

¿Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada como primera elección?

M. Perpiñá Tordera

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Introducción

Los objetivos fundamentales del clínico en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son: impedir la progresión del proceso, mitigar su sintomatología, prevenir y tratar las complicaciones y agudizaciones, reducir la mortalidad y mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida relacionada con la salud del paciente¹. La tarea desde luego no es sencilla pero afortunadamente disponemos ya de una estrategia basada en evidencias, con medidas farmacológicas y no farmacológicas aplicables de forma escalonada según la gravedad y la clínica del sujeto, y capaz de ayudar a la hora de tomar la mejor decisión terapéutica¹⁻⁴.

Dentro de ese esquema general, que va desde el abandono del hábito tabáquico hasta la cirugía (reducción de volumen y trasplante pulmonar) (fig. 1), los broncodilatadores representan hoy por hoy un elemento clave y las diversas normativas publicadas al respecto defienden bien a las claras tal afirmación¹⁻³. Como señalábamos en una revisión reciente sobre el tema, los broncodilatadores, reviertan o no la obstrucción de "manera significativa" y atendiendo a los criterios más clásicos de cambio en el volumen espirado durante el primer segundo (FEV₁), modifican la mecánica respiratoria de la EPOC al disminuir la capacidad pulmonar total y el volumen residual, incrementar la capacidad inspiratoria y reducir la hiperinsuflación pulmonar⁵. Esa conjunción de acciones justifica por qué este grupo de sustancias, con independencia de las variaciones en el FEV₁, consiguen aliviar la disnea, aumentar la tolerancia al ejercicio y atenuar el impacto negativo que la EPOC tiene sobre el estado de salud⁶⁻¹¹.

Uso de los broncodilatadores en el manejo de la EPOC. Puntos clave

Las normativas y los documentos actuales relativos a la EPOC mantienen una serie de afirmaciones comunes acerca de los broncodilatadores que cabe resumir en los

siguientes puntos: *a*) los simpaticomiméticos β_2 de acción corta, utilizados a demanda y con criterios similares a los del asma, son una buena opción a la hora de conseguir la reducción rápida de los síntomas; *b*) el tiotropio y los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (formoterol y salmeterol) representan la mejor alternativa como medicación broncodilatadora de mantenimiento; *c*) la teofilina es, de entrada, una opción de segunda línea, y *d*) cuando la sintomatología persiste, a pesar de la medicación de mantenimiento, la asociación de fármacos con mecanismos de acción distintos (p. ej., β_2 de acción prolongada y antimuscarínicos tipo ipratropio) consigue aumentar el grado de broncodilatación y evita la aparición de afecciones secundarias que podrían aparecer si optamos por utilizar dosis mayores del broncodilatador inicial^{1-4,9}.

Lo que las normativas dejan en el aire es cuál de las dos posibilidades de broncodilatador con acción prolongada (tiotropio o formoterol/salmeterol) resulta más eficiente a largo plazo para el tratamiento del paciente con EPOC. El asunto tiene su importancia y, por qué negarlo, también implicaciones económicas. El impacto de la EPOC en nuestra sociedad es muy importante y la industria farmacéutica, que financia la mayoría de los ensayos clínicos, sabe que ahí hay un enorme volumen de negocio para disputar. Nuestra obligación como médicos pasa por encontrar los aspectos relevantes de la discusión planteada, sopesar los pros y los contras, y actuar de manera independiente.

Medida de resultados en el tratamiento de la EPOC

Responder a la pregunta que acabamos de enunciar en el apartado anterior (formoterol/salmeterol frente a tiotropio) exige, de entrada, tener razonablemente acotado el terreno de comparación y definir qué variable o conjunto de variables de interés va a servir para formalizar la decisión final.

Como ha señalado Gross¹², a diferencia de lo que ocurre con el asma, donde hay buenos marcadores del valor real aportado por las diferentes terapéuticas, en la EPOC todavía no hay un consenso comúnmente aceptado acerca de cuáles son los indicadores más relevantes. Para dicho autor, los resultados del tratamiento sujeto a

Correspondencia: Dr. M. Perpiñá Tordera.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: perpinya_mig@gva.es

