

Bromuro de umeclidinio

INCRUSE® (Glaxo SmithKline)

RESUMEN

El bromuro de umeclidinio es un compuesto de amonio cuaternario, con un efecto antagonista competitivo reversible de los receptores muscarínicos (M) de la acetilcolina. Como tal, ha sido autorizado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes adultos.

EPOC

Según la guía GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; GOLD, 2011*), la EPOC es una entidad prevenible y tratable, caracterizada por una limitación persistente al flujo aéreo, generalmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria exagerada de las vías aéreas y del parénquima pulmonar frente a partículas o gases nocivos. La limitación crónica al flujo aéreo se asocia, sobre todo, con el humo del tabaco como causa fundamental. Esta definición no utiliza los términos de enfisema¹ y de bronquitis crónica², y excluye el asma (que implica una limitación reversible al flujo aéreo). Los síntomas principales la EPOC son la disnea, la tos crónica y la expectoración crónica.

La prevalencia de la EPOC en España es similar a la encontrada en otros países europeos y en los Estados Unidos. Concretamente, en España es del 10% de la población entre 40 y 80 años; es decir, la EPOC afectaría a más de 2 millones de

personas, que representan al 15 % de los varones y al 6% de las mujeres. En España, la EPOC representa la cuarta causa de mortalidad, con una tasa global de 33/100.000 habitantes, que aumenta a 176/100.000 habitantes en población de más de 75 años, e incluso algunos estudios señalan que pasará a ser la tercera causa de mortalidad para el 2020. Se trata, por tanto, de un problema clínico relevante, con importantes repercusiones socioeconómicas, lo que lo convierte en un importante problema de salud pública, que merece todo el interés de profesionales y autoridades sanitarias. La mayoría de los casos de EPOC están asociados al consumo de cigarrillos, si bien sólo el 15-20% de los fumadores desarrollan esta patología debido a diferencias en susceptibilidad de naturaleza aún desconocida, aunque se piensa que tienen una base genética o quizás ambiental.

Desde el punto de vista funcional, la resistencia al flujo aéreo en la EPOC contribuyen:

- La disminución de la luz bronquial por el engrosamiento de la pared y la hipersecreción de mucinas.
- La contracción de la musculatura lisa de las vías aéreas.
- La pérdida de elasticidad del parénquima pulmonar.

Los parámetros funcionales respiratorios más habitualmente utilizados en la descripción clínica de la EPOC son:

- **Capacidad Vital (CV)**: volumen máximo de aire que el sujeto es capaz de inspirar y espirar en con-

diciones **no forzadas**, y corresponde a la suma $VC + VRI + VRE$:

- **Volumen corriente (VC)**: cantidad de aire empleado en cada respiración (inspiración y espiración) normal (no forzada), lo que da idea del volumen de aire circulado en cada ciclo respiratorio. Habitualmente, el valor expresado representa el aire espirado, que no corresponde exactamente al inspirado, por ser un valor generalmente más estable que el inspirado. En término medio es de 0,5 litros.

- **Volumen de Reserva Inspiratoria (VRI)**: máximo volumen de aire que puede ser inspirado. Se sitúa habitualmente en torno a 3 litros (con las consiguientes diferencias entre grupos de edad, desarrollo, etc.).

- **Volumen de Reserva Espiratoria (VRE)**: volumen máximo de aire que es espirado en condiciones normal (sin forzar la respiración). En término medio, se sitúa sobre 1,7 l.

- **Capacidad Vital Forzada (CVF)**: es el equivalente a la *capacidad vital* (CV), pero en condiciones forzadas y con la máxima rapidez que el sujeto pueda.

- **Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (VEF₁)**: volumen de aire exhalado durante el primer segundo de una espiración forzada (máxima). Se considera como un parámetro fundamental para el diagnóstico y control de la evolución clínica de la EPOC. El diagnóstico clínico de EPOC implica la existencia de un **cociente FEV₁/CVF** posbroncodilatador fijo de menos de 0,70. Una variante de este parámetro es el **VEF_{1%}**, la fracción correspondiente del VEF₁ entre la Capacidad Vital (CV), expresándolo en términos porcentuales ($VEF_{1\%} = [VEF_1/CV] \times 100$).

