

# Inhaladores de acción larga

## Long-acting bronchodilators

DIEGO SEVERICHE HERNÁNDEZ, MD<sup>1</sup> DIEGO F. SEVERICHE BUENO, MD<sup>2</sup>  
DAVID FELIPE SEVERICHE BUENO, EM<sup>3</sup> MARÍA TERESA VARGAS CUERVO EM<sup>4</sup>

### Resumen

Hoy día, en el mundo, los inhaladores de acción larga son herramientas fundamentales para el tratamiento de las enfermedades broncoobstructivas. Su uso está avalado por consensos internacionales ampliamente difundidos y reconocidos mundialmente, como son las Guías GINA 2017 y las Guías GOLD 2017, entre otros. En Colombia, desde hace varios años, la comunidad médica dispone de varias presentaciones comerciales de inhaladores solos o en diferentes combinaciones. Por tanto, se consideró pertinente realizar una revisión de los conceptos fisiológicos fundamentales, de los principios farmacológicos, de los mecanismos de acción, de la farmacodinamia y farmacocinética. Igualmente, con base en la evidencia disponible al momento de la realización de este artículo, se revisarán las indicaciones clínicas para su uso en las diferentes enfermedades broncoobstructivas.

**Palabras clave:** broncodilatadores; anticolinérgicos; betaagonistas; mecanismo de acción; farmacodinamia; farmacocinética.

### Abstract

The long-acting inhalers, are nowadays, fundamental tools for the treatment of broncho-obstructive diseases. Its use is guaranteed by international consensus widely spread and recognized worldwide such as the GINA 2017 Guidelines and GOLD 2017 Guidelines, among others. In Colombia many commercial presentations have been available to the medical community for several years, either in single presentations or in different combinations. Therefore, it was considered relevant to conduct a review of the fundamental physiological concepts, pharmacological principles, mechanisms of action, pharmacodynamics and pharmacokinetics and based on the available evidence at the moment of the realization of this article, the clinical indications for their use in the different broncho-obstructive diseases is reviewed.

**Keywords:** Long-acting bronchodilators; anticholinergics; beta-agonist; mechanism of action; pharmacodynamics; pharmacokinetics.

<sup>1</sup> Médico Internista, Neumólogo e Intensivista. Especialista en Bioética y Educación Médica. Docente, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Médico especialista adscrito de la Clínica del Country, Clínica Shaio, Bogotá. Médico especialista de la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital San Rafael de Tunja. Médico especialista de la Unidad de Cuidado Intensivo e Intermedio del Hospital Universitario de la Samaritana. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Residente I de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Estudiante de X semestre, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Médico Interno, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: diego-sev5879@gmail.com

**Recibido:** 12/10/17. **Aceptado:** 12/12/17.

## Primera parte: generalidades, mecanismo de acción, farmacodinamia, farmacocinética y perfil de seguridad

Los medicamentos inhalados de acción larga y ultra larga son una nueva herramienta terapéutica para el tratamiento de pacientes con enfermedades bronco-obstructivas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma bronquial (1-3). Hay dos grupos principales: los agonistas  $\beta_2$  y los anticolinérgicos.

### Agonistas $\beta_2$

#### Generalidades

Los agonistas  $\beta_2$  son los medicamentos más usados a nivel mundial para el manejo del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Según su inicio de acción, los agonistas  $\beta_2$  se clasifican en: agonistas de acción corta, de acción larga y de acción ultra larga (4). Los agonistas modernos de los receptores  $\beta_2$  se desarrollaron a partir del trabajo de Lands y colaboradores quienes categorizaron los receptores  $\beta$  en tipo 1 y 2, produciendo un aumento del interés en el desarrollo de medicamentos que actuaran sobre los receptores  $\beta_2$  de los pulmones (5).

#### Mecanismo de acción

Los receptores  $\beta_2$  pertenecen a la familia de proteínas G transmembrana. Cuando el receptor se activa, el trímero del receptor conocido como proteína Gs se disocia en una subunidad alfa y un dímero  $\beta/\gamma$ . La subunidad alfa se une y activa la adenilciclase, aumentando los niveles de AMPc que activan la proteína cinasa A (PKA) y la proteína cinasa G (PKG). La PKA fosforila la cinasa de la cadena ligera de miosina, lo que genera que no pueda mantener el tono, produciendo la relajación del tejido bronquial. El receptor  $\beta_2$  también es fosforilado por las cinasas liberadas, lo que facilita que se una a las  $\beta$  arrestinas, las cuales desensibilizan el receptor al desacoplarlo de la proteína Gs, lo que promueve su internalización, que puede generar dos efectos: que sea reciclado después de una desfosforilación enzimática o destruido por lisosomas (4, 6, 7).

Además de la distribución en el músculo bronquial, los receptores  $\beta$  están presentes en algunas células inflamatorias, como los mastocitos, linfocitos, neutrófi-

los y macrófagos. La activación de los receptores  $\beta$  en los mastocitos lleva a una disminución en la producción de histamina y de interleucinas proinflamatorias por las demás células, lo que provoca un efecto broncoprotector previo a la exposición de un gatillo (6).

#### Farmacodinamia y farmacocinética

La acción del salbutamol, un agonista  $\beta_2$  de acción corta, inicia aproximadamente a los 5 minutos de su administración por vía inhalada, y tiene una duración aproximada de 6 horas. En cambio, el salmeterol, un agonista  $\beta_2$  de acción larga, tiene un aumento clínico significativo del VEF<sub>1</sub> a los 30-50 minutos de su aplicación, y el formoterol a partir de los 5 minutos. El pico de acción del salmeterol ocurre entre las 2 a 4 horas desde su administración, en comparación con el formoterol que tiene su pico a la hora. La duración de ambos agonistas  $\beta_2$  de acción larga es de aproximadamente 12 horas, por lo que los intervalos entre las dosis del salmeterol y formoterol deben ser de 12 horas (3, 4, 6, 8).