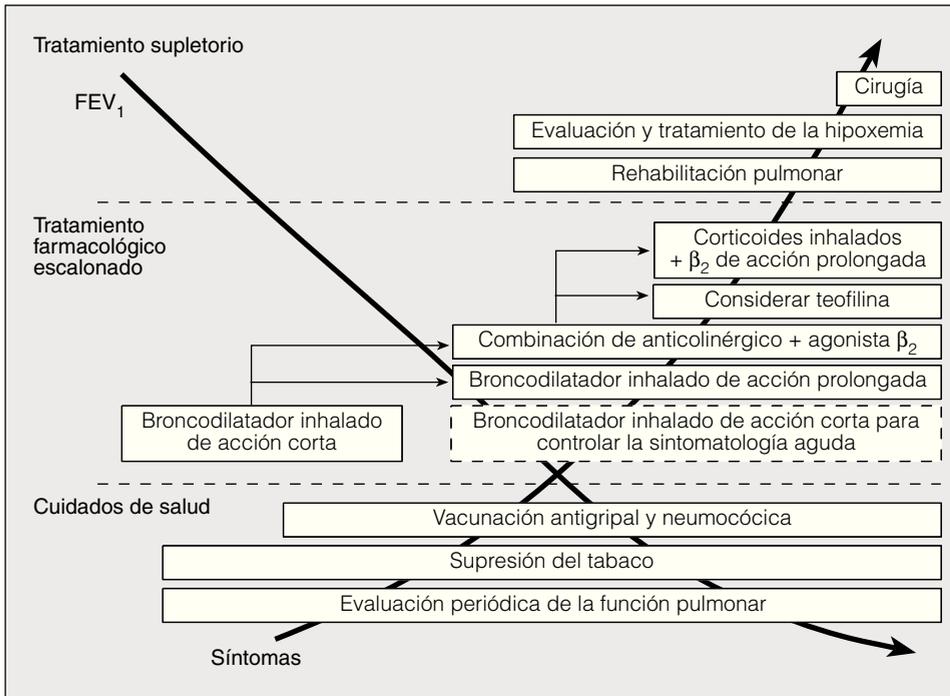


Fig. 1. Algoritmo general para el tratamiento de la EPOC en el que se incluyen cuidados generales de salud, medidas farmacológicas y tratamiento supletorio. (Modificada de Sutherland et al⁴.)

estudio deben evaluarse considerando sus efectos sobre algunas de las siguientes dimensiones: la fisiológica, la funcional, la que el autor denomina “clínica-global”, la biológica-estructural y una última clasificada como mis-

TABLA I
Medida de resultados en el tratamiento de la EPOC

| Dimensión | Procedimientos y técnicas |
|-----------------------|--|
| Fisiológica | Espirometría y capacidad inspiratoria Volúmenes pulmonares estáticos Capacidad de difusión Intercambio gaseoso |
| Funcional | |
| Subjetiva | Escalas de disnea unidimensionales Escalas de disnea multidimensionales Cuestionarios de tos/expectoración |
| Objetiva | Test de marcha Ergometría |
| Clínica-global | Cuestionarios de calidad de vida Utilización de recursos sanitarios Agudizaciones (número, gravedad, duración) Mortalidad (todas las causas y debidas a la propia enfermedad) |
| Biológica-estructural | |
| Sangre | Células inflamatorias y marcadores |
| Pulmón | Espujo inducido Lavado broncoalveolar Biopsia de la mucosa bronquial |
| Aire exhalado | Marcadores de inflamación y estrés oxidativo |
| Técnicas de imagen | Tomografía computarizada Resonancia magnética |
| Miscelánea | Uso de medicación de rescate Cuadernos de diario Abandono de tratamiento |

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (Modificada de Gross¹².)

celánea, que incluye determinados aspectos, como el empleo de medicación de rescate, la actividad diaria o el abandono de tratamiento¹². Las dimensiones fisiológica y funcional hacen referencia, respectivamente, al funcionalismo pulmonar y a la sintomatología respiratoria y la capacidad de ejercicio. La dimensión “clínica-global” incluye la calidad de vida y los hechos clínicos significativos (agudizaciones, ingresos hospitalarios o muerte), mientras que la biológica-estructural recoge, *grosso modo*, las alteraciones y lesiones del tejido pulmonar y el territorio extrapulmonar. En la tabla I se resumen las dimensiones apuntadas por Gross y algunas de las herramientas y parámetros de medición aplicables a ellas.

En sus comentarios, Gross no defiende que todas ellas hayan de formar parte necesariamente de la evaluación del resultado terapéutico, pero sí sugiere que cualquier tratamiento capaz de aportar beneficios en las primeras 3 dimensiones ha de ser considerado efectivo, aun cuando el mecanismo de acción no se comprenda bien. Por el contrario, si sólo consigue mejoras sobre una, el valor del tratamiento debe ser, al menos en parte, cuestionado. Finalmente, y según el tipo de estudio y la naturaleza de la intervención, una modificación positiva en los aspectos biológicos-estructurales corroboraría el efecto de la propia intervención¹².

