado que es sumamente eficaz para inhibir la producción de citocinas<sup>44</sup> así como uno de los estimuladores más potentes de la transcripción génica mediada por el receptor de glucocorticosteroides, receptor por el que muestra una gran afinidad<sup>45</sup>. En el estudio de Bousquet et al.<sup>44</sup> se aleatorizaron 730 pacientes a uno de 4 grupos de tratamiento, mometasona (100, 200 o 400  $\mu\text{g}$ , 2 veces al día) o budesonida (400  $\mu\text{g}$ , 2 veces al día), ambos en sistemas de inhalación en polvo seco. Las variaciones del FEV<sub>1</sub> revelaron una superioridad estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) de mometasona 200  $\mu\text{g}$  y 400  $\mu\text{g}$  2 veces al día respecto a budesonida 400  $\mu\text{g}$  2 veces al día. Los resultados de Corren et al.<sup>46</sup> fueron similares. Al precisar una sola dosis al día la adherencia al tratamiento es mejor, lo cual comporta una disminución de la medicación de rescate<sup>47</sup>. En niños, se ha observado que una dosis superior a 100  $\mu\text{g}/\text{día}$  puede comprometer el crecimiento del paciente<sup>48</sup>.

La ciclesonida (CIC) es un corticosteroide no halogenado que se administra en forma de profármaco (droga por tanto inactiva) con poca afinidad por los receptores corticoideos. La ciclesonida se convierte en metabolito activo (des-ciclesonida-[des-CIC]) mediante hidrólisis por unas esterasas que se localizan fundamentalmente en la vía aérea inferior y tiene la misma afinidad por el receptor corticoideo que la budesonida o fluticasona<sup>40,41</sup>.

La ciclesonida está formulada en solución de hidrofluorano (HFA) y se administra mediante dispositivos presurizados (MDI) que liberan partículas de un tamaño medio menor que la fluticasona o la budesonida en cualquiera de sus formulaciones, consiguiendo un depósito pulmonar del 52%<sup>43</sup>, lo cual minimiza su retención orofaríngea<sup>49,50</sup>. El bajo depósito orofaríngeo sumado a su estado inactivo como profármaco explican los reducidos efectos adversos locales (candidiasis, ronquera)<sup>51</sup>. Una vez ha pasado a la sangre tras su absorción pulmonar, la des-CIC se une fuertemente a proteínas plasmáticas. La pequeña fracción del fármaco que se absorbe por vía gastrointestinal se metaboliza rápidamente en el hígado (metabolismo de primer paso). Todo esto comporta una muy baja biodisponibilidad oral (< 1%), lo que explica su bajo potencial de

efectos adversos a nivel sistémico<sup>51,52</sup>. Así, des-CIC ha demostrado no suprimir el cortisol incluso a dosis de hasta 1280  $\mu\text{g}/\text{día}$ , mientras que propionato de fluticasona o budesonida producen una supresión de secreción de cortisol dosis-dependiente<sup>53-55</sup>. En general, pues, podemos afirmar que la ciclesonida tiene un perfil de seguridad similar a placebo<sup>56,57</sup>.

Durante tiempo, la pequeña vía aérea fue considerada una «zona silenciosa», puesto que contribuye únicamente en un 10% a la resistencia de la vía aérea. Sin embargo, durante los últimos 15 años se ha venido considerando que la inflamación secundaria al asma puede ser incluso más pronunciada en las vías aéreas de pequeño calibre que en las vías de mayor tamaño. Cabe señalar aquí que la ciclesonida también ha demostrado ejercer efectos antiinflamatorios en la pequeña vía aérea, mejorando además su función<sup>58</sup>. Para completar este elenco de posibilidades terapéuticas, la CIC es capaz de reducir significativamente las necesidades de corticosteroides orales en pacientes con asma grave<sup>50</sup>.

El final sin embargo no ha llegado. A partir de aquí, se están empezando a preparar y evaluar combinaciones entre todo tipo de fármacos de ultra-larga duración para las distintas situaciones que contemplan las guías clínicas<sup>59</sup>. En el pasado, las únicas asociaciones comercializadas eran los LABA + CI. Pensadas en un principio únicamente para el asma, a raíz del éxito de las guías terapéuticas que establecieron el tratamiento escalonado en función de la severidad de la enfermedad<sup>60,61</sup>, también se han aplicado con generosidad en la EPOC a raíz de los resultados del estudio TORCH<sup>62</sup>. En la actualidad se están produciendo cambios en la estrategia terapéutica tanto para el asma<sup>23</sup> como para la EPOC<sup>63</sup>, lo que ha motivado el interés por otro tipo de combinaciones como son la asociación entre  $\beta$ -agonistas y anticolinérgicos e incluso la triple asociación ( $\beta$ -agonistas, anticolinérgicos y corticoides inhalados), todos ellos de ultra-larga duración. Por una vez, parece que la combinación de «ultras» no será perjudicial.