La gravedad de la limitación al flujo aéreo en la EPOC se categoriza en cuatro estadios o niveles:

- GOLD1 (leve): FEV₁ ≥80% del valor de referencia.

¹ El **enfisema** es un concepto anatomopatológico indicativo de destrucción de pared alveolar y agrandamiento anormal de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, sin fibrosis pulmonar evidente.

² La definición de **bronquitis crónica** es puramente clínica: presencia de tos y expectoración durante más de 3 meses al año, al menos 2 años consecutivos, en pacientes en los que se han excluido otras causas de tos productiva. Sin embargo, para incluirse dentro del marco de la EPOC, la bronquitis crónica debe cursar con obstrucción crónica al flujo aéreo.

- GOLD2 (moderada): FEV_1 : 50-79% del valor de referencia
- GOLD3 (grave): FEV_1 : 30-49% del valor de referencia
- GOLD4 (muy grave): FEV_1 <30% del valor de referencia

Las exacerbaciones en EPOC se definen como un episodio agudo caracterizado por un empeoramiento de los síntomas respiratorios más allá de la variabilidad diaria, que obliga a un cambio del tratamiento habitual. El riesgo de exacerbaciones aumenta de forma proporcional al deterioro de la limitación al flujo aéreo.

En contraposición al asma bronquial, que es una inflamación eosinofílica crónica con obstrucción reversible de vías aéreas, la EPOC presenta un perfil de inflamación neutrofílica crónica con obstrucción no reversible. Los estudios histopatológicos muestran una implicación predominante de las vías respiratorias (bronquiolos) y del parénquima pulmonar, mientras que el asma implica inflamación de todas las vías respiratorias, aunque normalmente sin implicación del parénquima pulmonar. Existe una obstrucción de los bronquiolos, con fibrosis e infiltración con macrófagos y linfocitos T. Se produce la destrucción del parénquima pulmonar y un aumento de macrófagos y linfocitos T, con un mayor aumento de células CD8+ (citotóxicas) en comparación con las células CD4+ (coadyuvantes).

Cualquier opción terapéutica en la EPOC debe pasar por el abandono radical e inmediato del hábito tabáquico en el paciente, habida cuenta su decisivo papel en el origen y progresión de la enfermedad. Junto con el abandono definitivo del tabaquismo, la oxigenoterapia continua domiciliaria cuando la situación lo requiera³, son los dos elementos básicos para frenar la progresión de la enfermedad. El alivio sintomático y la mejoría de la calidad de vida se

obtienen mediante el empleo de agentes broncodilatadores, la rehabilitación respiratoria y el soporte ventilatorio domiciliario (*Cortijo, 2014*). La prevención de las exacerbaciones o reagudizaciones también es el objetivo de la utilización de broncodilatadores y de corticosteroides en inhalación.

Cuando las terapias farmacológicas y rehabilitadoras no son suficientes, se recurre a la cirugía de reducción pulmonar o, incluso, al trasplante. Cuando hay disnea o intolerancia al ejercicio físico, se recomienda el uso de agentes broncodilatadores de acción corta, en inhalación. La elección de agonistas beta₂-adrenérgicos (salbutamol, terbutalina, etc.) o de anticolinérgicos (ipratropio) depende de la respuesta y de la incidencia de efectos adversos en cada paciente (*Cuéllar, 2015*). En caso de exacerbaciones o disnea persistente con la terapia anterior, las opciones dependen del grado de limitación del flujo respiratorio:

- **$FEV_1 \geq 50\%$:** Las alternativas son
 - Agonista beta₂-adrenérgico de larga duración (indacaterol, formoterol, salmeterol, vilanterol, etc.), manteniendo el uso de los de acción corta, a demanda. En caso de falta de respuesta adecuada, puede añadirse un corticosteroide en inhalación, o un anticolinérgico de acción prolongada en inhalación en caso de baja respuesta o intolerancia al corticosteroide.
 - Anticolinérgico de acción prolongada (tiotropio, aclidinio, glicopirronio, umeclidinio, etc.), descontinuoando el uso de anticolinérgicos de acción corta. En caso de respuesta inadecuada, puede combinarse con un agonista beta₂-adrenérgico de larga duración y un corticosteroide, todos ellos en inhalación.
- **$FEV_1 \leq 50\%$:** Se aconseja el tratamiento sostenido con corticosteroides inhalados.
 - Agonista beta₂-adrenérgico de larga duración (indacaterol, formoterol, salmeterol, vilanterol, etc.) más un corticosteroide en inhalación, o un anticolinérgico de acción prolongada en inhalación en caso de baja respuesta o intolerancia al corticosteroide.
 - Anticolinérgico de acción prolongada (tiotropio, aclidinio,

