



Broncodilatadores B2 agonistas en EPOC



Introducción

LOS BRONCODILATADORES INHALADOS SON LA BASE DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC



Objetivos del tratamiento

Aliviar síntomas

Aumentar la tolerancia al ejercicio

Mejorar el estado de salud

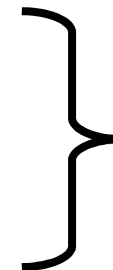


Disminuir síntomas

Prevenir la progresión de la enfermedad

Prevenir y tratar las exacerbaciones

Disminuir la mortalidad



Disminuir riesgo



Medida de resultados en 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

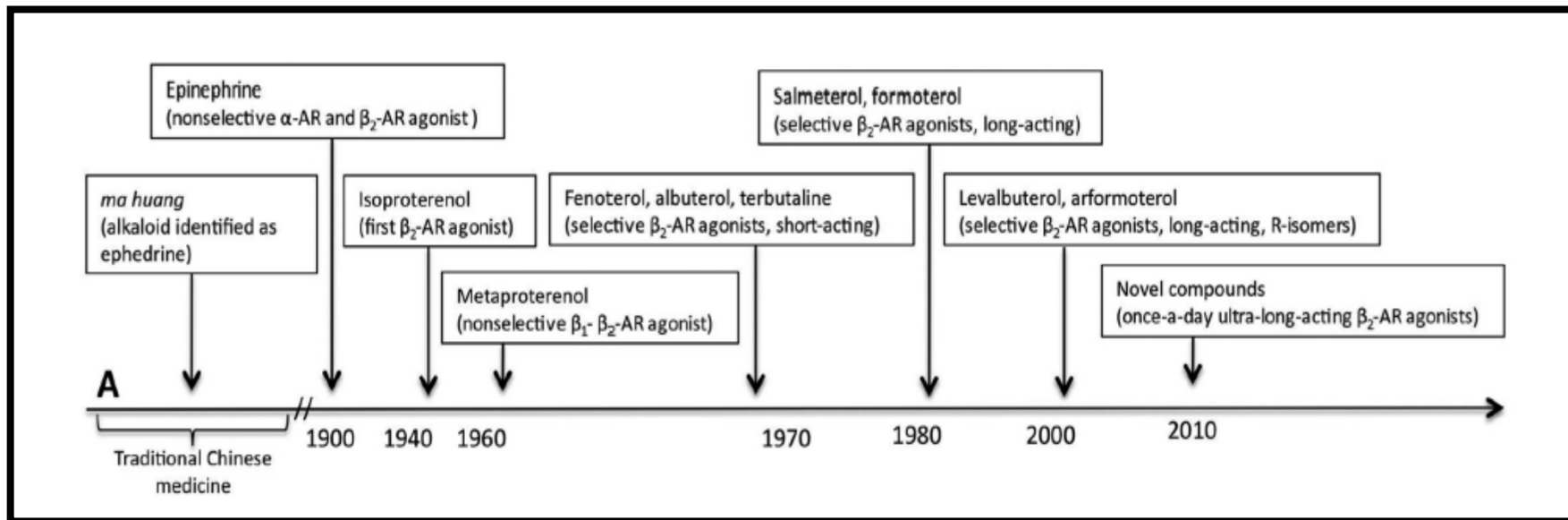


Tt farmacológico según fenotipos y gravedad

Fenotipo	Estadio de gravedad			
	I	II	III	IV
No agudizador	LAMA o LABA SABA o SAMA*	LAMA o LABA LAMA+ LABA	LAMA + LABA	LAMA + LABA + teofilina
Mixto EPOC-asma	LABA + CI	LABA + CI	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina o IPE4 si expectoración y agudizaciones)
Agudizador con enfisema	LAMA o LABA	LABA+ CI LAMA + LABA LAMA o LABA	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina)
Agudizador con BC	LAMA o LABA	LABA + CI LAMA + LABA LAMA o LABA (LAMA o LABA) + IPE4	LAMA + LABA + (CI o IPE4) (LAMA o LABA) + CI + IPE4 (valorar añadir carbocisteína)	LAMA + LABA + (CI o IPE4) LAMA + LABA + CI + IPE4 (valorar añadir carbocisteína) Valorar añadir teofilina Valorar añadir antibiótico

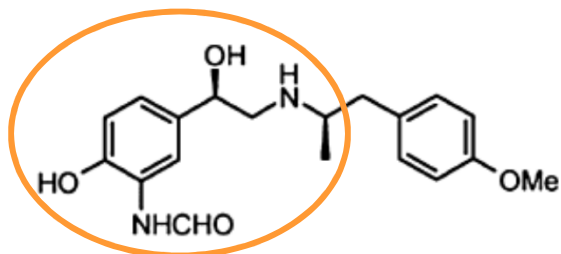


Historia

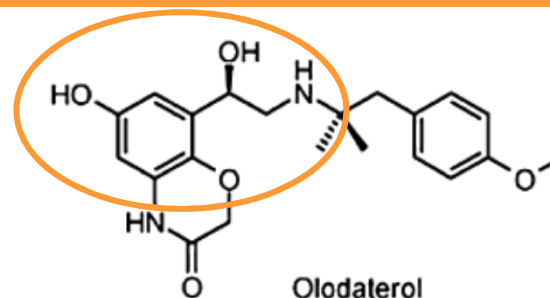




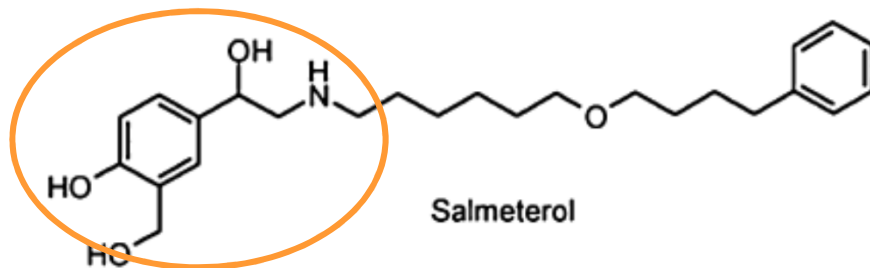
Beta 2 agonistas



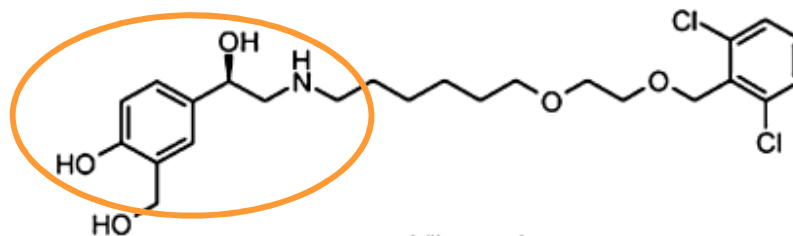
Formoterol



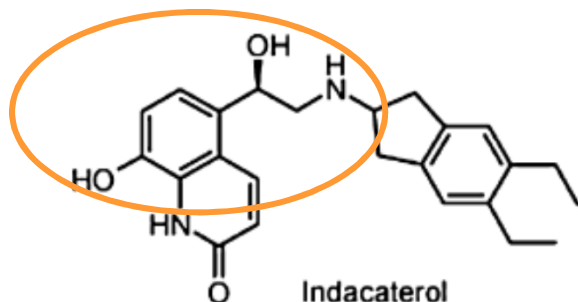
Olodaterol



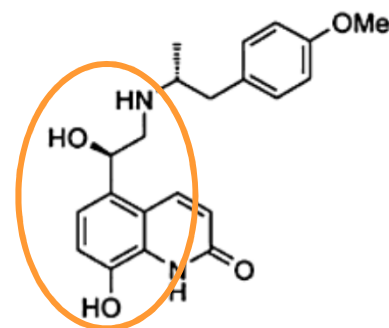
Salmeterol



Vilanterol



Indacaterol

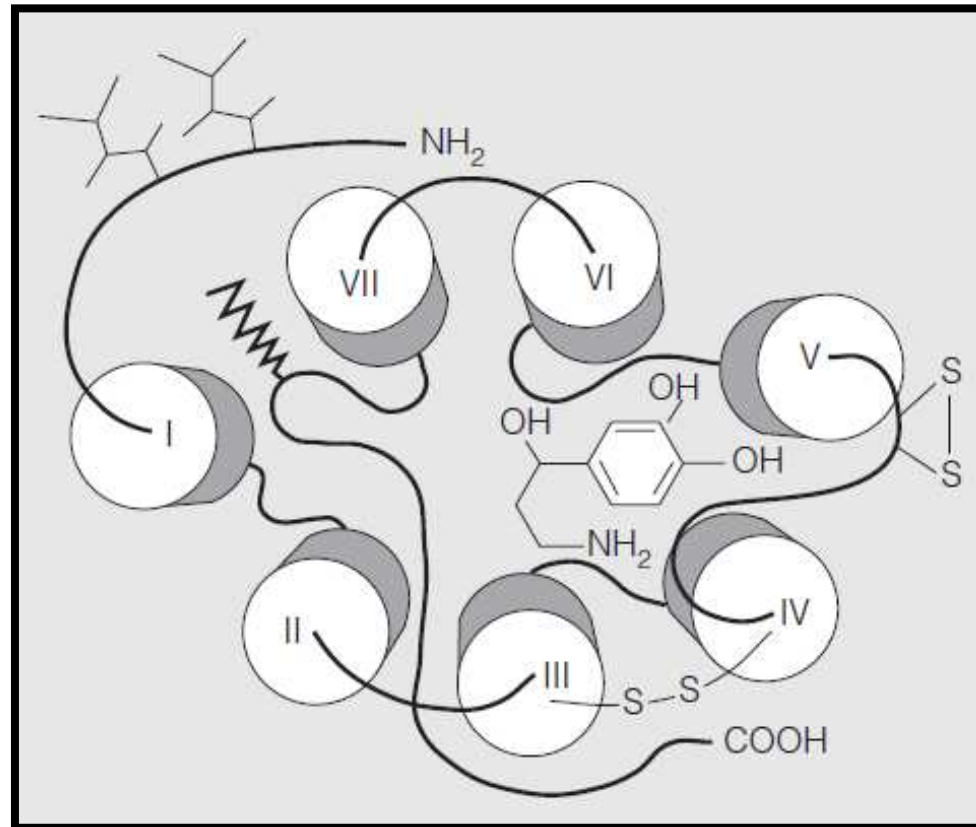


carmoterol[§]