## Bibliografía

- Gandevia B. Historical review of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders. *Postgrad Med J*. 1975;51 Suppl 7:13-20.
- Jackson M. Divine stramonium: the rise and fall of smoking for asthma. *Med Hist*. 2010;54:171-94.
- Pearce N, Hensley MJ. Epidemiologic studies of beta agonists and asthma deaths. *Epidemiol Rev*. 1998;20:173-86.
- Kesler BS, Canning BJ. Regulation of baseline cholinergic tone in guinea pig airway smooth muscle. *J Physiol*. 1999;518:843-55.
- Canning BJ, Fischer A. Neural regulation of airway smooth muscle tone. *Respir Physiol*. 2001;125:113-27.
- Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci*. 1993;52:521-7.
- Reinheimer T, Mohlig T, Zimmermann S, Hohle KD, Wessler I. Muscarinic control of histamine release from airways. Inhibitory M1-receptors in human bronchi but absence in rat trachea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:534-8.
- Maclagan J, Fryer AD, Faulkner D. Identification of M1 muscarinic receptors in pulmonary sympathetic nerves in the guinea-pig by use of pirenzepine. *Br J Pharmacol*. 1989;97:499-505.
- Shapiro MS, Gomez J, Hamilton SE, Hille B, Loose MD, Nathanson NM, et al. Identification of subtypes of muscarinic receptors that regulate Ca<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup> channel activity in sympathetic neurons. *Life Sci*. 2001;68:2481-7.
- Struckmann N, Schwering S, Wiegand S. Role of muscarinic receptor subtypes in the constriction of peripheral airways: studies on receptor-deficient mice. *Mol Pharmacol*. 2003;64:1444-51.
- Richardson, Béland. Nonadrenergic inhibitory nervous system in human airways. *J Appl Physiol*. 1976;41:764-71.
- Skooch BE. Parasympathetic ganglia in the airways. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1986;22:143-7.
- Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of betaadrenoceptor subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:541-7.
- Ruffin RE, McIntyre EL, Latimer KM, Ward HE, Crockett AJ, Alpers JH. Assessment of beta-adrenoceptor antagonists in asthmatic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;13 Suppl:325S-35S.
- Lipson DA. Tiotropium bromide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1:107-14.
- Casaburi R, Briggs DD, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. The US Tiotropium Study Group. *Chest*. 2000;118:1294-302.

17. Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin DP, et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J*. 2010;36:65-73.
18. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. 2005;127:809-17.
19. Vogelmeier C, Banerji D. NVA237, a long-acting muscarinic antagonist, as an emerging therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Respir Dis*. 2011;5:163-73.
20. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
21. Miravittles M, Anzueto A. Insights into interventions in managing COPD patients: lessons from the TORCH and UPLIFT studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:185-201.
22. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364:1093-103.
23. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1198-207.
24. Wu K, Looby M, Pillai G, Pinault G, Drollman AF, Pascoe S. Population pharmacodynamic model of the longitudinal FEV1 response to an inhaled longacting anti-muscarinic in COPD patients. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2011;38:105-19.
25. Casarosa P, Bouyssou T, Germeyer S, Schnapp A, Gantner F, Pieper M. Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330:660-8.
26. Villetti G, Bergamaschi M, Bassani F, Bolzoni PT, Harrison S, Gigli PM, et al. Pharmacological assessment of the duration of action of glycopyrrolate vs tiotropium and ipratropium in guinea-pig and human airways. *Br J Pharmacol*. 2006;148:291-8.
27. Verkindre C, Fukuchi Y, Flémale A, Takeda A, Overend T, Prasad N, et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Med*. 2010;104:1482-9.
28. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res*. 2011;12:156.
29. Jansat JM, Lamarca R, Garcia Gil E, Ferrer P. Safety and pharmacokinetics of single doses of aclidinium bromide, a novel long-acting antimuscarinic in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47:460-8.
30. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev*. 2012;64:450-504.
31. Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, Llovera AR, Kirsten AM, Falqués M, et al. Efficacy of aclidinium bromide 400 µg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest*. 2012;141:745-52.
32. Kerwin E, Rennard S, Gelb A, Rekeba L, GarciaGil E, Caracta C. ACCORD COPD I: Improvements in nighttime symptoms and rescue medication use in COPD with twice-daily aclidinium bromide (Abstract). *Eur Respir J*. 2011;38:149s.
33. Donohue JF, Anzueto A, Brooks J, Mehta R, Kalberg C, Crater G. A randomized, double-blind dose-ranging study of the novel LAMA GSK573719 in patients with COPD. *Respir Med*. 2012;106:970-9.
34. Pontier S, Percherancier Y, Galandrin S, Breit A, Galés C, Bouvier M. Cholesterol-dependent separation of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor from its partners determines signaling efficacy. *J Biol Chem*. 2008;283:24659-72, 36.
35. Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, Barnes PJ. Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled  $\beta_2$  adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324:270-5.
36. Rodrigo CJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable copd: a systematic review. *Chest*. 2012;1104-10, 142.
37. Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA, Advenier C, Molimard M. Effect of indacaterol, a novel long acting  $\beta_2$ -agonist, on isolated human bronchi. *Eur Respir J*. 2007;29:575-81.
38. Battram C, Charlton SJ, Cuenoud B, Dowling MR, Fairhurst RA, Farr D, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled  $\beta_2$  adrenoceptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;317:762-70.
39. Casarosa P, Kollak I, Kiechle T, Ostermann A, Schnapp A, Kiesling R, et al. Functional and biochemical rationales for the 24-hour-long duration of action of olodaterol. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;337:600-9.
40. Van Noord JA, Smeets JJ, Drenth BM, Rascher J, Pivovarov A, Hamilton AL, et al. 24-Hour bronchodilation following a single dose of the novel  $\beta_2$ -agonist olodaterol in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24:666-72.
41. O'Byrne PM, van der Linde J, Cockcroft DW, Gauvreau GM, Brannan JD, Fitzgerald M, et al. Prolonged bronchoprotection against inhaled methacholine by inhaled BI 1744, a long-acting  $\beta_2$ -agonist, in patients with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1217-21.
42. Lötvall J, Bateman ED, Bleecker ER, Busse WW, Woodcock A, Follows R, et al. 24 h duration of the novel LABA vilanterol trifenate in asthma patients treated with ICSS. *Eur Respir J*. 2012;40:570-9.
43. Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, Shim JJ, Crim C, Sanford L, et al. The efficacy and safety of the novel long-acting  $\beta_2$  agonist vilanterol in COPD patients: a randomized placebo-controlled trial. *Chest*. 2012;142:119-27.
44. Bousquet J, d'Urzo A, Hebert J, Barraza CH, Boulet LP, Suárez-Chacón R, et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J*. 2000;16:808-16.
45. Smith CL, Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneimittelforschung*. 1998;48:956-60.
46. Corren J, Berkowitz R, Murray J, Prenner B. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma. *Int J Clin Pract*. 2003;57:567-72.
47. Friedman HS, Navaratnam P, McLaughlin J. Adherence and asthma control with propionate in adolescents and young adults with mild asthma. *J Asthma*. 2010;47:994-1000.
48. Skoner DP, Meltzer EO, Milgrom H, Stryczak P, Teper A, Staudinger H. Effects of inhaled mometasone furoate on growth velocity and adrenal function: a placebo-controlled trial in children 4-9 years old with mild persistent asthma. *J Asthma*. 2011;48:848-59.
49. Stoloff SW, Kelly HW. Updates on the use of inhaled corticosteroids in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:337-44.
50. Bateman E, Karpel J, Casale T, Wenzel S, Banerji D. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest*. 2006;129:1176-87.
51. Dahl R. Ciclesonide for the treatment of asthma. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2:25-38.
52. Hübner M, Hochhaus G, Derendorf H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2005;25:469-88.
53. Derom E, van de Velde V, Marissens S, Engelstatter R, Vincken W, Pauwels R, et al. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5'monophosphate in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18:328-36.
54. O'Connor BJ, Kilfeather S, Cheung D, Kafé H, Blagden MD, Schlösser N, et al. Efficacy and safety of ciclesonide in patients with severe asthma: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group study with long-term (1-year) follow-up. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:2791-803.
55. Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstatter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med*. 2007;101:2182-91.
56. Chapman KR, Patel P, d'Urzo AD, Alexander M, Mehra S, Oedekoven C, et al. Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. *Allergy*. 2005;60:330-3.
57. Pearlman DS, Berger WE, Kerwin E, Laforce C, Kundu S, Banerji D. Once-daily ciclesonide improves lung function and is well tolerated by patients with mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1206-12.
58. Cohen J, Douma WR, ten Hacken NH, Vonk JM, Oudkerk M, Postma DS. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J*. 2008;31:1213-20.
59. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. Beta(2)-adrenoceptor agonists: current and future direction. *Br J Pharmacol*. 2011;163:4-17.
60. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH publication number 95-3659. Disponible en: <http://www.ginasthma.com> [consultado 05 Feb 2013].
61. GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). 2009. Disponible en: <http://www.gemasma.com/descargas/GEMA%202009.pdf> [consultado 5 Feb 2013].
62. Vestbo J, TORCH Study Group. The TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur Respir J*. 2004;24:206-10.
63. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) - Guía española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2012;48 Supl 1:2-58.