A nuestro entender, y para el problema que nos ocupa, todavía carecemos de la información suficiente para poder concluir, desde el marco de referencia propuesto por Gross antes comentado¹², si el fármaco de primera elección aplicable en la EPOC es el simpaticomimético β_2 de acción prolongada (formoterol/salmeterol) o el antimuscarínico tiotropio. Veamos en las líneas siguientes el estado de la cuestión.

Características generales de los simpaticomiméticos β_2 de acción prolongada y el antimuscarínico tiotropio

Las peculiaridades esenciales de los agonistas adrenérgicos β_2 de larga duración (salmeterol y formoterol) y del antimuscarínico de acción prolongada tiotropio son bien conocidas y han sido motivo de excelentes actualizaciones¹³⁻¹⁸. A modo de resumen, recordaremos que salmeterol y formoterol ejercen su acción broncodilatadora al unirse, en la membrana celular del músculo liso de la vía aérea, al receptor adrenérgico β_2 , una estructura heptahelicoidal formada por 413 aminoácidos, que forma parte de una superfamilia de receptores conocida como receptores acoplados a proteína G (GPCR)^{19,20}. Esta superfamilia, presente en las especies eucariotas, se activa por una gran variedad de estímulos (aminoácidos, iones, hormonas, luz, factores de crecimiento, neurotransmisores peptídicos y no peptídicos, etc.) y controla la transducción de señales de una enorme cantidad de procesos (liberación de neurotransmisores y hormonas, cambios transmembrana del flujo de iones, activación o represión de la expresión génica, proliferación, diferenciación y muerte celular, etc.)²¹. Atendiendo a las similitudes en la secuencia de los aminoácidos que los constituyen y a la naturaleza particular de sus ligandos, los GPCR se suelen clasificar en 3 grandes grupos²²: a) clase 1, o receptores rodopsina-like, activados por aminas biógenas, quimiocinas, prostanoïdes y neuropéptidos; b) clase 2, o receptores secretina-like, cuyos ligandos incluyen sustancias como la secretina, la hormona paratiroidea, la calcitonina, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina o el glucagón, y c) clase 3, que son los que guardan homologías con los receptores GABA. El receptor adrenérgico β_2 pertenece a los GPCR de clase 2 y la unión con el agonista tiene lugar en un hueco delimitado por las regiones transmembrana III a VI, donde dos residuos serina de la hélice V interactúan con los grupos hidroxilo 3 y 4 del anillo bencénico del agonista, y un residuo aspartato de la hélice III se combina con el grupo aminoterminal de aquél¹⁹ (fig. 2).

Por tanto, salmeterol y formoterol son dos agonistas β_2 altamente selectivos, cuya capacidad broncodilatadora persiste durante unas 12 h tras su administración inhalada, pero con estructuras diferentes^{19,23}. El salmeterol, desarrollado a partir de diversas modificaciones introducidas en el agonista adrenérgico β_2 de acción corta salbutamol, es una molécula de unos 25 Å de longitud constituida por una cabeza de saligenina, acoplada a una larga cadena alifática lateral (17 Å) responsable de aumentar la lipofilia de la sustancia (unas 10.000 veces mayor que la del salbutamol)¹⁹. Esa cadena lateral interactúa con un grupo de aminoácidos muy hidrofóbicos ubicados en el cuarto dominio del receptor β_2 e impide su disociación de este grupo, de manera que la cabeza activa de saligenina puede estimular repetidamente el lugar activo del adrenoceptor. De este modo, se prolonga el efecto de la sustancia aunque el comienzo de la acción aparece algo más tarde (10-20 min) de lo que ocurre con los simpaticomiméticos β_2 convencionales^{13,19,23}.

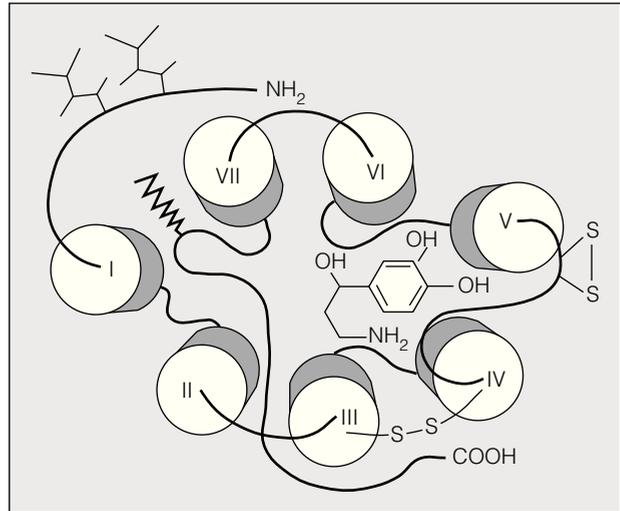


Fig. 2. Representación axial de un receptor adrenérgico β_2 que muestra sus 7 regiones transmembrana y el lugar de unión crítico para con el agonista (véase texto).