Cazzola M. BJP. 2011

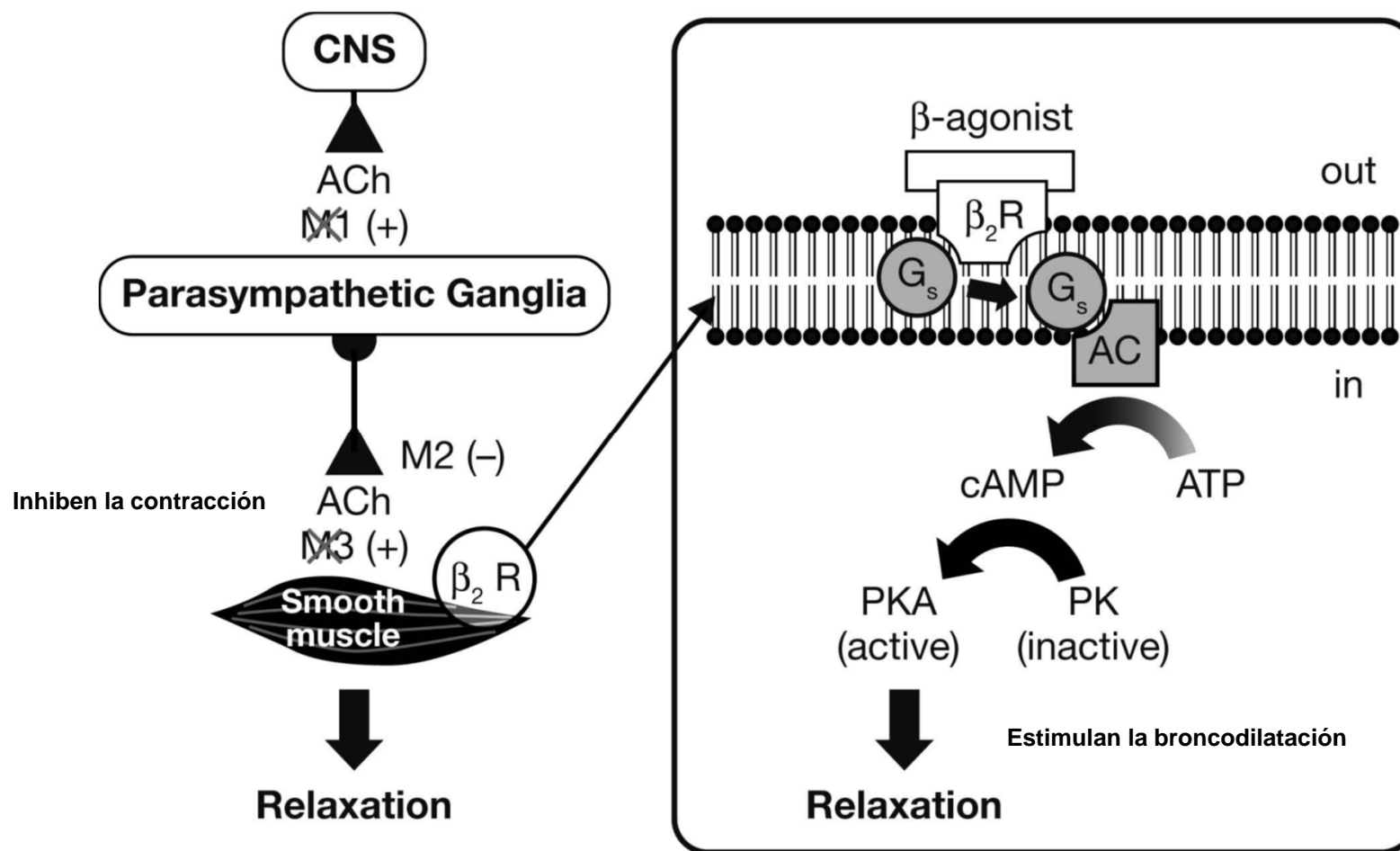


Receptor y agonista beta 2 adrenérgico





Mecanismo de acción





Efectos de los beta-2-agonistas

- ✓ **Acción inhibitoria en el músculo liso de la vía aérea**
- ✓ **Estimulación cardíaca (aumenta la frecuencia cardíaca, la contracción y la conducción)**
- ✓ **Hipocaliemia**
- ✓ **Inhibición de la liberación de mediadores de mastocitos**
- ✓ **Acciones metabólicas:**
 - ✓ **glucogenolisis en hígado y músculo esquelético → aumento de glucosa**
 - ✓ **aumentan la liberación de insulina y glucagon**
- ✓ **Acción presináptica en ganglios parasimpáticos aumentado o disminuyendo la liberación de acetilcolina**



Principales SABA y LABA usados en la EPOC

	Principio activo	Presentación	Dosis recomendada	Dosis máxima	Inicio de acción	Efecto máximo	Duración de acción
Beta-2 adrenérgicos	Salbutamol	ICP: 100 µg/inh	200 µg/4-6 h	1.600 µg/día	40-50 s	15-20 min	3-6 h
	Terbutalina	TH: 500 µg/inh	500 µg/6 h	6 mg/día	40-50 s	15-30 min	4-6 h
	Salmeterol	ICP: 25 µg /inh	50 µg/12 h	200 µg/día	20 min	3-4 h	12 h
		AH:50 µg/inh					
	Formoterol	ICP: 12 µg inh	12 µg/12 h	48 µg/día	1-3 min	2 h	12 h
TH: 9 µg/inh							
AL: 12 µg/inh							
Indacaterol	BH: 150 µg/inh	150 µg/24 h	300 µg/día	1-3 min	2 h	24 h	
	BH: 300 µg/inh						



Salmeterol / Formoterol

Siete de los estudios recientes más representativos y con mayor número de pacientes que comparan la eficacia de los broncodilatadores en el tratamiento de la EPOC frente a placebo

Estudio	n	N.º de semanas	Fármaco	FEV ₁	Síntomas	Rescate	Disnea	Calidad de vida	Exacerbaciones
Rossi et al ³¹ , 2002	854	52	F	↑	NS	↑	=	↑	↑
Dahl et al ³² , 2001	780	12	F	↑	↑	↑		↑	NS
Brusasco et al ²² , 2003	1.207	26	S	↑			↑	NS	NS
Mahler et al ³³ , 2002	691	24	S	↑		↑	NS	NS	
Calverley et al ²⁹ , 2003	1.465	52	S		NS	↑		NS	↑
Casaburi et al ³⁴ , 2002	921	52	T	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Donohue et al ³⁵ , 2002	623	26	T	↑		↑	↑	↑	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; S: salmeterol; F: formoterol; T: tiotropio; NS: no significativo.



Tolerancia salmeterol

Table 3 Mean [SE] **FVC** response following 24 weeks treatment. *P*-values indicate statistical significance in comparison to placebo.

	Tiotropium	Placebo		Salmeterol
Trough response (ml):				
Day 169–15	–19 [25]	–16 [26]		–70 [25]
Peak Response (ml):				
Day 169–1	–24 [28]	–60 [30]	83 ml	–143 [28]*
Day 169–15	–69 [26]	–70 [26]		–60 [27]
Average 0–4 h (ml):				
Day 169–1	–7 [25]	–40 [27]		–115 [25]*
Day 169–15	–64 [23]	–37 [25]		–65 [23]
Average 4–8 h (ml):				
Day 169–1	–56 [26]	–34 [28]		–161 [26]**
Day 169–15	–49 [24]	–31 [25]		–76 [24]
Average 8–12 h (ml):				
Day 169–1	–35 [25]	–17 [27]	138 ml	–155 [25]**
Day 169–15	–19 [23]	–13 [25]		–84 [23]*
Average 0–12 h (ml):				
Day 169–1	–31 [24]	–27 [25]	115 ml	–142 [24]**
Day 169–15	–41 [22]	–23 [23]		–75 [22]

P* < 0.05, *P* < 0.01.



Tolerancia salmeterol

Table 2 Mean [SE] FEV₁ response following 24 weeks treatment. *P*-values indicate statistical significance in comparison to placebo.

	Tiotropium	Placebo		Salmeterol
Trough response (ml):				
Day 169–15	–13 [13]	–14 [13]		–35 [13]
Peak response (ml):				
Day 169–1	20 [15]**	–44 [16]	12 ml	–56 [15]
Day 169–15	–21 [13]	–26 [14]		–26 [13]
Average 0–4 h (ml):				
Day 169–1	22 [14]*	–32 [15]		–50 [14]
Day 169–15	–21 [12]	–13 [13]		–25 [12]
Average 4–8 h (ml):				
Day 169–1	–1 [14]	–25 [15]		–68 [14]*
Day 169–15	–12 [13]	–12 [13]		–23 [13]
Average 8–12 h (ml):				
Day 169–1	–3 [13]	–21 [14]	45 ml	–66 [13]*
Day 169–15	–8 [13]	–10 [13]		–27 [13]
Average 0–12 h (ml):				
Day 169–1	5 [13]	–25 [14]	36 ml	–61 [13]*
Day 169–15	–13 [12]	–11 [13]		–25 [12]

P*<0.05, *P*<0.01.



Criterios para los nuevos LABA

- ✓ **Mayor duración de acción (comparado con los LABAs existentes)**
 - ✓ **24 horas de efecto broncodilatador sostenido**
 - ✓ **dosis única diaria**
- ✓ **Rápido inicio de acción**
- ✓ **Eficacia superior comparado con los LABAs existentes**
- ✓ **Perfil de tolerabilidad y seguridad favorables**
- ✓ **Dispositivo eficiente**
 - ✓ **accionado por la respiración**
 - ✓ **con feed back que indique inhalación correcta**



Indacaterol

- ✓ **Lipofílico (retenido en balsas lipídicas de la membrana plasmática – rica en receptores)**
- ✓ **Repetida estimulación de receptores por fármaco retenido de forma mantenida en membrana celular (explica que su efecto dure 24h)**
- ✓ **Elevada actividad intrínseca (73%)**



Indacaterol

- ✓ **Efecto broncodilatador aparece rápidamente (3-5 min)**
- ✓ **Efectos secundarios: aparición de tos inmediatamente después de la administración (15-20%). Tos leve, autolimitada y que no implica la retirada del fármaco**
- ✓ **No contraresta el efecto broncorelajante del salbutamol**



Indacaterol

Trial	Patients, n (completed)	Duration	Design	Indacaterol	Control group	Outcomes
INDORSE ¹⁰	414 (336)	52 weeks	Core: randomized, double-blind indacaterol or placebo, open-label tiotropium (26 weeks) Extension: subjects previously randomized to indacaterol or placebo continued double-blind treatment (26 weeks)	150 µg OD 300 µg OD	Placebo	24-hour FEV ₁ at 52 weeks, exacerbations, SGRQ
INABLE ¹²	90 (74)	21 days	Randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover	300 µg OD	Placebo	Exercise endurance time at week 3, IC, 75 minutes post dose FEV ₁ and FVC
INLIGHT 1 ¹¹	416 (364)	12 weeks	Double-blind, parallel-group	150 µg OD	Placebo	24-hour FEV ₁ at week 12, use rescue medication, percentage of days of poor control
INSIST ¹⁴	1,123 (1,034)	12 weeks	Randomized, parallel-group	150 µg OD	Salmeterol 50 µg TD	FEV ₁ standardized area under curve from 5 minutes to 11 hours and 45 minutes and 24-hour FEV ₁ at week 12, TDI, use of rescue medication
INLIGHT 2 ¹³	1,002 (838)	26 weeks	Randomized, double-blind	150 µg OD	Salmeterol 50 µg TD	24-hour FEV ₁ at week 12, SGRQ, dyspnea