Con respecto a arformoterol su inicio de acción es aproximadamente a los 7 minutos, con una duración aproximada de 12 horas (9). El indacaterol, junto con vilanterol, tiene un inicio de acción similar al formoterol, con una duración de su efecto superior a las 24 horas, motivo por el cual se puede administrar 1 vez al día (10-13). Es importante mencionar que el indacaterol puede tener un mejor perfil de seguridad cardiovascular (14). Con respecto al olodaterol, su duración también supera las 24 horas y su inicio de acción varía entre 7 minutos y 2 horas, según la dosis administrada y la función hepática de los pacientes (15-18).

#### Perfil de seguridad

El buen perfil de seguridad de los agonistas  $\beta_2$  es gracias a la baja densidad de receptores  $\beta_2$  en otros tejidos diferentes a los bronquios, como el músculo y corazón. Además de esto, por ser agonistas parciales, su eficacia intrínseca es menor del 5% comparado con epinefrina. Por lo anterior, estos medicamentos tienen un efecto marcadamente importante sobre las paredes bronquiales, las cuales tiene una alta densidad de receptores  $\beta_2$  y no sobre otras células, en especial si se administran por vía inhalada (6, 19).

Uno de los efectos adversos más comunes es el temblor. Según lo propenso que sea el individuo, el efecto será más marcado, aunque en general esta reacción es bien tolerada en la mayoría de pacientes, siendo la población mayor un poco más sensible que la general. Este evento adverso depende de la dosis, por lo que suele verse en las crisis agudas cuando se administran dosis altas o en aquellos pacientes con uso infrecuente o intermitente de agonistas  $\beta_2$  (6, 20).

Otra de las desventajas del uso de agonistas  $\beta_2$  es el desarrollo de taquifilaxia; en especial, la pérdida del efecto broncoprotector parece ser más marcado con los agonistas de acción larga que con aquellos de acción corta; sin embargo, este efecto se ha documentado principalmente en los asmáticos (6, 21).

En cuanto al sistema cardiovascular que posee los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , los efectos adversos reportados son: desarrollo de palpitaciones o taquicardia sinusal. La taquicardia es una reacción adversa que preocupa principalmente en aquellos pacientes con enfermedades cardíacas de base (6). Los estudios realizados han mostrado evidencia contradictoria, ya que en algunos estudios no aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares, y en otros existe un posible incremento del riesgo (22, 23). En general se ha observado una adecuada tolerancia de los pacientes con patología cardíaca de base, pero aún falta evidencia para determinar su perfil de seguridad (6, 24).

Otro efecto cardiovascular reportado con los agonistas  $\beta_2$  es la prolongación del segmento QT. El salmeterol y formoterol pueden prolongarlo, pero este efecto solo se ha visto con dosis mayores de las recomendadas en las guías. El adicionar un agonista  $\beta_2$  corto a un agonista  $\beta_2$  de acción larga no parece tener un efecto potenciador sobre la prolongación del segmento QT o el desarrollo de taquicardia sinusal (25-27).

La hipopotasemia es un efecto que se desarrolla por la interacción entre el dímero  $\beta/\gamma$  con los canales de potasio, generando la entrada de potasio a la célula. Este efecto depende de la dosis administrada, por lo cual, a mayores dosis, mayor es el riesgo de desarrollar hipopotasemia. Se estima que el salmeterol y formoterol pueden disminuir 0,45 mEq/L el potasio sérico (6, 28).

## Anticolinérgicos

### Generalidades

El mecanismo colinérgico, incluido nervios y receptores muscarínicos, desempeña un papel fundamental en los pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica debido a que estas patologías tienen una respuesta exagerada ante la presencia de varios estímulos (gatillos) que se pueden mediar por la activación de receptores colinérgicos. Dado lo anterior, el uso de los inhaladores anticolinérgicos de corta (ipratropio) y larga acción (tiotropio, glicopirronio, aclidinio y umeclidinio) actualmente ha tomado fuerza para el manejo de ambas patologías (6, 29).

### Mecanismo de acción

El músculo liso de las vías aéreas expresa receptores  $M_1$ ,  $M_2$  y  $M_3$ . Los receptores  $M_3$  tienen un rol más importante en la contracción del músculo liso y, además de lo anterior, están presentes en las glándulas submucosas, por lo cual son los principales receptores que median la producción de moco (6, 30). Cuando la acetilcolina interactúa con estos receptores se produce un aumento del GMPc, lo que genera una contracción del músculo liso bronquial. Los anticolinérgicos son antagonistas que impiden la unión de la acetilcolina con el receptor muscarínico, disminuyendo así los niveles de GMPc. Los anticolinérgicos inhalados no son capaces de difundirse a través de la membrana de las células, por lo cual se localizan principalmente en las vías áreas y pulmonares, provocando así que su efecto sea directamente proporcional a la acumulación en las vías áreas, más que por un efecto sistémico. Los inhaladores anticolinérgicos tienen una afinidad con los receptores  $M_1$ ,  $M_3$  y una leve afinidad con los receptores  $M_2$ , el cual es un autorreceptor que inhibe la secreción de acetilcolina (6).