El formoterol, en cambio, tiene una cadena lateral más corta y posee una lipofilia intermedia entre salbutamol y salmeterol. La menor lipofilia permite que el formoterol entre en el plasmalema y quede allí retenido formando un depósito, desde el cual difunde lentamente para activar al receptor β_2 durante un espacio de tiempo continuado. La cantidad de fármaco disponible en la biofase acuosa es suficiente para ligarse con el sitio activo del receptor, por lo que la acción comienza además de forma casi inmediata. Las diferencias farmacodinámicas entre salmeterol y formoterol quedan recogidas en la tabla II. El primero es un agonista parcial y el segundo un agonista completo^{13,19,23,24}. La figura 3 ilustra los cambios experimentados en la capacidad inspiratoria tras la administración de formoterol (12 o 24 µg), salmeterol (50 o 100 µg) y placebo a un grupo de pacientes con EPOC y poca reversibilidad del FEV₁.

Junto a todo ello, salmeterol y formoterol, al menos *in vitro*, están dotados también de una cierta actividad antiinflamatoria (tabla III) capaz de contribuir, al menos sobre el papel, al control de las enfermedades inflamatorias de la vía aérea, como el asma o la EPOC^{24,26}.

Por su parte, el tiotropio bloquea los receptores muscarínicos M₁, M₂ y M₃. Los receptores muscarínicos pertenecen también a la superfamilia de receptores GPCR

TABLA II
Afinidad o potencia y actividad intrínseca o eficacia sobre los adrenoceptores β_1 y β_2 de los simpaticomiméticos β_2 de acción prolongada*

| Agonista β | Receptor β_1 | | Receptor β_2 | | Relación β_1/β_2 |
|------------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------|----------------------------|
| | Potencia | Eficacia (%) | Potencia | Eficacia (%) | |
| Isoproterenol | 1,0 | 100 | 1,0 | 100 | 1 |
| Salbutamol | 0,0004 | 14 | 0,55 | 86 | 1,375 |
| Formoterol | 0,05 | 100 | 20,0 | 100 | 120 |
| Salmeterol | 0,0001 | 4 | 8,5 | 63 | 85 |

*Se toma como referencia un agonista adrenérgico β no selectivo (isoproterenol) y un agonista adrenérgico β_2 de corta duración (salbutamol). (Modificada de Johnson²³.)

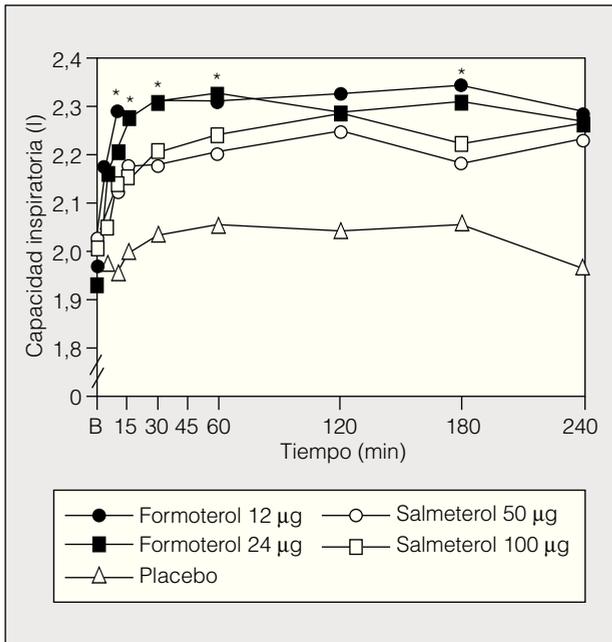


Fig. 3. Cambios promedio en la capacidad inspiratoria en el transcurso del tiempo (0 a 4 h) de los pacientes con EPOC que presentan un test broncodilatador negativo, tras la inhalación de formoterol, salmeterol y placebo. *p < 0,05 formoterol 12 µg frente a salmeterol 50 µg. B: valores basales. (Modificada de Bouros et al²⁵.)