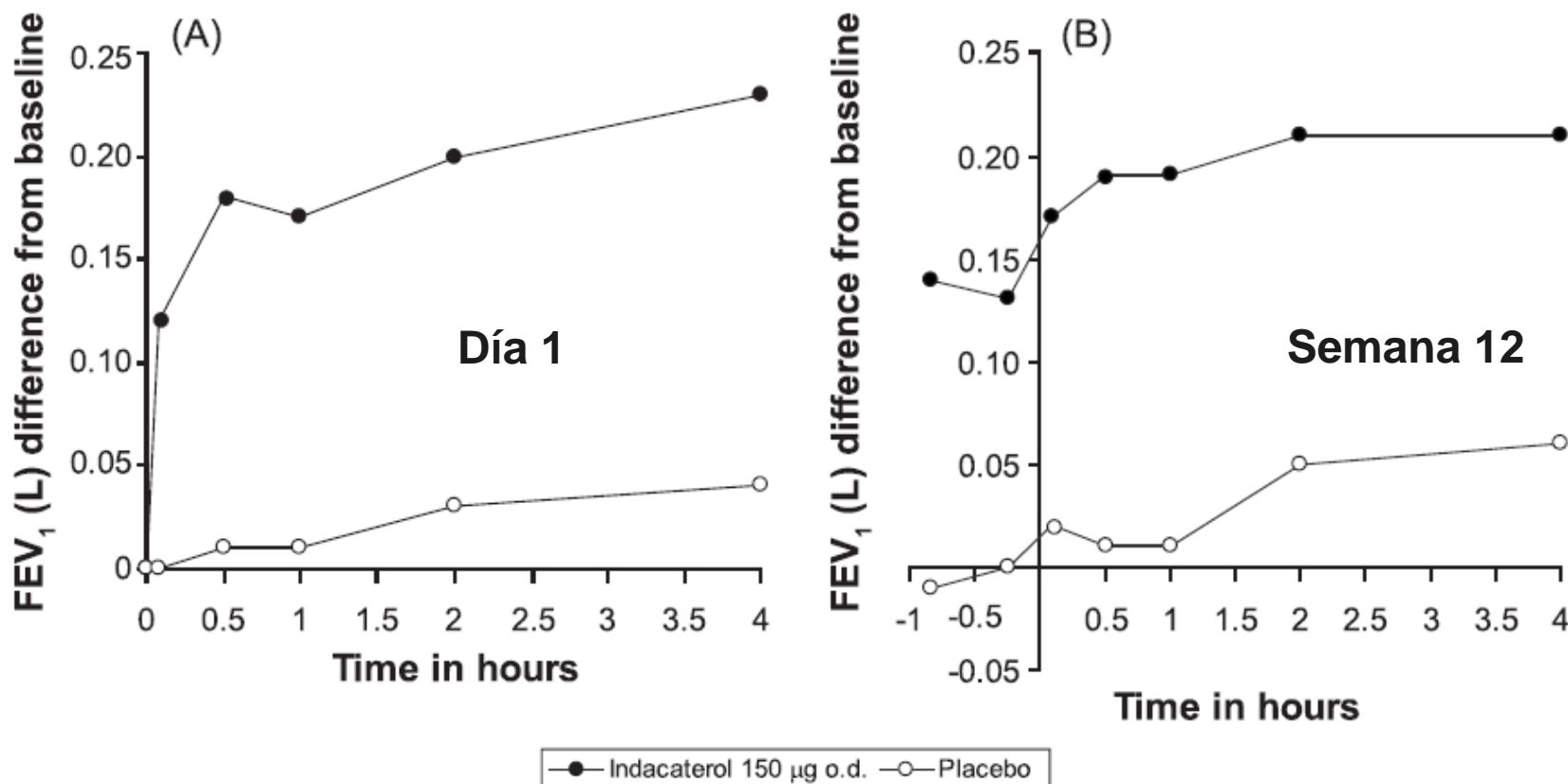


Indacaterol

Trial	Patients, n (completed)	Duration	Design	Indacaterol	Control group	Outcomes
INTEGRAL ¹⁵	68 (61)	14 days	14-day block crossover. Randomized, double-blind indacaterol or placebo, open-label salmeterol	300 µg OD	Placebo Salmeterol 5 µg TD	24-hour FEV ₁ at day 14
INVOLVE ¹⁶	1,732 (1,282)	52 weeks	Randomized, double-blind double-dummy	300 µg OD 600 µg OD	Placebo Formoterol 12 µg TD	24-hour FEV ₁ at week 12, TDI, use of rescue medication, SGRQ, exacerbations, symptoms on diary cards
INTIME ¹⁷	169 (153)	14 days	14-days incomplete block (three of the four treatments) crossover	150 µg OD 300 µg OD	Placebo Tiotropium 18 µg OD	24-hour FEV ₁ at day 14
INHANCE ¹⁸	1,683 (1,291)	26 weeks	Double-blind indacaterol or placebo, open-label tiotropium	150 µg OD 300 µg OD	Placebo Tiotropium 18 µg OD	24-hour FEV ₁ at week 12, TDI, SGRQ, exacerbations
INTENSITY ¹⁹	1,593 (1,477)	12 weeks	Randomized, parallel-group, blinded, double-dummy	150 µg OD	Tiotropium 18 µg OD	24-hour FEV ₁ at week 12, TDI, SGRQ, use of rescue medications, days with no symptoms

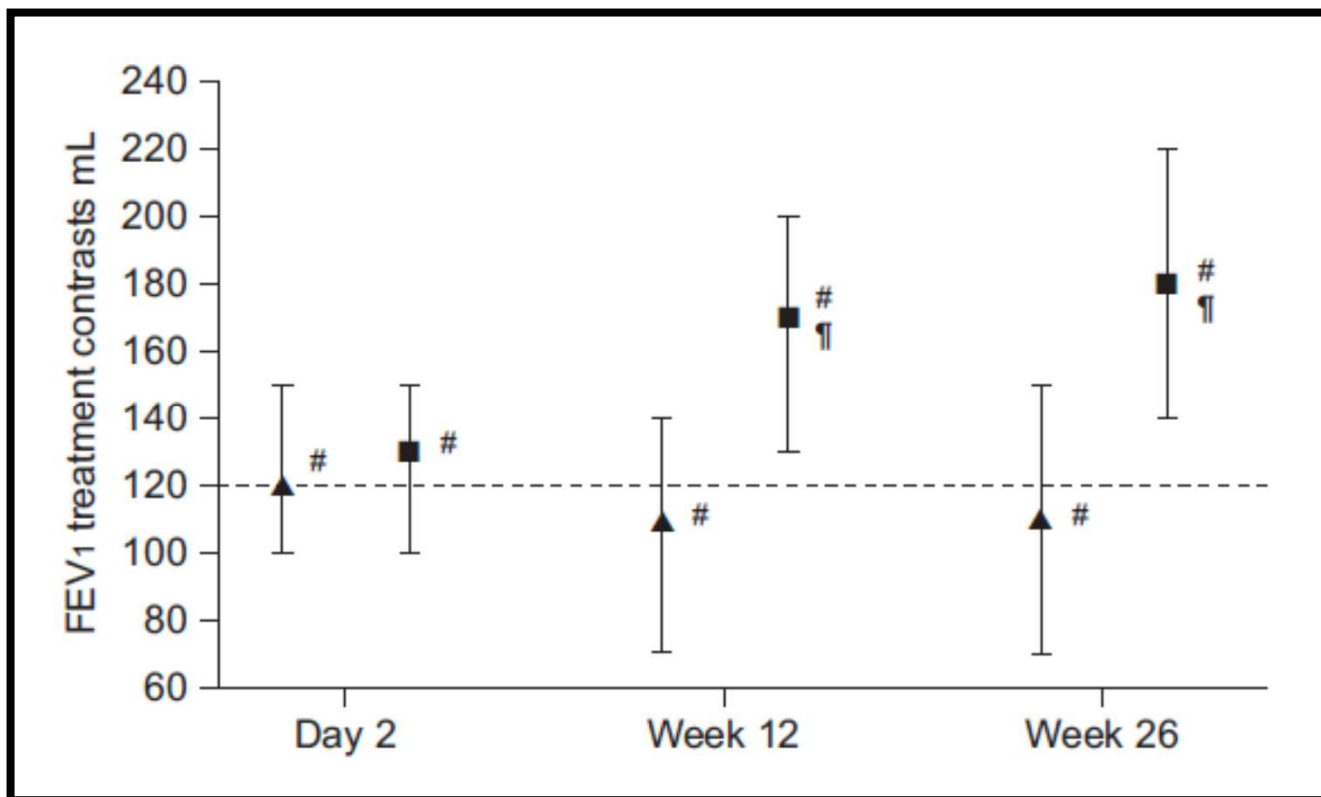


Indacaterol 150 µg vs placebo





Indacaterol vs Salmeterol



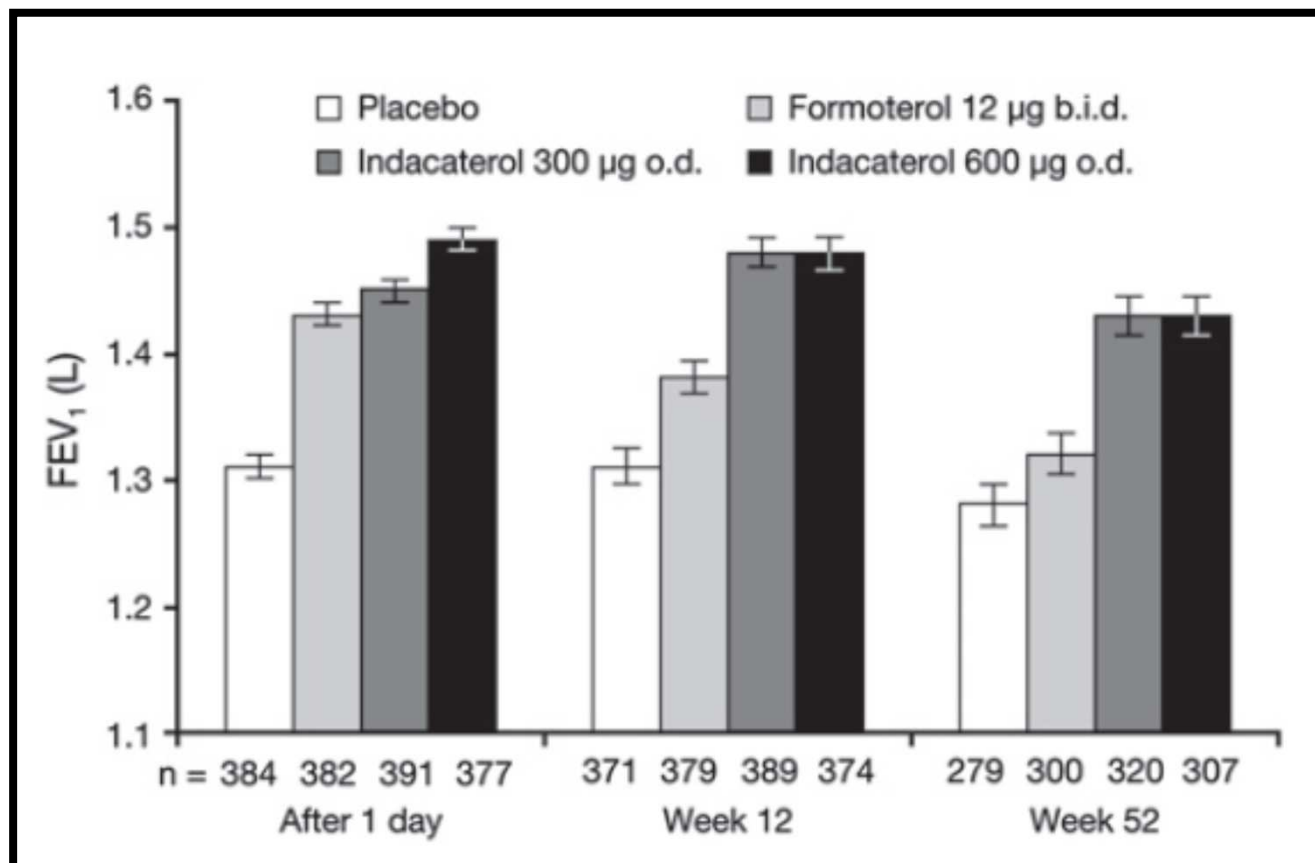
▲ salmeterol

■ Indacaterol 150 µg

Kornmann. ERJ 2011



Indacaterol vs Formoterol



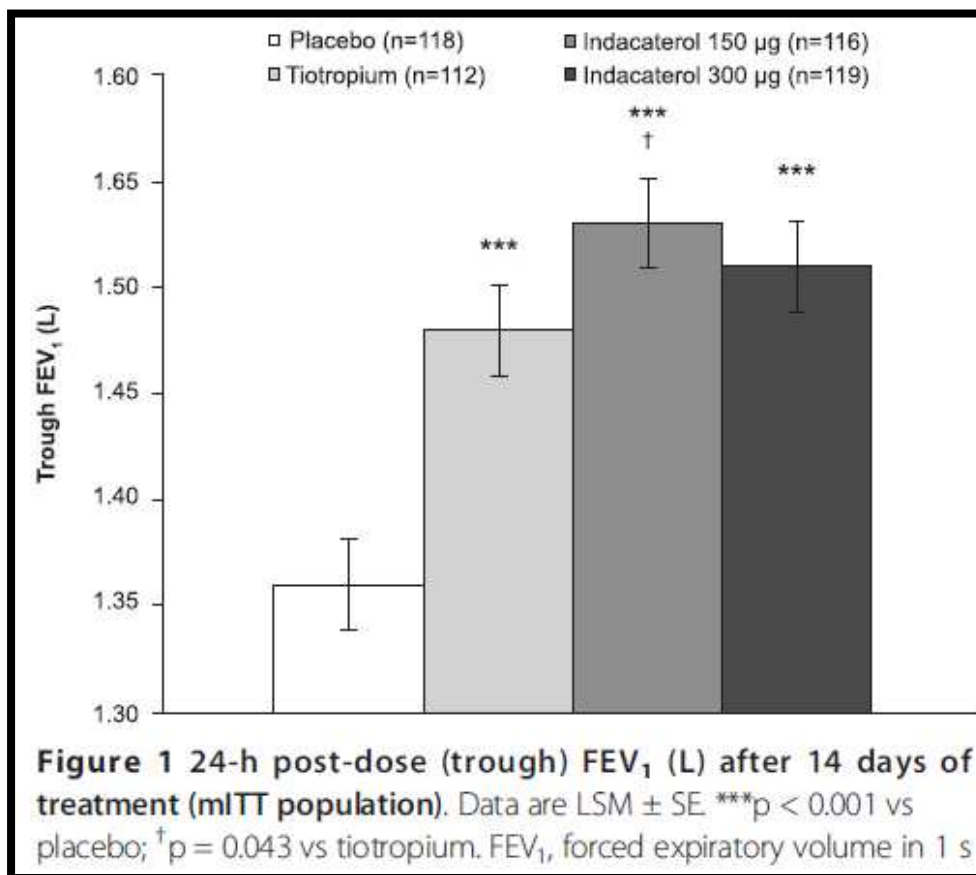


Indacaterol vs Salmeterol/Formoterol

- ✓ **Indacaterol mejora FEV1 pero no está claro que las diferencias sean clínicamente significativas**
- ✓ **No se ha evidenciado superioridad del indacaterol en otras variables**
- ✓ **Mejor cumplimiento**