A diferencia del ipratropio, los nuevos anticolinérgicos tienen mayor afinidad y selectividad por los receptores  $M_3$  dado que su disociación del receptor se demora más, comparado con la disociación de los receptores  $M_1$  y  $M_2$ . Esta selectividad cinética por los receptores  $M_3$  genera un antagonismo más selectivo, lo cual provoca que su acción broncodilatadora sea más prolongada y permite que se pueda administrar 1 vez

al día (29, 31). Es importante tener en cuenta que los receptores  $M_3$  también están vinculados con proteínas G inhibitoras (Gi) y GqG que pueden tener un efecto antagonista sobre los receptores  $\beta_2$ ; por lo cual, el uso de inhaladores anticolinérgicos puede tener un efecto sinérgico sobre los inhaladores  $\beta_2$  agonistas (4).

### Farmacocinética

El tiotropio se puede administrar con intervalos de dosis de 12 a 24 horas. Su acción comienza a partir de los 15 minutos, y su efecto máximo se logra a las 4 horas. La duración de su acción se puede prolongar hasta por 36 horas (6). Con respecto al glicopirronio y umeclidinio, ambos tienen una duración superior a las 24 horas, por lo que se pueden administrar 1 vez al día (11, 12, 32-35). A diferencia de los anteriores, y partir de los estudios clínicos de fase III, el aclidinio se debe administrar 2 veces al día con dos opciones de administración: 200 y 400  $\mu\text{g}$  2 veces al día (13, 36, 37).

### Perfil de seguridad

Por su mínima difusión en la circulación sistémica, los anticolinérgicos inhalados tienen pocos efectos adversos. No se han visto reacciones sobre el sistema cardiovascular, incluso con dosis elevadas; sin embargo, con el inicio de estudios importantes con tiotropio se comenzaron a reportar posibles efectos cardiovasculares adversos, y un posible riesgo de desarrollar eventos cerebro vasculares (ACV), lo cual se evidenció de forma teórica en el metaanálisis de Singh. Esto llevó a la FDA a analizar dicho trabajo, así como los resultados del estudio clínico más importante del tiotropio: el estudio UPLIFT. En 2010 se llegó a la conclusión que durante el trabajo de Singh se cometieron algunos errores en la metodología, que pudieron favorecer la posible asociación con ACV; mientras que los datos del estudio UPLIFT no mostraron una relación con ACV o eventos cardiovasculares; luego de esto, la FDA emitió un comunicado aclarando que no había evidencia suficiente para demostrar dichas asociaciones (38-41).

El efecto adverso más común es la presencia de boca seca, que ocurre aproximadamente en 10% a 15% de los pacientes (29, 42). En raras ocasiones se ha visto que puede empeorar los síntomas de obstrucción urinaria en pacientes con dicha patología base. También

se ha asociado con empeoramiento del glaucoma de ángulo cerrado en pacientes cuyos ojos hayan estado expuestos a nebulización (6, 43).

## Segunda parte: uso clínico y evidencia

### Uso clínico en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

#### Agonistas $\beta_2$ de acción larga (LABA)

Los agonistas  $\beta_2$  de acción larga producen un efecto broncodilatador mayor de 12 horas. Hay varios estudios que demostraron un beneficio en los pacientes con EPOC (12, 44-48). En el metaanálisis realizado por Kew y colaboradores, realizado con 26 estudios y un total de 14 939 pacientes que recibían agonistas  $\beta_2$  de acción larga 2 veces al día, se observó que la mayoría de estudios tenía una duración aproximada de 3 meses a 3 años con una media de 6 meses. La evidencia de calidad moderada demostró que el uso de agonistas  $\beta_2$  de acción larga mejoraba la calidad de vida de los pacientes, según lo evidenciado a partir del cuestionario SGRQ para la evaluación de la disnea, y que también había una reducción en el número de exacerbaciones con necesidad de hospitalización. Asimismo, se estableció que los pacientes bajo esta terapia que cursaban con una exacerbación necesitaron menos días de antibiótico y corticoterapia. En cuanto a la función pulmonar se pudo establecer un aumento de 73 mL de  $\text{VEF}_1$  y no se observó que el uso de agonistas  $\beta_2$  de acción larga se asociara con un aumento de la mortalidad (49, 50).

A través de múltiples estudios, el salmeterol y formoterol demostraron que mejoran la función pulmonar, disnea y calidad de vida (51, 52). De forma precisa, el salmeterol se asocia con una disminución en el número de hospitalizaciones por exacerbaciones, como se evidenció en el estudio TORCH realizado en 6112 pacientes con una dosis diaria de 100  $\mu\text{g}$  fraccionada en 2 tomas y comparada con el grupo placebo (53). Con respecto al arformoterol, al ser un agonista  $\beta_2$  de acción larga, es una alternativa importante para el manejo de los pacientes con EPOC. Por estudios *in vitro*, en teoría puede ser más efectivo que el formoterol y con menos efectos adversos; sin embargo, aún no hay estudios comparativos, por lo cual no se puede recomendar su uso por encima de formoterol (9).

Ahora, cuando se habla de los nuevos agentes en el mercado, el indacaterol tiene varios estudios que muestran sus beneficios. En el metaanálisis de Cope y colaboradores se documentó un aumento de 152 mL en la VEF<sub>1</sub> con una dosis de 150 µg, y de 160 mL con una dosis de 300 µg, con una importante mejoría en la calidad de vida de los pacientes a partir del cuestionario SGRQ (14, 54).

El vilanterol es otro de los nuevos agonistas β<sub>2</sub> de acción larga disponibles en el mercado. En varios estudios se mostró su adecuada tolerancia y eficacia en el manejo de pacientes con EPOC, con aumentos significativos del VEF<sub>1</sub> con respecto al placebo. Cabe mencionar que comercialmente no existe como monoterapia sino en forma de terapia combinada con umeclidinio o fluticasona (10, 55, 56).