TABLA III
Posibles efectos moduladores de los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada sobre la inflamación de la vía respiratoria*

| Tipo celular | Efectos |
|----------------------|--|
| Linfocito T | Inhibición de la producción de citocinas |
| Macrófago/monolito | Inhibición de la liberación de citocinas |
| Mastocito | Inhibición de la liberación de citocinas |
| Eosinófilo | Inhibición de la liberación de mediadores y proteína catiónica |
| | Inhibición de la quimiotaxis y reclutamiento |
| | Retraso de la apoptosis |
| Neutrófilo | Inhibición de la liberación de mediadores |
| | Inhibición del reclutamiento |
| Nervios sensoriales | Inhibición de la liberación de taquicinas |
| Célula endotelial | Disminución de la permeabilidad |
| Células epiteliales | Disminución de la permeabilidad |
| | Inhibición de la expresión de citocinas |
| Fibroblasto | Inhibición de la expresión de las moléculas de adhesión |
| Célula muscular lisa | Inhibición de la proliferación |
| | Inhibición de la producción de citocinas |

*Observaciones preclínicas. (Modificada de Kips y Pauwels²⁴.)

TABLA IV
Resumen de la eficacia comparada de los broncodilatadores de acción prolongada en la EPOC

| | Mejoría de la función pulmonar | Reducción de los síntomas | Mejoría en la tolerancia al esfuerzo | Reducción de la frecuencia de agudizaciones | Mejoría de la calidad de vida |
|------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---|-------------------------------|
| Salmeterol | ++ | + | - | +/- | +/- |
| Formoterol | ++ | + | - ^a | + | ++ |
| Tiotropio | +++ | ++ | ^b | ++ | ++ |

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. -: eficacia no demostrada; +/-: eficacia dudosa; +: superior a placebo; ++: superior a placebo e ipratropio; +++: superior a placebo, ipratropio y salmeterol. ^aUn estudio con menos de 50 pacientes detectó mejoría en la tolerancia al esfuerzo con formoterol. ^bDatos no publicados. (Modificada de Herdegen y Bone⁴⁰.)

y se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo (neuronas del sistema nervioso central y periférico, corazón, musculatura lisa y glándulas exocrinas). Hay descritos hasta 5 subtipos (M_1 - M_5), que se agrupan en 2 categorías según sea la señal de transducción una vez estimulados por la acetilcolina. La estimulación de los M_2 y M_4 inhibe la actividad de la adenilciclasa y activa débilmente el ciclo de los fosfoinosítidos de membrana. La estimulación de los M_1 , M_3 y M_5 induce la hidrólisis de estos fosfoinosítidos²⁷⁻²⁹. En el control del calibre de la vía respiratoria, los M_1 (localizados en los ganglios parasimpáticos), M_2 (presentes en las terminaciones nerviosas colinérgicas) y M_3 (ubicados sobre las glándulas y el músculo liso de la vía aérea) son los que desempeñan un papel capital^{30,31}. En la figura 4 se describen los mecanismos celulares a través de los cuales los M_2 y M_3 modifican el tono de la célula muscular en el tracto respiratorio.

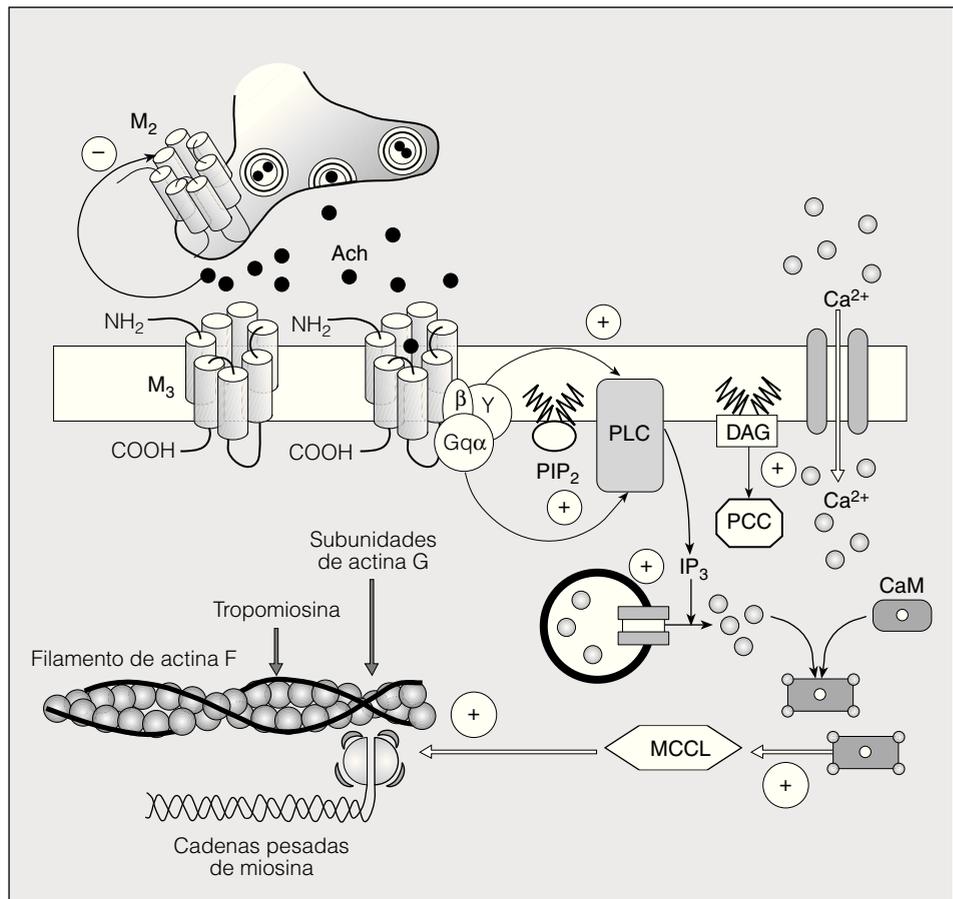
El tiotropio, en comparación con los antimuscarínicos clásicos que tienen una significativa menor potencia, se disocia de los M_1 y M_3 más lentamente y presenta una capacidad de disociación de los M_2 muy superior^{17,18}. La vida media del complejo fármaco-receptor para el tiotropio y el M_3 es de 35 h, mientras que para el ipratropio es de tan sólo 0,3 h¹⁶. Estas particularidades cinéticas posibilitan que el tiotropio mantenga la broncodilatación durante 24 h y permite obviar los efectos no deseados que conlleva un bloqueo prolongado de los receptores M_2 ^{17,18}.