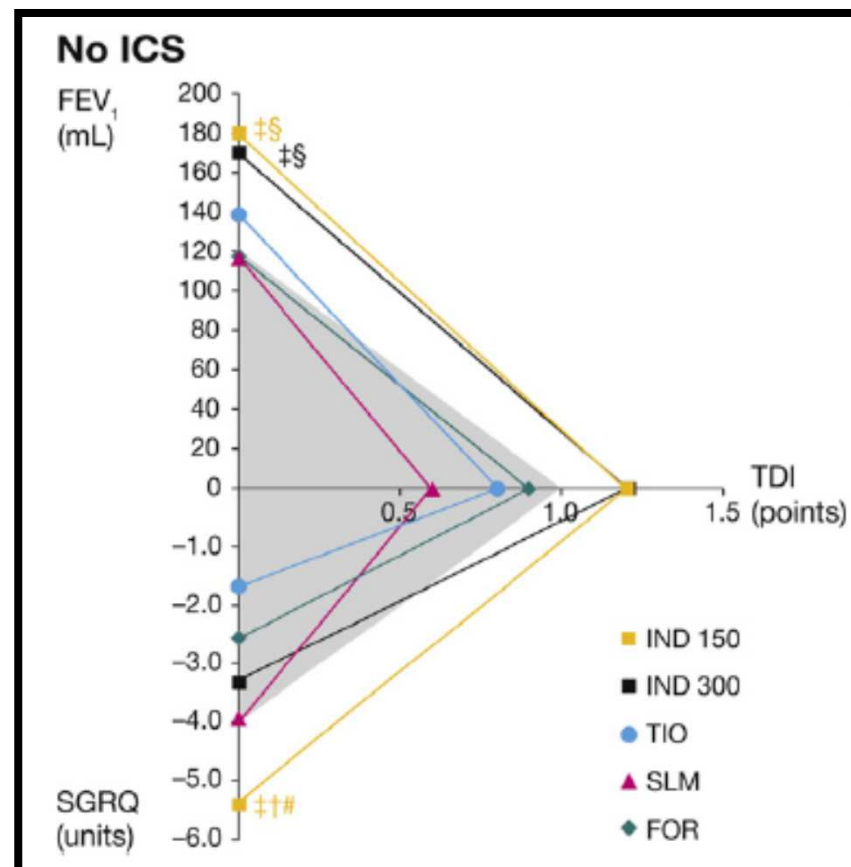
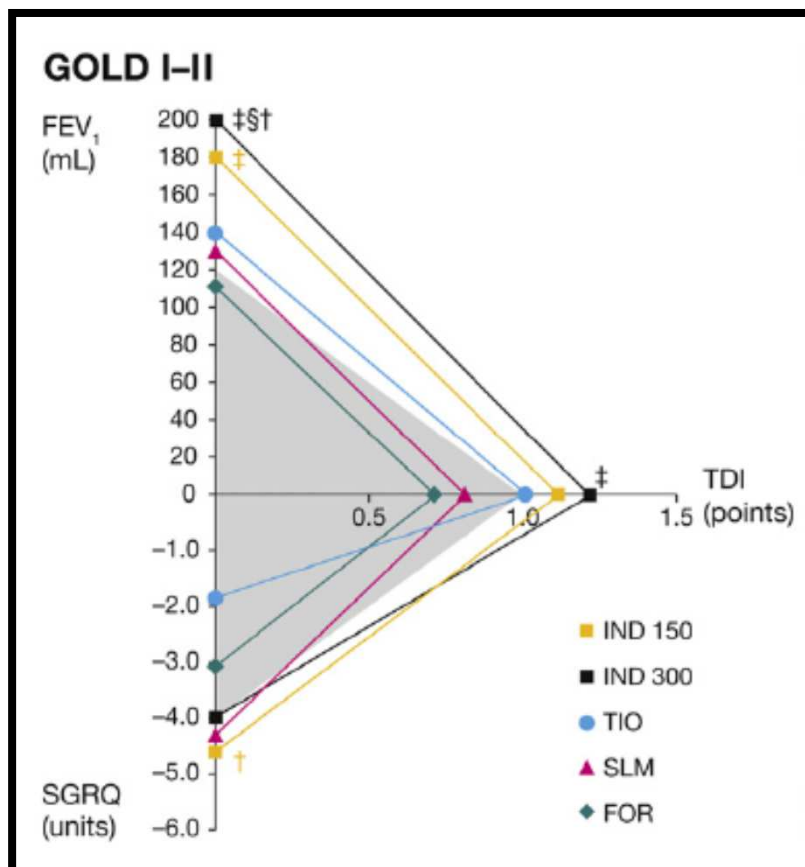


Indacaterol vs Tiotropio





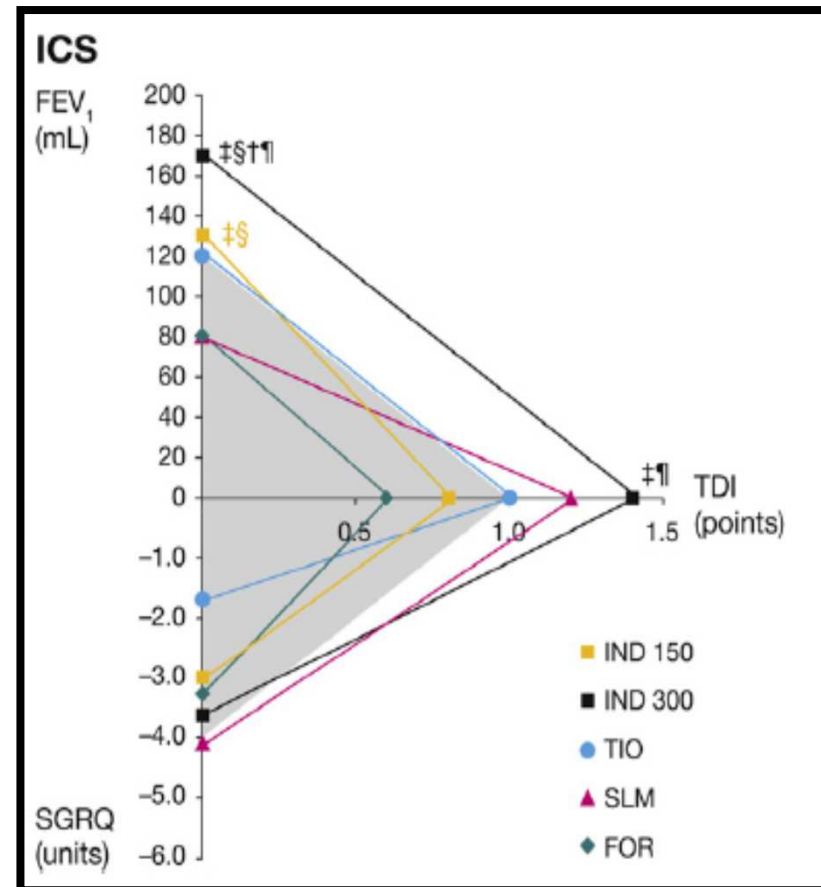
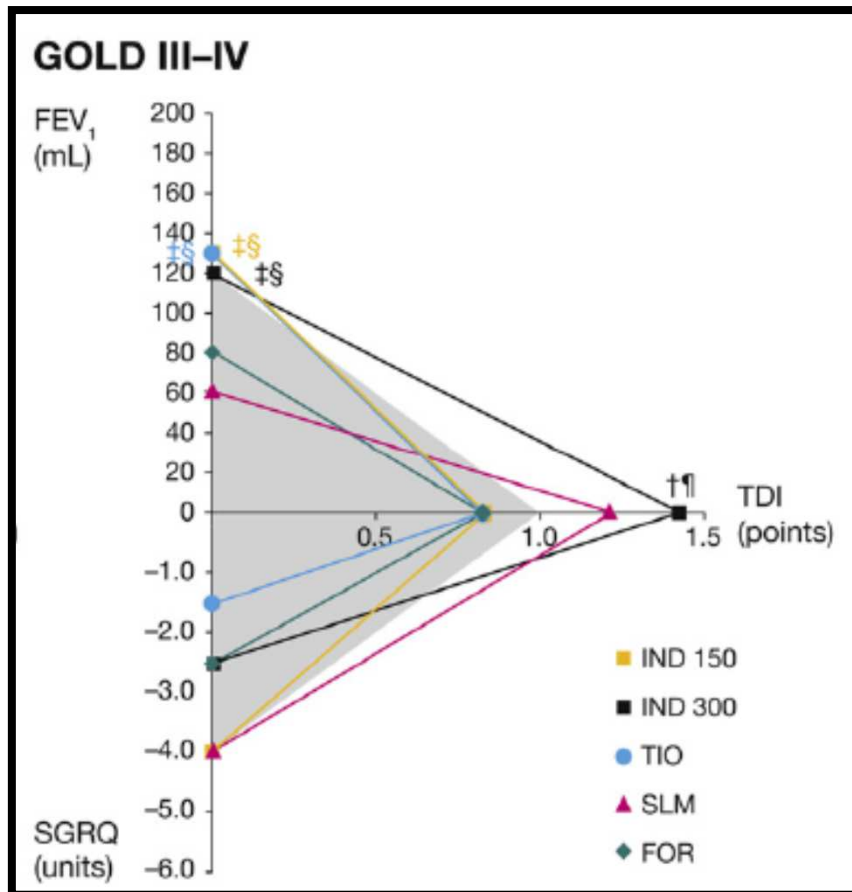
Indacaterol vs LABA



Decramer. Respir Med 2013



Indacaterol vs LABA



Decramer. Respir Med 2013



Vilanterol

- ✓ **Mayor actividad intrínseca que salmeterol**
- ✓ **Más potente que indacaterol**
- ✓ **Mejoría del valor del FEV1**
- ✓ **Bien tolerado**
- ✓ **Sin efectos indeseables de clase**



Vilanterol

Study	Patients (n)	Duration	Design	Interventions	Outcomes	Results
Hanania et al ³¹	605	28 days	Randomized, double-blind study	Vilanterol 3 µg 6.25 µg 12.5 µg 25 µg 50 µg Placebo	24-hour FEV ₁ at day 28, use of rescue medications	Vilanterol showed a significant, dose-dependent, improvement in trough FEV ₁ compared with placebo
Kelleher et al ³²	16	Single inhaled dose	Single-center, double-blind, placebo-controlled, four-way, randomized, crossover trial	Vilanterol 50 µg Umeclidinium 500 µg Placebo	Safety Pharmacodynamic and pharmacokinetic analysis	Study treatments were safe and well tolerated and no serious adverse events or deaths were reported
Kerwin et al ³³	1,030	24 weeks	Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study	FF/vilanterol 100/25 µg 50/25 µg Vilanterol 25 µg FF 100 µg Placebo	Weighted mean FEV ₁ (0–4 hours post dose on day 168) Trough FEV ₁ * (23–24 hours post dose on day 169) Adverse events	The combination FF/vilanterol significantly improved FEV ₁ versus placebo No significant difference was seen between FF/VI 100/25 µg and VI 25 µg for trough FEV ₁
Martinez et al ³⁴	1,224	24 weeks	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study	FF/vilanterol 200/25 µg 100/25 µg Vilanterol 25 µg FF 200 µg FF 110 µg Placebo	Weighted mean FEV ₁ (0–4 hours post dose on day 168) Trough FEV ₁ * (23–24 hours post dose on day 169) Adverse events	Significant increase in weighted mean FEV ₁ and trough FEV ₁ for FF/vilanterol 200/25 µg and 100/25 µg versus placebo. The difference between FF/vilanterol 200/25 µg and vilanterol 25 µg in change from baseline trough FEV ₁ was not statistically significant