El olodaterol, el más nuevo de la familia, tiene la ventaja que, tanto en estudios *in vitro* como en estudios clínicos, tuvo una duración de su acción por más de 24 horas a partir de una dosis única, con un adecuado perfil de seguridad y mejoría significativa en la calidad de vida y VEF<sub>1</sub> (15-17).

### **Anticolinérgicos de acción larga (LAMA)**

Los anticolinérgicos de acción larga incluyen tiotropio, glicopirronio, aclidinio y umeclidinio. El tiotropio es el que lleva más tiempo disponible y tiene más estudios. Este mostró que disminuye los síntomas y que puede reducir las exacerbaciones un 20% a 25% junto con las hospitalizaciones (38, 57, 58).

A partir del metaanálisis de Barr y colaboradores, que incluyó 9 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 6584 pacientes, se estableció que el tiotropio redujo el número de exacerbaciones y hospitalizaciones cuando se comparó con placebo o ipratropio. También se observó una mejoría en cuanto a la calidad de vida y disminución de los síntomas. Es importante resaltar que se evidenció un aumento del VEF<sub>1</sub> y CVF en aquellos pacientes que se trataron con tiotropio comparado con placebo, ipratropio y agonistas β<sub>2</sub> de acción larga a los 6 y 12 meses (59). También, a partir del estudio realizado por Kesten y colaboradores se puntualizó que puede potenciar los efectos benéficos de la rehabilitación pulmonar (60). En cuanto a su comparación con salmete-

rol, el trabajo realizado por Vogelmeier y colaboradores mostró que, en aquellos pacientes con un GOLD estadio II, el tiotropio prolongaba más el tiempo con respecto a la aparición de la primera exacerbación, así como a la primera hospitalización, además de una disminución en el número de exacerbaciones por año (61).

Con respecto al aclidinio, el estudio ATTAIN, realizado en 828 pacientes con una dosis de 200 µg y 400 µg administrados 2 veces al día, mostró un efecto broncodilatador significativo con un aumento del VEF<sub>1</sub> de 99 mL y 128 mL, respectivamente; y con una mejoría de la disnea y adecuada tolerancia comparado con placebo (37).

El glicopirronio, uno de los anticolinérgicos más investigados actualmente, cuenta con varios estudios sobre sus efectos benéficos en los pacientes con EPOC (32, 33, 62). El estudio GLOW mostró que su administración única diaria proveía un efecto broncodilatador de más de 24 horas, además de mejorar los síntomas y estado de salud del paciente. Además de lo anterior se observó una disminución en el número de episodios y del riesgo de tener una exacerbación moderada a grave; también se demostró que el glicopirronio era capaz de causar una reducción de la hiperinflación dinámica y un aumento en la tolerancia de ejercicio de los pacientes. Cuando se comparó directamente con tiotropio, el glicopirronio tuvo efectos similares en cuanto a broncodilatación y mejoría de los síntomas con un inicio de acción más rápido sin aumento de los efectos adversos (32-34).

Por último, en el estudio realizado por Decramer y colaboradores en 258 pacientes con EPOC usando dosis de 125 µg, 250 µg y 500 µg de umeclidinio, administradas 1 vez al día, se mostró un aumento significativo del VEF<sub>1</sub> con disminución en la necesidad del uso de salbutamol de rescate y mejoría de la CVF con todas las dosis, sin evidencia de efectos adversos aparentes (35).

### **Terapia combinada**

La terapia combinada hace referencia a la combinación de un LABA con un corticoide inhalado (ICS) o un LAMA (63). En el estudio TORCH de 6112 pacientes con EPOC moderado a grave se observó que la combinación de salmeterol/fluticasona era más efectiva para mejorar la función pulmonar y disminuir las

exacerbaciones con otro agente de manera individual; junto con el trabajo de Briggs y colaboradores mostró ser más costo efectivo (53, 64). En el estudio INSPIRE, en donde se comparó salmeterol/fluticasona con tiotropio en 1323 pacientes durante un período de 2 años, la mortalidad observada fue menor en el grupo de salmeterol/fluticasona, además de evidenciar una mejoría en la calidad de vida de los pacientes (65).

Actualmente está tomando más fuerza la combinación de un agonista  $\beta_2$  de acción larga (LABA) junto con un anticolinérgico de acción larga (LAMA). Sin embargo, no hay muchos estudios que comparen la combinación LABA/LAMA con LABA/ICS. Existen 3 combinaciones de LABA/LAMA que se han aprobado recientemente para el tratamiento de los pacientes con EPOC: glicopirronio/indacaterol en Europa, Japón y otros países, incluido el nuestro; umeclidinio/vilanterol en Estados Unidos y Colombia; y formoterol/aclidinio aprobado en Europa. Todas las combinaciones demostraron tener efectos positivos en cuanto a la broncodilatación cuando se compararon con sus componentes individuales (66, 67).

El glicopirronio/indacaterol mostró tener una broncodilatación superior y mejores desenlaces clínicos cuando se comparó con sus componentes individuales, al igual que comparado con tiotropio y salmeterol/fluticasona (67-72). Umeclidinio/vilanterol también demostró tener un efecto broncodilatador superior comparado con placebo y tiotropio, al igual que mejores desenlaces clínicos (73, 74). Con respecto a su perfil de seguridad no se observaron cambios con respecto a sus componentes individuales (75-77). Tanto el umeclidinio/vilanterol como glicopirronio/indacaterol tienen la ventaja de que se pueden administrar 1 vez al día, lo cual favorece una mayor adherencia al tratamiento por parte de los pacientes (66). Dados los resultados positivos de los diferentes estudios con umeclidinio/vilanterol y glicopirronio/indacaterol en pacientes con EPOC se han incluido como alternativas terapéuticas en las guías actuales de tratamiento.