glicopirronio, umeclidinio, etc.), descontinuoando el uso de anticolinérgicos de acción corta. En caso de respuesta inadecuada, puede combinarse con un agonista beta₂-adrenérgico de larga duración y un corticosteroide, todos ellos en inhalación.

Solo cuando la terapia inhalada sea insuficiente para mantener la calidad de vida de los pacientes, se debe recurrir a la terapia sistémica (oral o parenteral):

- Corticosteroides: no se recomienda su uso continuado en EPOC, salvo en aquellos casos en que no puede suspenderse el tratamiento, tras una exacerbación.
- Teofilina: Puede usarse en combinación con agonistas beta₂-adrenérgicos y anticolinérgicos, teniendo siempre presente el amplio espectro de interacciones farmacológicas de este agente. Además, son menos efectivas y peor toleradas que los broncodilatadores en inhalación.
- Mucolíticos: Se considera aceptable su uso en pacientes con tos crónica productiva, siempre que produzcan una mejora sintomática apreciable. No se recomienda su uso para la prevención de las exacerbaciones.
- Inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4): Roflumilast es un fármaco que es capaz de reducir la incidencia de exacerbaciones graves o muy graves en pacientes con EPOC e historial de exacerbaciones frecuentes.
- La vacuna de la gripe puede reducir la gravedad y la mortalidad de la EPOC. Por su parte, la neumocócica (polisacáridica) es aconsejable en pacientes con EPOC mayores de 65 años; además, también es útil (reduce el riesgo de neumonía) en pacientes más jóvenes con un FEV_1 <40% del valor de referencia.

El pronóstico de los pacientes con EPOC depende del grado de obstrucción al flujo aéreo y del abandono del consumo de tabaco. La tasa de mortalidad a los 10 años de establecido el diagnóstico es superior al 50%. La evolución o historia natural de la EPOC sigue un curso

³ Presión de oxígeno en sangre arterial, $PaO_2 \leq 7,3$ kPa (55 mmHg) o tasa de saturación de oxígeno, $SaO_2 = 88\%$, con o sin hipercapnia, en dos ocasiones al menos en un periodo de tres semanas; o bien $PaO_2 \leq 7,3-8,0$ kPa (55-60 mmHg) o $SaO_2 \leq 88\%$, si hay evidencia de hipertensión pulmonar, edemas periféricos que sugieran una insuficiencia cardíaca, o policitemia (hematocrito >55%).

lento, pero inexorable, en el que pueden sobrevenir episodios de exacerbación, con desarrollo de insuficiencia respiratoria e hipercapnia potencialmente graves, incluso mortales, que constituyen, por tanto, una urgencia médica en potencia.

ACCIÓN Y MECANISMO

El bromuro de umeclidinio es un compuesto de amonio cuaternario, con un efecto antagonista competitivo reversible de los receptores muscarínicos (M) de la acetilcolina. Como tal, ha sido autorizado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes adultos.

El fármaco presenta una afinidad particularmente elevada hacia los receptores M_3 y M_2 , aunque el bloqueo de los M_3 es más persistente. Precisamente, el bloqueo de los receptores M_3 , presentes en la superficie del músculo liso bronquial, produce la relajación de éste y, con ello, un marcado efecto broncodilatador. El umeclidinio bloquea *in vivo* la broncoconstricción inducida por metacolina, de forma sostenida y dependiente de la dosis, produciendo una inhibición de al menos un 50% durante más de 72 horas tras una única dosis intranasal.