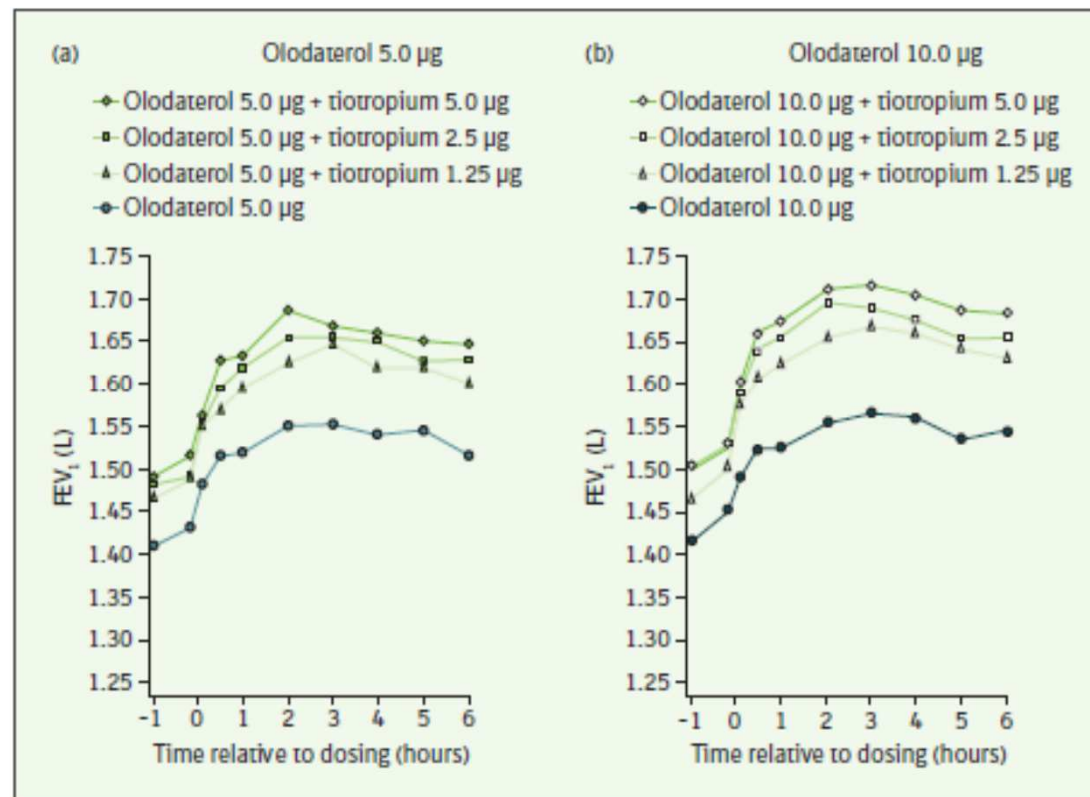
Olodaterol

- ✓ **Actividad intrínseca 88%**
- ✓ **Se une moderadamente a las balsas lipídicas pero vida media de disociación es de 18h**
- ✓ **Perfil de disociación de los receptores 2 bifásico (el componente lento tiene vida media de disociación de 12h)**
- ✓ **5g/dia en monodosis (10 g/dia no aporta beneficios)**



Olodaterol

Figure 2. FEV₁ profile over time at Day 29 of treatment.





Tt farmacológico según fenotipos y gravedad

Fenotipo	Estadio de gravedad			
	I	II	III	IV
No agudizador	LAMA o LABA SABA o SAMA*	LAMA o LABA LAMA+ LABA	LAMA + LABA	LAMA + LABA + teofilina
Mixto EPOC-asma	LABA + CI	LABA + CI	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina o IPE4 si expectoración y agudizaciones)
Agudizador con enfisema	LAMA o LABA	LABA+ CI LAMA + LABA LAMA o LABA	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina)
Agudizador con BC	LAMA o LABA	LABA + CI LAMA + LABA LAMA o LABA (LAMA o LABA) + IPE4	LAMA + LABA + (CI o IPE4) (LAMA o LABA) + CI + IPE4 (valorar añadir carbocisteína)	LAMA + LABA + (CI o IPE4) LAMA + LABA + CI + IPE4 (valorar añadir carbocisteína) Valorar añadir teofilina Valorar añadir antibiótico



Tratamiento combinado

Paciente no agudizador: LAMA + LABA

- ✓ **INTRUST 1 y 2 (1134 y 1142 – 12 semanas):**
 - ✓ **Indacaterol+Tiotropio vs. placebo+Tiotropio:**
 - ✓ **Inda+Tio mejoró la función pulmonar medida mediante el área bajo la curva del FEV1 (130 y 120ml; $p < 0,001$) y el FEV1 valle (80 y 70 ml; $p < 0,001$). Mejoría en la capacidad inspiratoria.**
 - ✓ **No diferencias en efectos adversos**

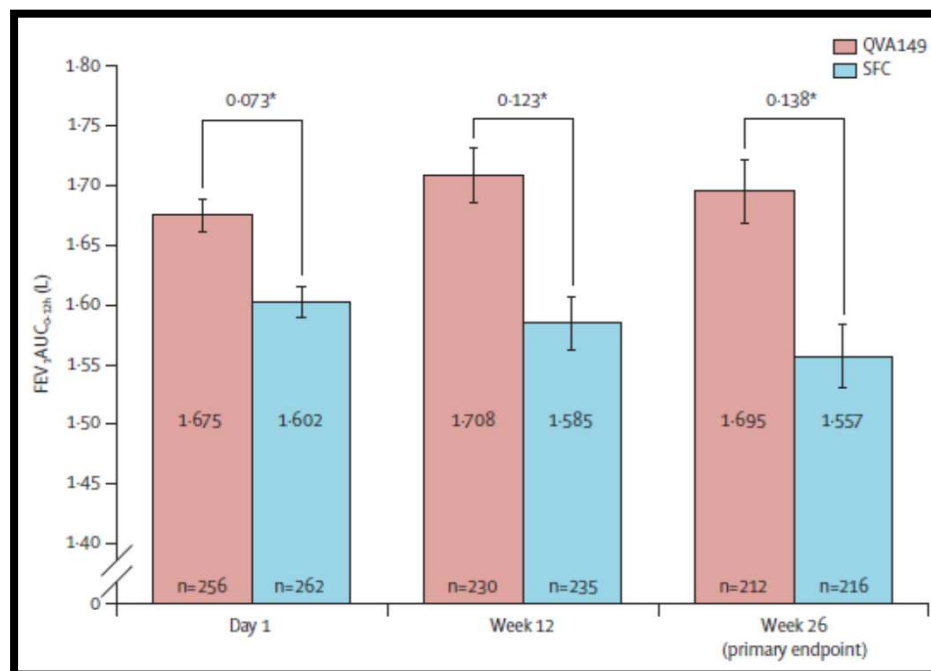


Combinaciones

Paciente no agudizador:

LAMA + LABA

- ✓ ILLUMINATE
- ✓ 523 pax. 26 semanas
- ✓ EPOC grado II y III.
- ✓ Indacaterol+Glicopirronio (QVA149) vs Salmeterol +Fluticasona
- ✓ Área bajo la curva de 0 a 12h del FEV1 diferencia 138 ml (IC 95% 100-176 ml; $p < 0,001$)



Volgelmeier. Lancet Respir Med 2013



Combinaciones

Paciente agudizador: LAMA + LABA (+ CI)

- ✓ Doble ciego Indacaterol/Glicopirronio (QVA149) vs. Glicopirronio y brazo abierto de tratamiento con tiotropio durante 1 año
- ✓ FEV1 < 50% del teórico. Al menos una agudización el año previo
- ✓ 75% tratado con CI antes y durante el estudio
- ✓ Reducción significativa (12%) de las agudizaciones moderadas o graves frente a glicopirronio ($p = 0,038$) y un 15% de reducción en el total de agudizaciones ($p = 0,0012$).
- ✓ Resultados con glicopirronio y con tiotropio superponibles
- ✓ Conclusión: doble broncodilatación es superior al efecto de un LAMA en la prevención de agudizaciones



Combinaciones

Paciente fenotipo mixto EPOC-asma:

- ✓ **Comparten características clínicas e inflamatorias con el asma, por lo que se caracterizan por una buena respuesta al tratamiento antiinflamatorio con CI**
- ✓ **Debemos evitar el tratamiento con LABA en monoterapia y asociar siempre un CI, incluso en niveles de gravedad iniciales**
- ✓ **En el siguiente paso se puede establecer el tratamiento triple: tiotropio + CI + LABA en pacientes mas graves o con agudizaciones a pesar de la asociacion CI + LABA**



Efectos secundarios

Temblor fino de extremidades

Calambres musculares

Taquicardia

HTA

Vasodilatación periférica

Cefalea

Hiperglicemia

Hipocalcemia

Tos

Broncoespasmo

Dispepsia

Irritación orofaríngea



Efectos cardiovasculares

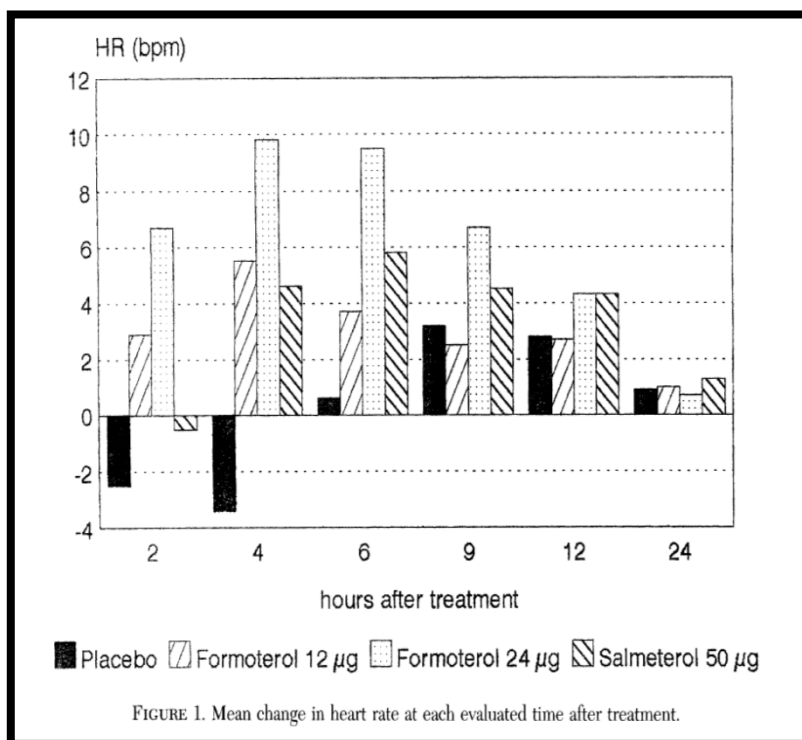
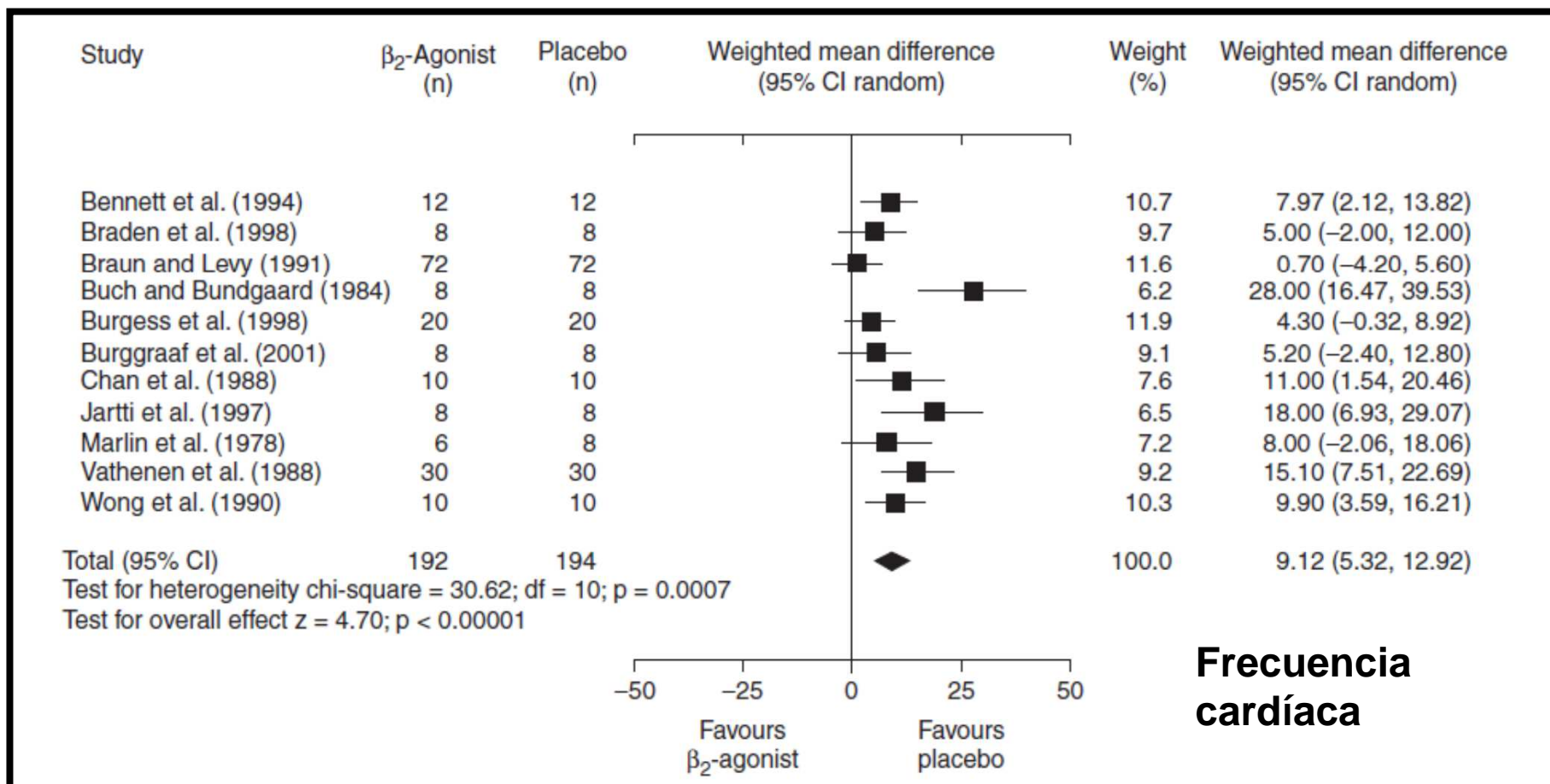