Existe evidencia que muestra que la combinación de LABA/LAMA puede ser tan efectiva como la de LABA/ICS en el manejo de pacientes con EPOC GOLD B por los resultados del estudio ILLUMINA-

TE, y además que el glicopirronio/indacaterol tiene efectos significativos sobre la función pulmonar de los pacientes, con una reducción importante de los síntomas cuando se compara con salmeterol/fluticasona en individuos con bajo riesgo de exacerbaciones, pero que son muy sintomáticos (66-68).

Con respecto a la combinación formoterol/aclidinio hay dos grandes estudios clínicos, estos son ACLIFORM-COPD y AUGMENT-COPD, que reunieron en total 3421 pacientes con EPOC moderado a grave estable, estos mostraron que esta combinación tiene un efecto positivo sobre la función pulmonar y disnea referida por los pacientes. Al igual que las anteriores combinaciones se demostró que su combinación es más eficaz que la monoterapia de cualquiera de sus componentes. Este, a diferencia de los otros, se administra 2 veces al día (78, 79).

## Uso clínico en pacientes con asma

### **Agonistas $\beta_2$ de acción larga (LABA)**

Los LABA tienen poca utilidad en el manejo de pacientes con crisis asmáticas, dado su inicio de acción más tardío, comparado con los SABA; sin embargo, en aquellos pacientes con un control inadecuado de sus síntomas, a pesar del manejo médico instaurado, su combinación con corticoides inhalados puede mejorar los síntomas y la eficacia de los ICS (11). En los pacientes asmáticos, los dos más usados son salmeterol y formoterol; este último tiene un inicio de acción más corto comparado con el salmeterol; por lo cual, teóricamente se puede usar en las exacerbaciones, pero ambos mostraron ser capaces de mejorar la función pulmonar, y de reducir los síntomas y frecuencia de las exacerbaciones (11, 80). Lo anterior se observó mediante el metaanálisis de Walters que incluyó 42 333 pacientes. En este trabajo, en donde en 50 estudios se usó salmeterol y en 17 formoterol, se estableció que el uso de los LABA mejoraba el pico espiratorio flujo (PEF) al igual que se notó un aumento del VEF<sub>1</sub> con disminución de los síntomas y menor uso de medicamentos de rescate, con mejoría en los cuestionarios de calidad de vida de los pacientes, sin evidenciarse una diferencia entre aquellos pacientes que usaban LABA/ICS o únicamente LABA (80).

Con respecto a su seguridad, el estudio SMART, que incluyó 26 000 pacientes y con dos brazos (salmeterol vs. placebo), no mostró diferencias significativas en el riesgo de muerte por cualquier causa en ninguno de los dos brazos. Sin embargo, un subanálisis de los subgrupos identificó un ligero aumento de la mortalidad, en especial en pacientes de raza afroamericana que, cabe mencionar, tenían un peor control de sus síntomas, previo al estudio, y un menor uso de ICS comparado con los pacientes de raza blanca (81). Es importante destacar que el uso de LABA con corticoides inhalados en el mismo dispositivo de administración mostró ser seguro y eficaz en el manejo de pacientes asmáticos (82).

Existe cierta preocupación con respecto al uso de los LABA en aquellos pacientes que presenten polimorfismos en el receptor  $\beta_2$ ; en especial, aquellos con polimorfismo Arg/Arg en el codón 16 (B16), que son pacientes más sintomáticos, estos requieren mayores dosis de  $\beta_2$  de rescate y tienen valores más bajos de PEF y VEF<sub>1</sub>, en algunos estudios se sugiere que esto es debido a un deterioro de su función pulmonar cuando se usan los LABA; sin embargo, los resultados de estos estudios son inconsistentes. Dado lo anterior se realizó el estudio LARGE, el cual demostró un beneficio con el uso de LABA/ICS sin importar el genotipo B16 que tuvieran los pacientes (83-85).

A pesar de esto, dado que aún no está claro el perfil de seguridad con respecto al uso de los LABA como monoterapia en pacientes con asma, lo recomendado es usarlos de manera controlada, tratando de retirarlos en aquellos pacientes que ya no tienen la indicación, y siempre intentando administrarlos junto con un corticoide inhalado, informando a los pacientes en toda ocasión sobre sus posibles efectos adversos en caso de usarlos como monoterapia (86).

### **Anticolinérgicos de acción larga (LAMA)**

Los LAMA se consideran como segunda línea en aquellos pacientes con asma (11). A partir de los estudios clínicos y preclínicos de la fisiopatología del asma se determinó que el tono parasimpático mediado por los colinérgicos contribuye a la contracción del músculo liso bronquial, produciendo una estrechez de las vías respiratorias. Dado lo anterior, desde el punto de

vista fisiopatológico, el uso de anticolinérgico parece sensato y adecuado (87).

El tiotropio podría tener un beneficio en aquellos pacientes con EPOC y asma concomitante, así como en pacientes con asma sin presencia de eosinófilos en esputo, según lo expuesto por Iwamoto y colaboradores (88, 89). En el estudio de Bateman y colaboradores realizado en pacientes asmáticos con el genotipo B16 Arg/Arg, el tiotropio mostró ser más efectivo comparado con el placebo, e igual de efectivo al salmeterol, lo cual abre nuevas oportunidades de investigación y muestra una alternativa de manejo debido a la preocupación actual sobre la seguridad de los LABA en los pacientes con el genotipo B16 Arg/Arg (90). Existen dos estudios adicionales que demostraron un posible rol del tiotropio como un ayudante en el manejo de aquellos pacientes con asma moderada a grave que ya se encuentran en manejo con LABA/ICS (91, 92).