ASPECTOS MOLECULARES

El bromuro de umeclidinio es una sal de amonio cuaternario, lo que dificulta notablemente la difusión de la

molécula a través de las membranas biológicas y, por ello, su acción queda fundamentalmente limitada a la zona donde este depositado mediante aerosolización; en este caso la mucosa bronquial. Estructural y farmacológicamente está estrechamente relacionado con otros broncodilatadores anticolinérgicos, como los bromuros de ipratropio, de tiotropio, de glicopirronio y, particularmente, de aclidinio.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del bromuro de umeclidinio en la indicación autorizada han sido adecuadamente demostradas mediante ensayos clínicos principales de fase 3, multicéntricos, de grupos paralelos, aleatorizados, y doblemente ciegos y simulados, controlados con placebo o con bromuro de tiotropio como comparador activo. Se incluyeron a pacientes ≥ 40 años con EPOC moderada o grave (con un $FEV_1 \geq 30\%$ postbroncodilatador y $< 70\%$ del valor normal y $FEV_1/CVF < 70\%$). Todos presentaban historial de tabaquismo (≥ 10 paquetes de cigarrillos-año⁴). Todos los pacientes recibieron una única dosis diaria en forma de aerosol de bromuro de umeclidinio (62,5 o 125 μ g), de placebo o, en su caso, de bromuro de tiotropio (18 μ g). Algunos estudios incorporaron brazos de tratamiento con vilanterol (25 μ g), solo o asociado a umeclidinio.

⁴ 10 paquetes de cigarrillos-año se define como el consumo de 20 cigarrillos diarios durante 10 años, o 10 cigarrillos/día durante 20 años, o una proporción equivalente.

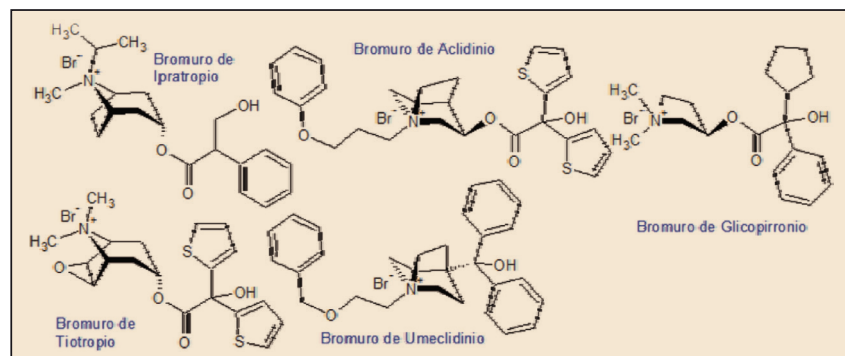
La variable primaria de eficacia consistió en la variación media experimentada en el FEV_1 determinada justo antes de la dosis diaria (FEV_1 , *valle* o *trough*) desde el inicio hasta el final de cada estudio; como variables secundarias se midieron, entre otras, la variación media del FEV_1 máxima o *pico*, determinada durante las siguientes horas (0-6 h) tras la dosis diaria, así como la variación en el índice de transición de la disnea (*TDI*, *transition dyspnoea index*⁵) y la correspondiente a la escala *SGRQ* (*St. George's Respiratory Questionnaire*⁶), un cuestionario de calidad de vida específico para la EPOC.

De los cuatro ensayos clínicos pivotaes, finalizaron los estudios un 76% de los 4100 que fueron inicialmente incluidos; sus características demográficas, antropométricas y clínicas medias fueron: 63 años de edad, 67% varones, 85% de raza blanca/caucásica, 169 cm de altura, 76 kg de peso y un índice de masa corporal (IMC) de 26,6 kg/m².

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el bromuro de umeclidinio presenta un **perfil toxicológico** equiparable al de otros agentes anticolinérgicos de acción prolongada empleados en EPOC (aclidinio, tiotropio, glicopirronio), con eventos adversos generalmente leves o moderados y transitorios. La incidencia

⁵ La **TDI** mide los cambios que se producen en los parámetros descritos en el índice de disnea basal (BDI) tras la acción terapéutica. El rango de escala está entre -3 y +3 (0 = sin cambios).