Simpaticomiméticos β_2 de acción prolongada o tiotropio. ¿Cuál es la mejor elección?

Un buen número de estudios, como ya hemos avanzado anteriormente, han demostrado que formoterol/salmeterol son superiores a ipratropio para el tratamiento de la EPOC estable³²⁻³⁴, y que la combinación β_2 de acción prolongada más ipratropio es una excelente opción cuando la monoterapia broncodilatadora resulta insuficiente³⁵. Incluso hay ensayos clínicos que indican que salmeterol o formoterol pueden ser eficaces en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la enfermedad, tanto si se administran a dosis acumuladas³⁶⁻³⁸ como si se emplean (caso del formoterol) en dosis elevada única³⁹.

La introducción del tiotropio ha abierto, sin duda, nuevas perspectivas terapéuticas, sobre todo porque la idea general es que en la EPOC los anticolinérgicos son igual de efectivos o más que los agonistas adrenérgicos β_2 tradicionales⁴⁰. Tashkin y Cooper⁴¹ han analizado recientemente el tema, tomando como base la informa-

Fig. 4. Consecuencias sobre el músculo liso de la vía aérea de la activación de los receptores muscarínicos M_2 y M_3 . La acetilcolina (ACh) liberada desde los nervios parasimpáticos posganglionares se une al receptor M_3 presente en el músculo liso del árbol bronquial. El M_3 activado experimenta cambios conformacionales que promueven su asociación y la activación subsiguiente de la proteína α de la subunidad G_q . La proteína α , a su vez, activa la fosfolipasa C unida a la membrana (PLC) que hidroliza al fosfoinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2) en 1,2-diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3). IP_3 facilita la liberación de Ca^{2+} a partir de compartimientos intracelulares especializados. Asimismo, tiene lugar una entrada de Ca^{2+} desde el espacio extracelular a través de canales dependientes de voltaje, regulada por la propia activación del receptor M_3 . Por su parte, DAG promueve la activación de isoformas de la proteína cinasa C (PCC) que fosforilizan numerosas enzimas intracelulares. El aumento del Ca^{2+} libre intracitoplásmico induce la formación de complejos Ca^{2+} -calmodulina (CaM) capaces de activar la miosina cinasa de cadenas ligeras (MCCL) y la subsiguiente fosforilación de las cadenas ligeras de miosina permite la activación de la miosin-ATPasa, la formación de puentes cruzados y la generación de fuerza. Al mismo tiempo, la ACh estimula los receptores muscarínicos presimpáticos M_2 que limitan y autorregulan la liberación de más neurotransmisores.



ción procedente de 14 trabajos recogidos en la bibliografía especializada, y en la tabla IV se recoge la comparación establecida entre los efectos producidos por salmeterol, formoterol y tiotropio en los pacientes con EPOC, de acuerdo con lo apuntado en dicha revisión. A la vista de estos datos, la opinión de estos autores es muy clara: aunque los 3 fármacos mejoran la función pulmonar, sólo el antimuscarínico tiotropio ofrece una superioridad mayor que placebo e ipratropio en el resto de las variables consideradas (síntomatología, reducción de número de agudizaciones, calidad de vida relacionada con la salud y tolerancia al ejercicio)⁴¹. Los resultados respecto al salmeterol fueron particularmente pobres, lo cual coincide con lo descrito por 2 metaanálisis también publicados^{42,43}, aunque uno de ellos señala explícitamente lo siguiente: “*few of the results could be combined in meta-analyses because of differences in methods of reporting data*”⁴².