En el estudio realizado por Peters en 2010, con un total de 210 pacientes con asma leve a moderada con control inadecuado y dosis bajas de ICS, se evidenció que el tiotropio junto con un ICS vs. la adición de un LABA al ICS o el aumento al doble de la dosis del ICS mostró incremento de la función pulmonar con mejoría de los síntomas y eficacia similar al LABA/ICS (91). El estudio publicado en 2011 por Kerstjens y colaboradores, que incluyó 100 pacientes con asma mal controlada a pesar del uso de ICS/LABA, mostró que la adición de tiotropio a la terapia de LABA/ICS mejoraba la función pulmonar a las 24 horas, y que podía ser una alternativa en aquellos pacientes mal controlados a pesar del manejo médico establecido (92).

### **Recomendaciones actuales**

El uso de agonistas  $\beta_2$  de acción larga y de anticolinérgicos de acción larga es el manejo alternativo para los pacientes con EPOC categoría A; para los grupos (B, C y D) es la primera línea de manejo. Es importante mencionar que la recomendación con nivel de evidencia A es que los inhaladores de acción larga se prefieran por encima de aquellos de acción corta (12).

En cuanto a los pacientes asmáticos, el uso de  $\beta_2$  de acción larga se recomienda en aquellos con persistencia de síntomas que no responden al manejo con un  $\beta_2$

de acción corta junto con un corticoide inhalado. La recomendación es administrarlo junto con un corticoide en alguna de las presentaciones disponibles comercialmente. En cuanto al uso de anticolinérgicos se debe considerar en pacientes que persistan con mal control de los síntomas a pesar del manejo con LABA/ICS. Se debe resaltar que la guía solo menciona la administración de tiotropio y que no la recomienda en menores de 12 años (11).

## Referencias

- Lindenauer PK, Shieh MS, Pekow PS, Stefan MS. Use and outcomes associated with long-acting bronchodilators among patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(8):1186-94. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-311OC.
- Fink JB, Colide GL, Hodder R. Inhaler devices for patients with COPD. *COPD*. 2013;10(4):523-35. DOI: 10.3109/15412555.2012.761960.
- Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest*. 2004;125:249-59. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.125.1.249>.
- O'Byrne PM, Sears MR. Inhaled  $\beta_2$  agonist. En: Adkinson N, Bochner B, Burks A, Busse W, Holgate S, Lemanske R, et al (editores). *Middleton's allergy principles and practice*. 8ª edición. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2014. p. 1534-41.
- Lands AM, Luduena FP, Buzzo HJ. Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. *Life Sci*. 1967;6(21):2241-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(67\)90031-8](https://doi.org/10.1016/0024-3205(67)90031-8).
- Kraft WK, Leone FT. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. En: Waller D, Sampson T. *Pharmacology and therapeutics*. 5.a edición. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2009. p. 417-34.
- Matera M, Calzetta L, Cazzola M.  $\beta$ -adrenoceptor modulation in chronic obstructive pulmonary disease: present and future perspectives. *Drugs*. 2013;73(15):1653-63. DOI: 10.1007/s40265-013-0120-5.
- Mohamed MH, Lima JJ, Eberle LV, Self TH, Johnson JA. Effects of gender and race on albuterol pharmacokinetics. *Pharmacotherapy*. 1999;19:157-61. DOI: 10.1592/phco.19.3.157.30925.
- Miles MC, Donohue JF, Ohar JA. Nebulized arformoterol: what is its place in the management of COPD? 2013;7(2):81-6. DOI: 10.1177/1753465812465784.
- Kempford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(2):256-64. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.12.001.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017. Disponible en: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2016. Disponible en: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/>
- Cazzola M, Beeh K, Price D, Roche N. Assessing the clinical value of fast onset and sustained duration of action of long-acting bronchodilators for COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;31:68-78. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.02.007.
- Murphy L, Rennard S, Donohue J, Molimard M, Dahl R, Beeh K, et al. Turning a molecule into a medicine: the development of indacaterol as a novel once-daily bronchodilator treatment for patients with COPD. *Drugs*. 2014;74(14):1635-57. DOI: 10.1007/s40265-014-0284-7.
- Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P, Hamilton A, Allen L, Korducki L, et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat® in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-weeks studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:629-45. DOI: 10.2147/COPD.S61717.
- Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo MC, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:697-714. DOI: 10.2147/COPD.S62502.
- Lange P, Aumann JL, Hamilton A, Tetzlaff K, Ting N, Derom E. The 24-hour lung function time profile of olodaterol once daily versus placebo and tiotropium in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Pulm Respir Med*. 2014;4:196. DOI: 10.4172/2161-105X.1000196.
- Kunz C, Luedtke D, Unseld A, Hamilton A, Halabi A, Wein M, et al. Pharmacokinetics and safety of olodaterol administered with the Respimat soft mist inhaler in subjects with impaired hepatic or renal function. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:585-95. DOI: 10.2147/COPD.S94234.
- Hanania NA, Sharafkhaneh A, Barber R, Dickey BF. Beta-agonist intrinsic efficacy: measurement and clinical significance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1353-8. DOI: 10.1164/rccm.2109060.
- Lipworth BJ, Struthers AD, McDevitt DG. Tachyphylaxis to systemic but not to airway responses during prolonged therapy with high dose inhaled salbutamol in asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(3):586-92. DOI: 10.1164/ajrccm/140.3.586.
- Larj MJ, Bleecker ER. Effects of beta2-agonists on airway tone and bronchial responsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(6):S304-12. DOI: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.130045>.