Table 2—Summary of Supraventricular and Ventricular Arrhythmias Observed via Holter Monitoring

Measurement	Placebo	Salmeterol, 50 µg	Formoterol	
			12 µg	24 µg
Supraventricular beats				
No. of patients with:				
Isolated SVPBs	8	8	7	3
>30 SVPBs in any hour	1	2	2	4
>100 SVPBs in 24 h	3	2	3	5
VPBs				
VPBs in 24 h	1.3±5.2	2.2±3.5	2.6±2.9	3.2±4.7
No. of patients with:				
Isolated VPBs	5	5	6	7
Several VPBs in any hour	2	3	4	4
Complex ventricular arrhythmias				
No. of patients with:				
Multiform VPBs	0	0	2	3
Paired VPBs	0	0	0	1

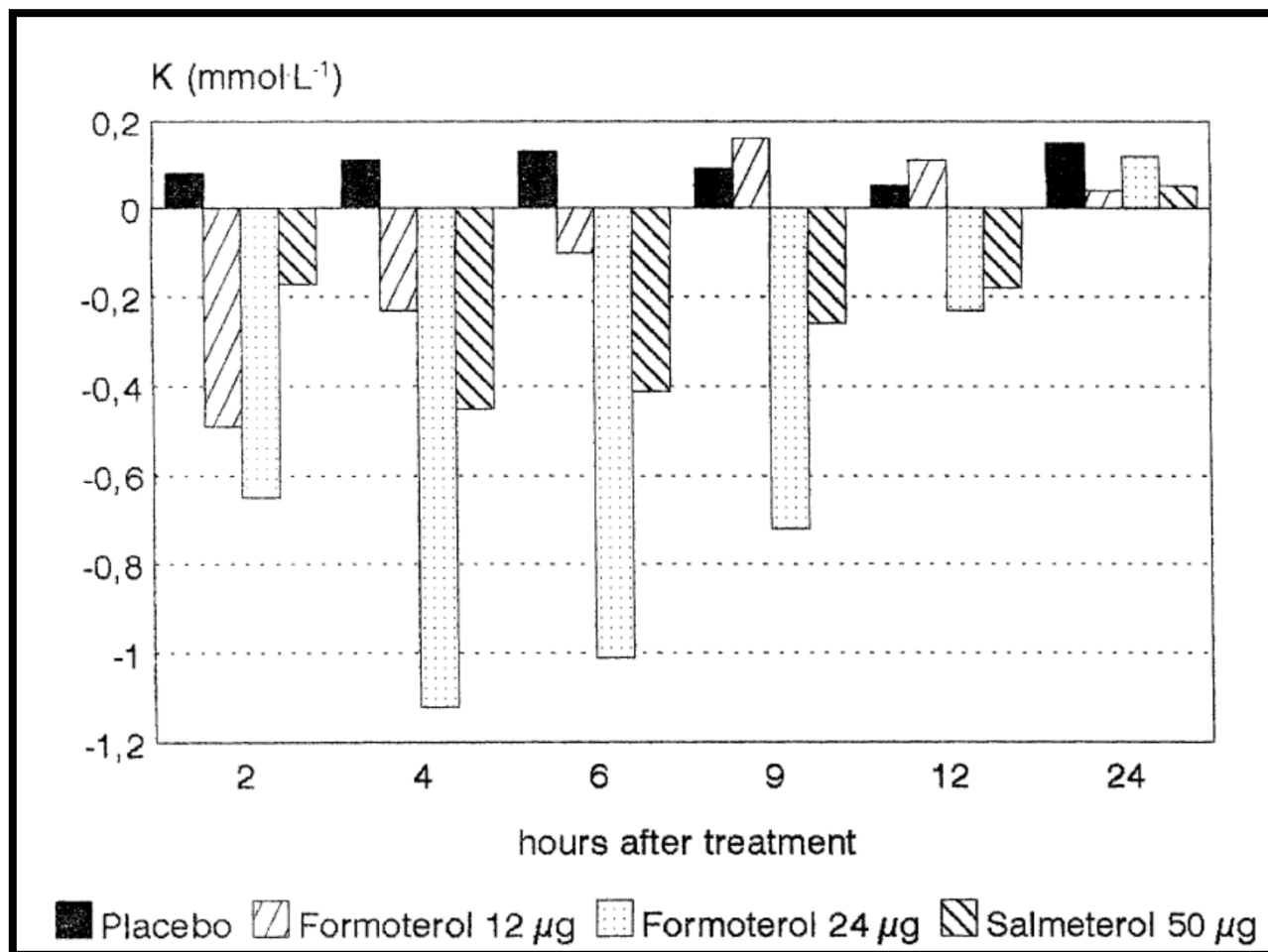


Efectos cardiovasculares. FC





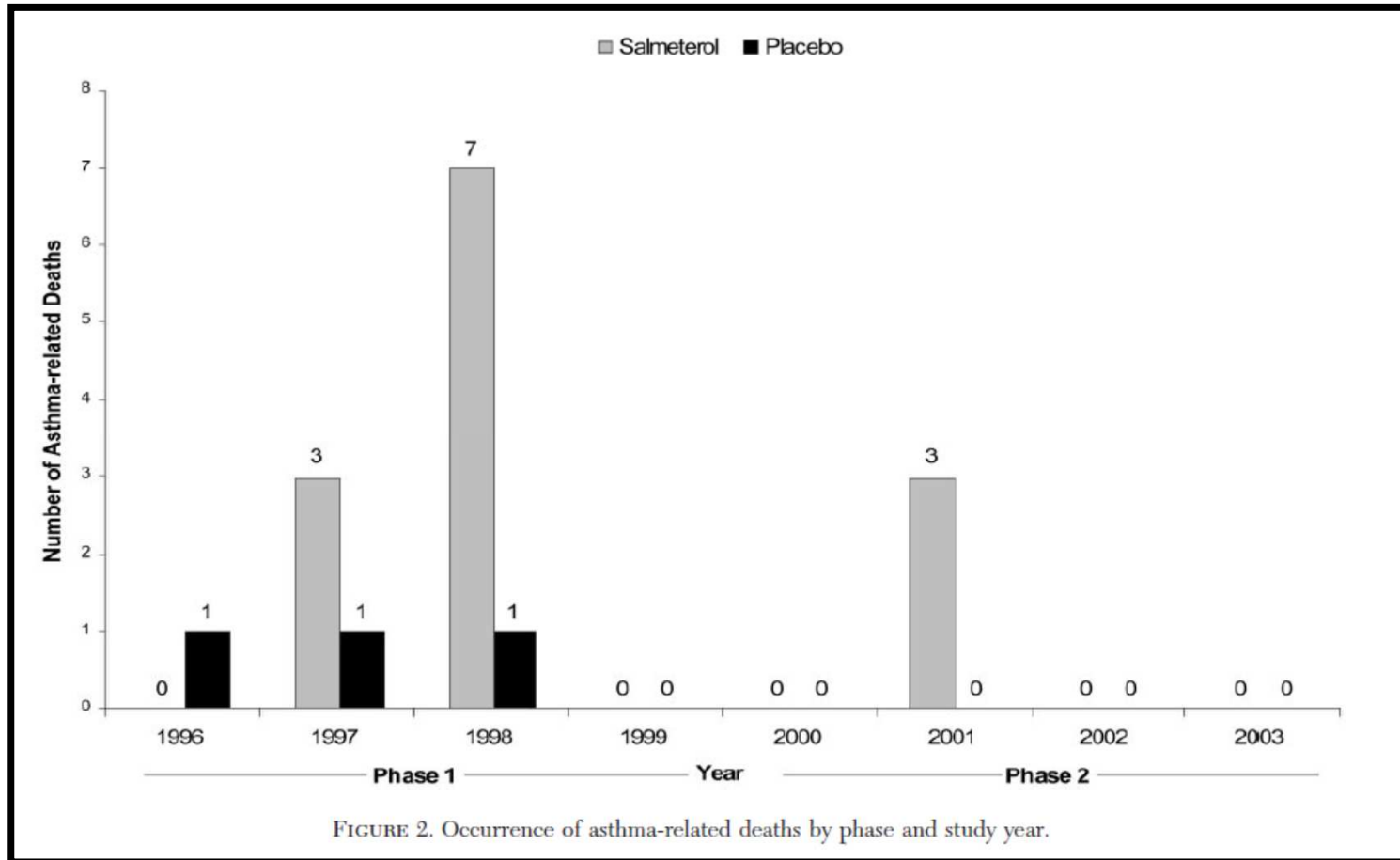
Hipopotasemia



Cazzola M. Chest 1998