De todos modos, el editorial firmado por Cazzola y Matera⁴⁴, que acompaña a la publicación de Tashkin y Cooper, acota algunas reflexiones de lectura obligada. Su discurso final, y nosotros lo compartimos, es que a fecha de hoy parece prematuro establecer, como verdad completamente comprobada, la supremacía sobre los demás de cualquiera de los broncodilatadores de acción prolongada disponibles. Y el argumento es doble. En primer lugar, porque para poder alcanzar conclusiones

sólidas, todavía necesitamos estudios adicionales, de diseño comparable y períodos de seguimiento largos, que incluyan en los análisis correspondientes variables superponibles y agrupen un volumen de enfermos suficiente. En segundo lugar, y más importante, porque el debate actual no estriba tanto en cuál es el broncodilatador “mejor”, sino con qué combinación de ellos podemos alcanzar un control adecuado de la enfermedad, e incluso influir en su evolución.

Una posibilidad que cabría considerar es la administración de tiotropio más un β_2 de acción prolongada, dado que el empleo conjunto de fármacos con mecanismos de acción distintos y complementarios parece siempre una opción lógica⁴⁵. El mismo grupo de Cazzola et al⁴⁶ ha comunicado su experiencia al respecto, demostrando que tiotropio más salmeterol es más eficaz que cualquiera de las 2 sustancias por separado a la hora de incrementar el FEV₁ en pacientes con EPOC estable. De ser así, y confirmarse además la bondad de los resultados sobre otras variables, el reto estaría en desarrollar un inhalador combinado que pudiera utilizarse en una sola toma al día.

En cualquier caso, y a la espera de la solución definitiva, no estará de más recordar que la personalización del tratamiento hasta donde sea posible continúa siendo una realidad incuestionable. Para las enfermedades crónicas, complejas y sin curación (la EPOC reúne los 3 ca-

lificativos), el medicamento eficaz para todos los pacientes y todas las circunstancias es casi una entelequia. Quizá haya que admitir por fin que sólo los avances en la farmacogenómica y en el conocimiento de los cambios estructurales y funcionales que experimenta la vía aérea y su músculo liso durante la historia natural de la EPOC, permitirán elegir el mejor broncodilatador de manera individual según las características de cada sujeto.