22. Ferguson GT, Funck-Brentano C, Fischer T, Darken P, Reisner C. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest*. 2003;123(6):1817-24. DOI: 10.1378/chest.123.6.1817.
23. Murray JJ. Cardiovascular risks associated with beta-agonist therapy. *Chest*. 2005;127:2283-5. DOI: 10.1378/chest.127.6.2283-a.
24. Gersh A, Croxford R, Calzavara T, To T, Stanbrook M, Upshur R, et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med*. 2013;173(13):1175-85. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.1016.
25. Crane J, Burgess C, Beasley R. Cardiovascular and hypokalemic effects of inhaled salbutamol, fenoterol, and isoprenaline. *Thorax*. 1989;44:136-40. DOI: 10.1136/thx.44.2.136.
26. Nathan RA, Seltzer JM, Kemp JP, Chervinsky P, Alexander WJ, Liddle R, et al. Safety of salmeterol in the maintenance treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;75:243-8.
27. Bremner P, Woodman K, Burgess C, Crane J, Purdie G, Pearce N, et al. A comparison of the cardiovascular and metabolic effects of formoterol, salbutamol and fenoterol. *Eur Respir J*. 1993;6(2):204-10.
28. Shrestha M, Bidadi K, Gourlay S, Hayes J. Continuous vs intermittent albuterol, at high and low doses, in the treatment of severe acute asthma in adults. *Chest*. 1996;110(1):42-7. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.110.1.42>.
29. Peters SP, Dykewicz MS. Anticholinergic Therapies. En: Adkinson N, Bochner B, Burks A, Busse W, Holgate S, Lemanske R, et al (editores). *Middleton's allergy principles and practice*. 8ª edición. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2014. p. 1552-66.
30. Laitinen A, Partanen M, Hervonen A, Laitinen LA. Electron microscopic study on the innervation of the human lower respiratory tract: evidence of adrenergic nerves. *Eur J Respir Dis*. 1985;67(3):209-15.
31. Barnes PJ. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10:733-74. DOI: <https://doi.org/10.1517/13543784.10.4.733>.
32. Kerwin E, Herbert J, Gallagher N, Martin C, Overen T, Alagappan VK, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J*. 2012;40(5):1106-14. DOI: 10.1183/09031936.00040712.
33. D'urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata KMC, 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. DOI: 10.1186/1465-9921-12-156.
34. Miravittles M, Beeh KM, Altman P. Glycopyrronium for chronic obstructive pulmonary disease: evidence and rationale for use from the GLOW trials. *Clin Invest*. 2014;4(12):1095-11. DOI: 10.4155/cli.14.89.
35. Decramer M, Maltais F, Feldman G, Brooks J, Harris S, Mehta R, et al. Bronchodilation of umeclidinium, a new long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;185(2):393-9. DOI: 10.1016/j.resp.2012.08.022.
36. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Aclidinium bromide (tudorza genuair): long-term maintenance bronchodilator treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Ottawa: CADTH Common Drug Reviews. 2015.
37. Jones PW, Singh DBED, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J*. 2012;40(4):830-6. DOI: 10.1183/09031936.00225511.
38. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543-54. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
39. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(12):1439-50. DOI: 10.1001/jama.300.12.1439.
40. Food and Drug Administration (FDA). *Early communication about an ongoing safety review of tiotropium (marketed as Spiriva HandiHaler)*. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration. 2008.
41. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium - the FDA's conclusions. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1097-9. DOI: 10.1056/NEJMp1008502.
42. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4):1136-42. DOI: 10.1164/ajrccm.161.4.9903044.
43. Kalra L, Bone MF. The effect of nebulized bronchodilator therapy on intraocular pressures in patients with glaucoma. *Chest*. 1988;93(4):739-41. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.93.4.739>.
44. Stockley RA, Chopra N, Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12-month study. *Thorax*. 2006;61(2):122-8. DOI: 10.1136/thx.2004.033266.
45. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest*. 2006;129(3):509-17. DOI: 10.1378/chest.129.3.509.
46. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA*. 2003;290(17):2301-12. DOI: 10.1001/jama.290.17.2301.
47. Di Martno M, Agababiti N, Bauleo L, Kirchmayer U, Cascini S, Pistelli R, et al. Use patterns of long-acting broncho-