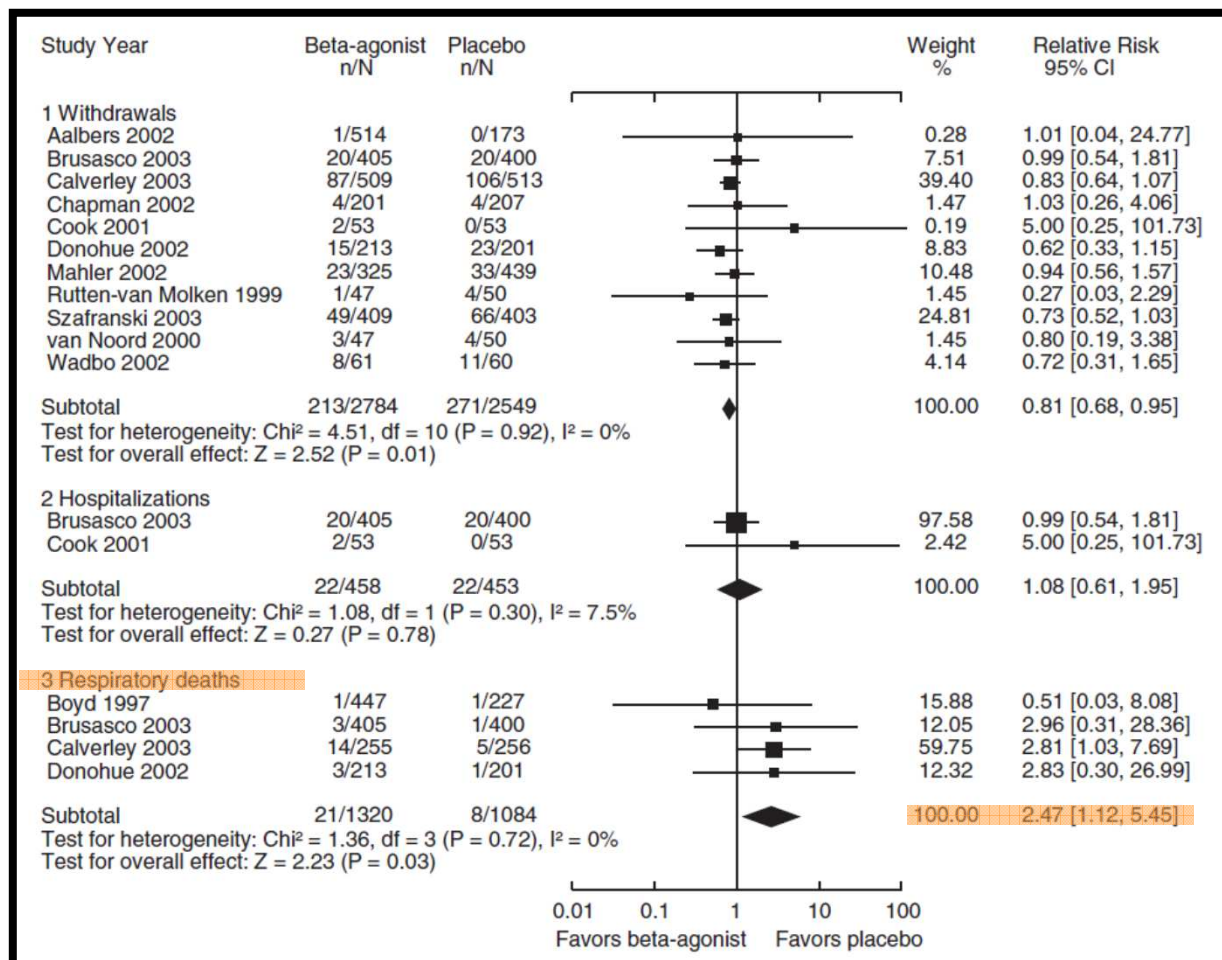


LABA y mortalidad en asma



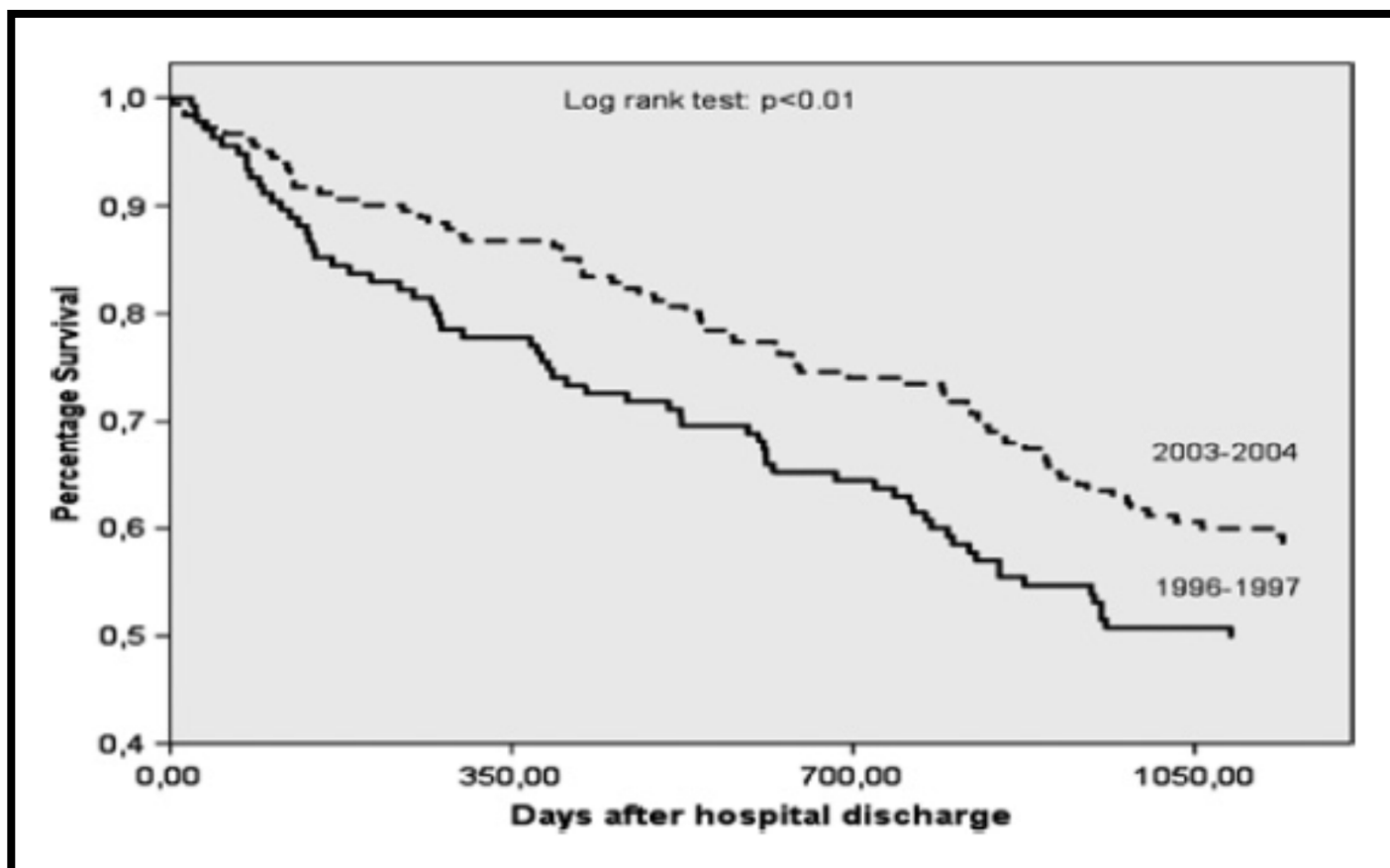


¿Mortalidad asociada a LABA en EPOC?





Supervivencia de 2 cohortes





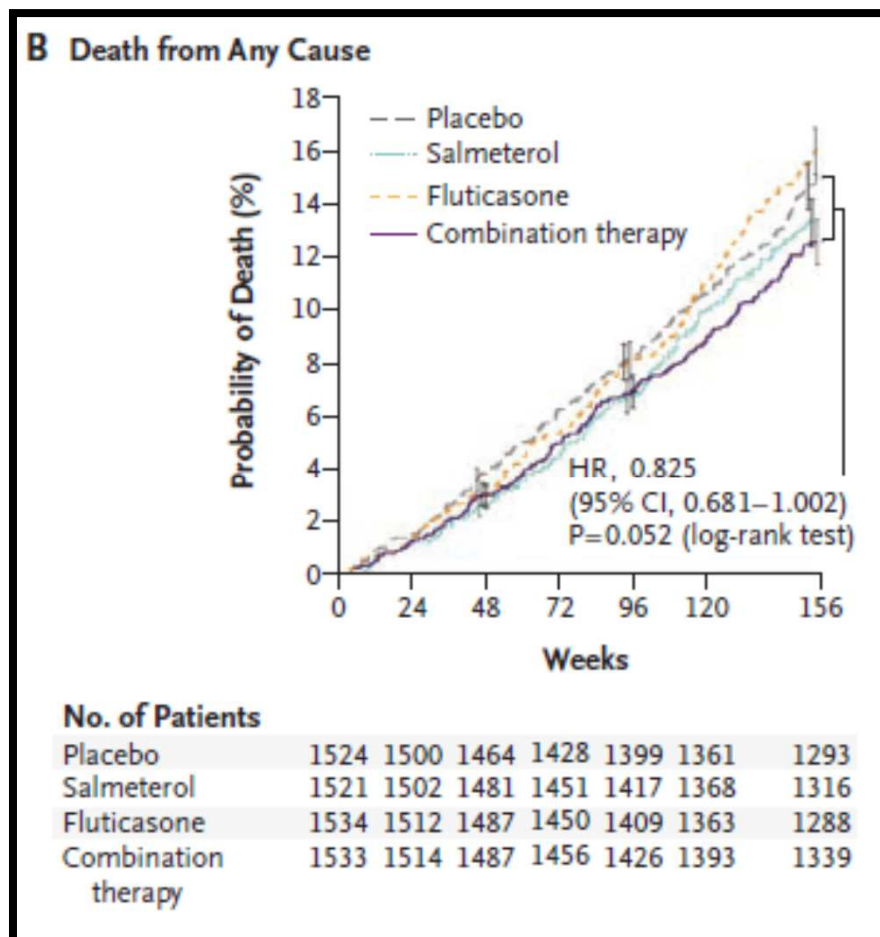
Supervivencia de 2 cohortes

Table 4 Treatment at discharge, by cohort

	1996–7 %	2003–4 %	p Value
Short-acting β_2 agonists	97.6	78.5	0.0001
Long-acting β_2 agonists	1.2	77.9	0.0001
Ipratropium bromide	89	58.1	0.0001
Tiotropium	0	33.1	0.0001
Inhaled corticosteroids	87.4	84.9	0.3
Chronic systemic corticosteroids	2.4	2.3	0.6
Statins	1.6	16.9	0.001
ACE inhibitors	27.6	27.3	0.5
Angiotensin II receptor antagonists	0	7.6	0.001
β -Blockers	1.6	5.8	0.057
Antiplatelet drugs	16.5	30.2	0.004