BIBLIOGRAFÍA

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute, abril de 2001. Update of the Management Sections, GOLD website (www.goldcopd.com), agosto de 2004.
- Grupo de Trabajo EPOC. Conferencia de consenso sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2003;39 Supl 3:7-47.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004;23:932-46.
- Sutherland ER, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350:2689-97.
- Perpiñá Tordera M, Lloris Bayo A. Viejos y nuevos broncodilatadores en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2003;39 Supl 6:10-6.
- Tantucci C, Duguet A, Similowsky T, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur Respir J. 1998;12:799-804.
- O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD. Chest. 2000;117:42S-7S.
- Liesker JJ, Wijkstra PJ, Ten Hacken NH, Koeter GH, Postma DS, Kerstjens HA. A systematic review of the effect of bronchodilators on exercise capacity in patients with COPD. Chest. 2002;121:597-608.
- MacNee W, Calverley PMA. Chronic obstructive pulmonary disease. 7: Management of COPD. Thorax. 2003;58:261-5.
- Dougherty JA, Didur BL, Aboussouan LS. Long-acting beta 2-agonists for stable COPD. Ann Pharmacother. 2003;37:1247-55.
- Calverley PMA. Breathlessness during exercise in COPD: how do the drugs work? Thorax. 2004;59:455-7.
- Gross NJ. Outcome measures for COPD treatments: a critical evaluation. COPD. 2004;1:41-57.
- Anderson GP, Lindén A, Rabe KF. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? Eur Respir J. 1994;7:569-78.
- Lindén A, Bergendal A, Ullman A, Skoog BE, Löfdahl CG. Pharmacological basis for duration of effect: formoterol and salmeterol versus short-acting beta-adrenoceptor agonists. Lung. 1996;174:1-22.
- Anderson GP, Rabe KF. Bronchodilators: an overview. En: Hansel TT, Barnes PJ, editores. New drugs for asthma, allergy and COPD. Basel: Karger; 2001. p. 54-9.
- Disse B, Reichl R, Speck G, Traunecker E, Ludwig Rominger KL, Hammer R. Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. Life Sci. 1993;52:537-44.
- Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. Chest. 2000;117:63S-6S.
- Gross NJ. Tiotropium bromide. Chest. 2004;126:1946-53.
- Johnson M. The β -adrenoceptor. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:146S-53S.
- Billington CK, Penn RB. Signaling and regulation of G-protein-coupled receptors in airway smooth muscle. Respir Res. 2003;4: 1-23.
- Nambi P, Aiyar N. G protein-coupled receptors in drug discovery. Assay Drug Dev Technol. 2003;1:305-10.
- Gether U. Uncovering molecular mechanisms involved in activation of G protein-coupled receptors. Endocr Rev. 2000;21:90-113.
- Johnson M. Pharmacology of long-acting beta-agonists. Ann Allergy Asthma Immunol. 1995;75:177-9.
- Kips JC, Pauwels RA. Long-acting inhaled β_2 -agonist therapy in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:923-32.
- Bouros D, Kottakis J, Le Gros V, Overend J, Della Cioppa G, Siafakas N. Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV₁ reversibility. Curr Med Res Opin. 2004;20:581-6.
- Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting β_2 -adrenergic agonists in COPD. Chest. 2001;120:258-70.
- Lechleiter J, Girard S, Clapham D, Peralta E. Subcellular patterns of calcium release determined by G protein-specific residues of muscarinic receptors. Nature. 1991;350:505-8.
- Jones SV, Heilman CJ, Brann MR. Functional responses of cloned muscarinic receptors expressed in CHO-K1 cells. Mol Pharmacol. 1991;40:242-7.
- Jones SV. Muscarinic receptor subtypes: modulation of ion challenges. Life Sci. 1993;52:457-64.
- Roffel AF, Meurs H, Zaagsma J. Muscarinic receptors and the lung: relevance to chronic obstructive pulmonary disease and asthma. En: Barnes PJ, Buist AS, editores. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease and chronic asthma. Cheshire: Gardiner-Cadwell; 1997. p. 92-125.
- Billington CK, Penn RB. M3 muscarinic acetylcholine receptor regulation in the airway. Am J Respir Cell Mol Biol. 2002;26:269-72.
- Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest. 1999;115:957-65.
- Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M, et al. Use of a long-acting inhaled β_2 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1087-92.
- Dahl R, Greeffhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:778-84.
- D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramírez-Rivera A, Almeida J, Siclitudis L, Rapatz G, et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium: a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. Chest. 2001;119:1347-56.
- Cazzola M, Di Perna F, D'Amato M, Califano C, Matera MG, D'Amato G. Formoterol Turbuhaler for as-needed therapy in patients with mild acute exacerbations of COPD. Respir Med. 2001;95:917-21.
- Cazzola M, D'Amato M, Califano C, Di Perna F, Catderaro F, Matera MG, et al. Formoterol as dry powder oral inhalation in comparison with salbutamol metered dose inhaler in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Ther. 2002;24:595-604.
- Cazzola M, Matera MG, D'Amato M, Noschese P, Califano C, Di Perna F, et al. Long-acting β_2 -agonists in the treatment of acute exacerbations of COPD. Clin Drug Invest. 2002;22:369-76.
- Cazzola M, Santus P, Matera MG, Carlucci P, Belloli E, Di Marco F, et al. A single high dose of formoterol is as effective as the same dose administered in a cumulative manner in patients with acute exacerbation of COPD. Respir Med. 2003;97:458-62.
- Herdegen JJ, Bone RC. The role of anticholinergic drugs in chronic obstructive pulmonary disease. En: Gross NJ, editor. Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. London: Franklin Scientific Publications; 1993. p. 128-44.
- Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. Chest. 2004;125:249-59.
- Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Bara A. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease patients with poorly reversible airflow limitation. Cochrane Database Syst Rev, 2002;3:CD001104.
- Husereau D, Shukla V, Boucher M, Mensinkai S, Dales R. Long acting β_2 -agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease with poor reversibility: a systematic review of randomised controlled trials. BMC Pulm Med. 2004;4:1-11.
- Cazzola M, Matera MG. Long-acting bronchodilators are the first-choice option for the treatment of stable COPD. Chest. 2004;125: 9-11.
- Tennant RC, Erin EM, Barnes PJ, Hansel TT. Long-acting beta 2-adrenoceptor agonists or tiotropium bromide for patients with COPD: is combination therapy justified? Curr Opin Pharmacol. 2003;3:270-6.
- Cazzola M, Centanni S, Santus P, Verga M, Mondoni M, Di Marco F, et al. The functional impact of adding salmeterol and tiotropium in patients with stable COPD. Respir Med. 2004;98:1214-21.