- dilators in routine COPD care: the OUTPUT study. *COPD*. 2014;11(4):414-23. DOI: 10.3109/15412555.2013.839646.
48. Ramlal SK, Visser FJ, Hop WCJ, Dekhuijzen PNR, Heijdra YF. Effects of long-acting bronchodilators and prednisolone on inspiratory lung function parameters in stable COPD. *Pulm Pharmacol Therapeutics*. 2014;28(2):158-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2013.09.002>.
  49. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD010177. DOI: 10.1002/14651858.CD010177.pub2.
  50. Kliber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2010;11(1):56. DOI:10.1186/1465-9921-11-56.
  51. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res*. 2010;11:149. DOI: 10.1186/1465-9921-11-149.
  52. Santus P, Radovanovic D, Paggiaro P, Papi A, Sanduzzi A, Scichilone N, et al. Why use long acting bronchodilators in chronic obstructive lung diseases? An extensive review on formoterol and salmeterol. *Eur J Intern Med*. 2015;26(6):379-84. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.05.001.
  53. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89. DOI: 10.1056/NEJMoa063070.
  54. Cope S, Donohue JF, Jansen JP, Kraemer M, Capkun-Niggli G, Baldwin M, et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD - a network meta-analysis. *Respir Res*. 2013;14(1):100. DOI:10.1186/1465-9921-14-100.
  55. Hanania NA, Fledman G, Zachgo W, Shim JJ, Crim C, Snaford L, et al. The efficacy and safety of the novel long acting B2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest*. 2012;142:119-27. DOI: 10.1378/chest.11-2231.
  56. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med*. 2013;107(10):1538-46. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.06.001.
  57. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, Korducki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:317-26. DOI: 10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00007.
  58. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD002876. DOI: 10.1002/14651858.CD002876.pub2.
  59. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002;19(2):209-16. DOI: 10.1183/09031936.02.00238702.
  60. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(1):127-36. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S2389>.
  61. Vogelmeier C, Fabbri LM, Rabe KF, Beeh KM, Schmidt H, Metzdorf N, et al. Effect of tiotropium vs. salmeterol on exacerbations: GOLD II and maintenance therapy naive patients. *Respir Med*. 2013;107(1):75-83. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.09.015.
  62. Riaro-Sforza GG, Ridolo E, Riaro-Sforza E, Incorvaia C. Glycopyrronium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2014;9(1):23-33. DOI: <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.996133>.
  63. Ernst P, McIvor A, Ducharme FM, Boulet L, FitzGerald M, Chapman KR, et al. Safety and effectiveness of long-acting inhaled  $\beta$ -agonist bronchodilators when taken with inhaled corticosteroids. *Ann Intern Med*. 2006;145:692-4. DOI: 10.7326/0003-4819-145-9-200611070-00012.
  64. Briggs AH, Glick HA, Lozano-Ortega G, Spencer M, Calverley PM, Jones PW, et al. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study. *Eur Respir J*. 2010;35(3):532-9. DOI: 10.1183/09031936.00153108.
  65. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley R. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):19-26. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200707-973OC>.
  66. Banerji D, Fogel R, Beeh M. Dual Bronchodilation for the treatment of Chronic obstructive pulmonary disease: a review of the latest clinical data. *Clin Invest*. 2014;4(6):511-33. DOI: 10.4155/cli.14.50.
  67. Frampton JE. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2014;74(4):465-88. DOI: 10.1007/s40265-014-0194-8.
  68. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomized double blind, parallel group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):51-60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
  69. Beeh KM, Korn S, Beier J, Jadayel D, Henley M, D'Andrea P, et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir Med*. 2014;108(4):584-92. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.006.
  70. Wedzicha J, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive

- pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomized, double blind, parallel group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(3):199-209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
71. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient reported dyspnea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J.* 2014;43(6):1599-609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
  72. Matera M, Rogliani P, Cazzola M. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:1079-90. DOI: 10.1517/14656566.2015.1032247.
  73. Anzueto A, Decramer M, Kaelin T, Richard N, Tabberer M, Harris S. The efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with tiotropium or vilanterol over 24 weeks in subjects with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A4268.
  74. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Richar N, Crater G, Tabberer M, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):472-86. Doi: 10.1016/S2213-2600(14)70065-7.
  75. US Food and Drug Administration. NDA 203-975: umeclidinium and vilanterol inhalation powder for the long-term, once-daily maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 2013.
  76. Welte T, Vogelmeier C, Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, et al. Once-daily QVA149 has a good safety profile in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2013;42(57):143s-44s.
  77. Ferguson GT, Barnes N, Mehta R, D'Andrea P, Chen H, Bannerji D. Cardio-and cerebrovascular safety of QVA149: results from a pooled analysis. *Eur Respir J.* 2013;42(57):878s.
  78. D'Urzo A, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT-COPD study. *Respir Res.* 2014;15(1):123. DOI: 10.1186/s12931-014-0123-0.
  79. Singh D, Jones P, Bateman E, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:178. DOI: 10.1186/1471-2466-14-178.
  80. Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, Walters JAE. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1:CD001385. DOI: 10.1002/14651858.CD001385.pub2.
  81. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey ST, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006;129(1):15-26. DOI: 10.1378/chest.129.1.15.
  82. Donohue JF. Safety and efficacy of beta agonists. *Respir Care.* 2008;53:618-22.
  83. Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Boushey HA, Deykin A, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):519-26. DOI: 10.1164/rccm.200509-1519OC.
  84. Bleecker ER, Emmett A, Crater G, Knobil K, Kalberg C. Lung function and symptom improvement with fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium bromide/albuterol in COPD: response by beta-agonist reversibility. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(4):682-8. DOI: 10.1016/j.pupt.2008.04.003.
  85. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, Bleecker E, Boushey HA, Calhoun WJ, et al. Effect of  $\beta_2$ -adrenergic receptor polymorphism on response to long-acting  $\beta_2$  agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;374(9703):1754-64. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61492-6.
  86. US Food and Drugs Administration (FDA). Drug safety communication: new safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called long-acting beta-agonists (LABAs). 2010.
  87. Price D, Fromer L, Kaplan A, van der Molen T, Román-Rodríguez MR. Is there a rationale and role for long acting anticholinergic bronchodilators in asthma? *NPJ Primary Care Resp Med.* 2014;24:14023. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.23.
  88. Magnussen H, Bugnas B, van-Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med.* 2008;102(1):50-6. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.08.003.
  89. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with non-eosinophilic phenotype. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1379-80. DOI: 10.1183/09031936.00014108.
  90. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is non-inferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):315-22. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.004.
  91. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2010;363(18):1715-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1008770.
  92. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):308-14. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.039.