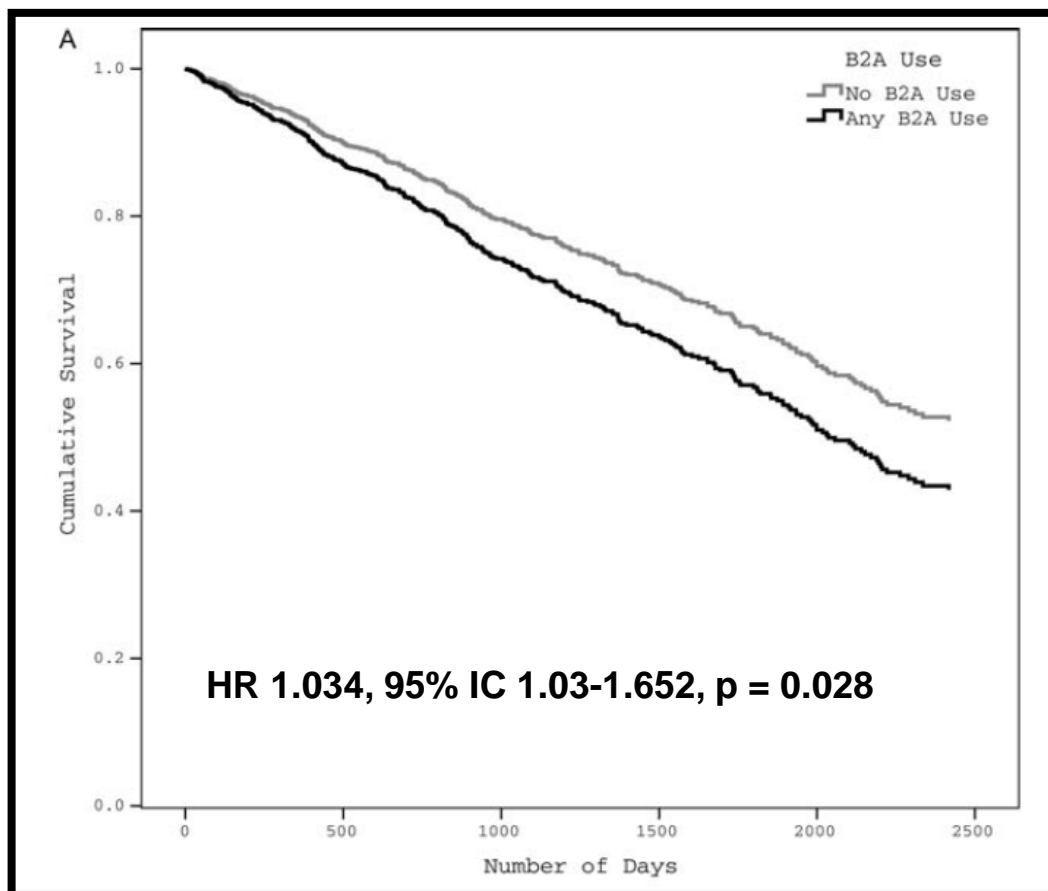
Mortalidad



Calverley. NEJM 2007



LABA y mortalidad en IC

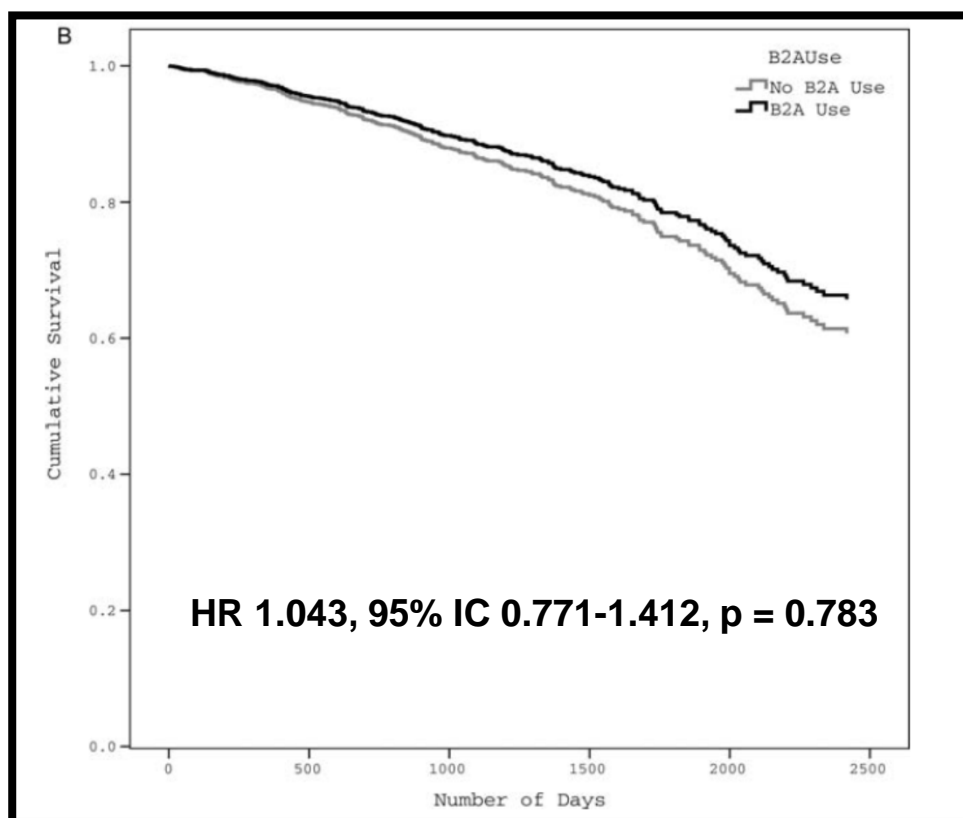


1294 pacientes

**Modelo ajustado por:
edad
sexo
uso betabloqueantes**



LABA y mortalidad en IC



1294 pacientes

Modelo ajustado por:

edad

sexo

uso betabloqueantes

comorbilidades

hábito tabáquico

severidad IC

severidad EPOC

BNP



Mortalidad

Table 4 Deaths (all causes) and CCV-related deaths (confirmed or possibly/probably CCV-related) adjusted for exposure with relative risk calculations (6-month safety population).

	Indacaterol doses combined	Formoterol	Salmeterol	Tiotropium	Placebo
N	2146	556	333	415	1185
Total patient-years	932.9	227.5	149.8	180.2	487.4
No. of deaths (%)	4 ^a (0.19)	2 (0.36)	0	2 (0.48)	7 (0.59)
Deaths per 1000 patient-years	4.3	8.8	0	11.1	14.4
Relative risk of death vs placebo (risk ratio, 95% CI)	0.30 (0.09, 1.02)	0.61 (0.13, 2.95)	0.00 (0.00, ∞)	0.77 (0.16, 3.72)	
<i>p</i> -value	0.054	0.541	NA	0.748	
No. of CCV-related deaths	3 ^a	1 ^b	0	1 ^c	5 ^d
CCV deaths per 1000 patient-years	3.22	4.40	0	5.55	10.26
Relative risk of CCV death vs placebo (risk ratio, 95% CI)	0.31 (0.08, 1.31)	0.43 (0.05, 3.67)	0.00 (0.00, ∞)	0.54 (0.06, 4.63)	
<i>p</i> -value	0.112	0.439	NA	0.575	

^a Three CCV-related deaths, due to cardiac arrest (150 µg), sudden death (150 µg), cardiac arrest (300 µg); a non-CCV-related death due to COPD exacerbation occurred during follow-up (600 µg). Causes of death were recorded as.

^b sudden death.

^c arteriosclerosis.

^d cardio-respiratory arrest, myocardial infarction, sudden death (*n* = 2), multi-organ failure.



Conclusiones

- ✓ **Los broncodilatadores de acción corta deberían utilizarse a demanda para el alivio inmediato de los síntomas sea cual sea el nivel de gravedad**
- ✓ **Si hay síntomas permanentes, los broncodilatadores de acción larga son más convenientes y más efectivos que los de acción corta**
- ✓ **Se considera buena práctica clínica basarse en las preferencias del paciente, la respuesta individual al fármaco y/o aspectos económicos**
- ✓ **Son fármacos seguros**

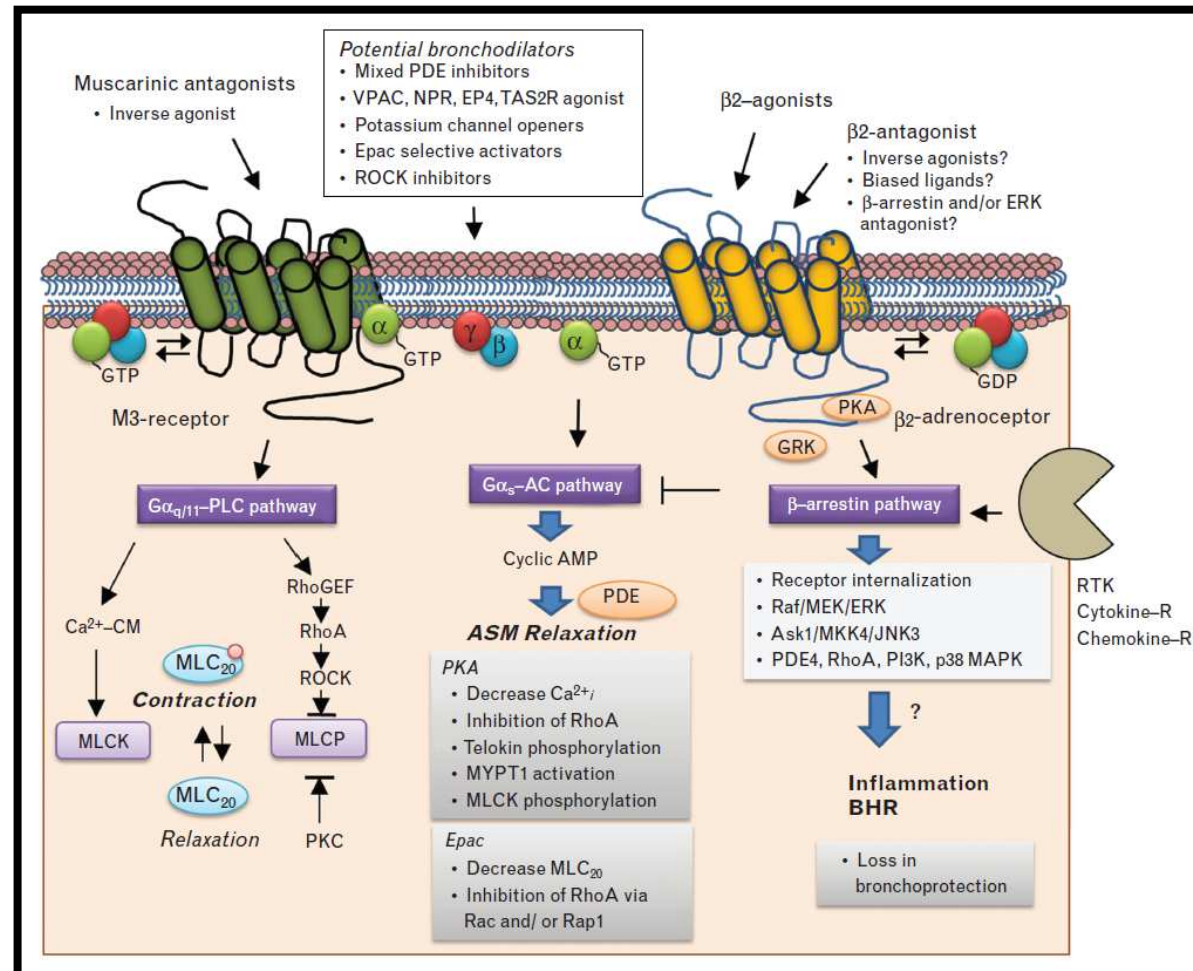


Nuevos BD y combinaciones

Product	Class	Development phase	Company
Indacaterol	LABA	III	Novartis
Olodaterol	LABA	III	Boehringer Ingelheim
Carmoterol	LABA	II	Chiesi
Vilanterol	LABA	II	GlaxoSmithKline
PF-00610355	LABA	II	Pfizer
LAS-100977	LABA	II	Almirall/Forest
Aclidinium bromide	LAMA	III	Almirall/Forest
NVA237 (glycopyrronium bromide)	LAMA	III	Novartis
GSK-233705 (darotropium)	LAMA	II	GlaxoSmithKline
BEA-2180 BR	LAMA	II	Boehringer Ingelheim
GSK-573719	LAMA	III	GlaxoSmithKline
QVA149 (indacaterol + NVA237)	LABA/LAMA fixed dose combination	II	Novartis
Olodaterol + tiotropium	LABA/LAMA fixed dose combination	II	Boehringer Ingelheim
LAS-40464 (aclidinium + formoterol fumarate)	LABA/LAMA fixed dose combination (once or twice daily)	II	Almirall/Forest
Vilanterol + darotropium bromide	LABA/LAMA fixed dose combination	II	GlaxoSmithKline
Vilanterol + GSK-573719	LABA/LAMA fixed dose combination	II	GlaxoSmithKline
Carmoterol + tiotropium	LABA/LAMA fixed dose combination	I/II	Chiesi
GSK-961081	MABA (muscarinic antagonist/ β_2 -agonist dual pharmacophore)	II	GlaxoSmithKline/Theravance



Futuro. Nuevos BD y dianas





Futuro. Nuevos BD

Drug	Protein target	Endogenous stimuli	Comment	Authors
PL-3994	NPR-A, NPR-B, NPR-C	ANP, BNP and CNP, respectively	PL-3994 (NPR-A, NPR-C selective agonist) stimulates cyclic GMP. Relaxation of human precision-cut lung slice	[3 [■]]
Ro 25-1553	VPAC2-R	VIP	Ro 25-1553 caused rapid bronchodilation in asthma patients; 4–6 h duration (600 µg)	[4]
L-9026885	EP4-R	Prostaglandin E2	Relaxation of precontracted human bronchial preparations. More potent than salbutamol and salmeterol, anti-inflammatory	[5 [■]]
Y-27632	ROCK	rhoA	Relaxation of human airways, anti-inflammatory	[6]
NS1619	K _{Ca} 1.1	Ca ²⁺ , PKA, β2-receptor coupling	No in-vitro relaxant effect	[7–9]
Bimakalim, BRL38227	Kir6	ATP	No bronchodilator effect following inhaled bimakalim; oral BRL 38227 caused bronchodilation at the expense of headache	[10,11]
RPL554	PDE	Cyclic AMP	RPL554 caused relaxation of human bronchial smooth muscle; bronchodilator in asthma patients and in COPD, anti-inflammatory	[12 [■] ,13,14]
TASR2 agonists	TASR2	Bitter tastants	Chloroquine, quinine cause relaxation of human airway smooth muscle	[15 [■]]
8-pCPT-2-O-Me-cAMP, Sp-8-pCPT-2'-O-Me-cAMPS	Epac1/2	Cyclic AMP	Epac activators cause relaxation of airway smooth muscle, antiproliferative	[16,17 [■]]
R837 (imiquimod)	TLR7	Single-strand viral RNA	Relaxation of human airway smooth muscle via release of nitric oxide from airway sensory neurones	[18 [■]]

MUCHAS GRACIAS