⁶ El **cuestionario respiratorio St. George (SGRQ)** cuantifica el impacto de la enfermedad de las vías aéreas respiratorias en el estado de salud y el bienestar percibido por los pacientes respiratorios y, al mismo tiempo, refleja los cambios en la actividad de la enfermedad, correlacionándose significativamente con la disnea y el FEV_1 . Se trata de un cuestionario compuesto con 50 preguntas repartidas en 3 dimensiones: síntomas (8), actividad (16) e impacto en la vida diaria (26). Todas las preguntas hacen referencia al estado actual del paciente, salvo las correspondientes a los síntomas, cuyo periodo recordatorio es el último año. Cada una de las respuestas tiene establecida una ponderación para el cálculo de la puntuación de las dimensiones y el total del cuestionario, que oscila entre 0 (ausencia de alteración) y 100 (máxima alteración). La diferencia mínima que se considera relevante es de 4 puntos.



de eventos adversos asociada a las dosis de 62,5 µg (7%) y de 125 µg (9%) es ligeramente mayor que con placebo (5%); los más comunes son cefalea (umeclidinio 62,5 µg, 7%; umeclidinio 125 µg, 10%; placebo, 8%), nasofaringitis (7%; 7%; 7%) y tos (3%; 4%; 3%). Los correspondientes porcentajes de pacientes que suspendieron prematuramente el tratamiento en los ensayos pivota-les por algún evento adverso relacionado con el tratamiento fueron del 7%, 6% y 4%. Por último, la incidencia de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fue inferior al 1% con ambas dosis de umeclidinio y 0% con placebo.

ASPECTOS INNOVADORES

El bromuro de umeclidinio es un compuesto de amonio cuaternario, con un efecto antagonista competitivo reversible de los receptores muscarínicos (M) de la acetilcolina. Como tal, ha sido autorizado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes adultos. Está estrechamente relacionado química y farmacológicamente con otros agentes anticolinérgicos utilizados en EPOC (aclidinio, glicopirronio, tiotropio).

Los datos clínicos procedentes de los estudios pivota-les indican un efecto significativamente superior sobre el FEV₁ valle (*trough*), con efectos diferenciales sobre el placebo de 115-130 ml (dosis de 62,5 µg) y de 150-160 ml (dosis de 125); en cuanto a la variación diferencial del FEV₁ posdosis, fueron del orden de 150-170 ml (dosis de 62,5 µg) y de 180-190 ml (dosis de 125). Finalmente, el efecto diferencial sobre el índice transicional de la disnea (TDI) fue de 0,4 a 1,3 puntos, no siempre estadísticamente significativo. Estos datos están en línea con los de otros anticolinérgicos.

TABLA 1. ESTUDIOS CLÍNICOS PIVOTALES CON BROMURO DE UMECLIDINIO

Tratamientos	Umeclidinio 62, 5 µg Umeclidinio 125 µg Placebo	Umeclidinio 125 µg Vilanterol 25 µg Umeclidinio 125 µg + Vilanterol 25 µg Placebo	Umeclidinio 62,5 µg Vilanterol 25 µg Umeclidinio 62,5 µg + Vilanterol 25 µg Placebo	Umeclidinio 125 µg Umeclidinio 62,5 µg + Vilanterol 25 µg Umeclidinio 125 µg + Vilanterol 25 µg Tiotropio 18 µg
Pacientes aleatorizados	206	1493	1532	869
Finalizaron el estudio	81%	75%	76%	76%
Duración estudio	12 semanas	24 semanas	24 semanas	24 semanas
Determinación de la variable primaria	12 semanas	24 semanas	24 semanas	24 semanas
Variación media de la FEV ₁ valle (ml)	Umeclidinio 62, 5 µg: +120 Umeclidinio 125 µg: +145 Placebo: -7	Umeclidinio 125 µg: +129 Vilanterol 25 µg: +93 Umeclidinio 125 µg + Vilanterol 25 µg: +207 Placebo: -31	Umeclidinio 62,5 µg: +119 Vilanterol 25 µg: +76 Umeclidinio 125 µg + Vilanterol 25 µg: +171 Placebo: +4	Umeclidinio 125 µg*: +186 Umeclidinio 62,5 µg + Vilanterol 25 µg: +208 Umeclidinio 125 µg + Vilanterol 25 µg: +223 Tiotropio 18 µg: +149
Variación media del FEV ₁ de 0 a 6 h posdosis (ml)	Umeclidinio 62, 5 µg: +163 Umeclidinio 125 µg: +188 Placebo: -3	Umeclidinio 125 µg: +160 Vilanterol 25 µg: +127 Umeclidinio 125 µg + Vilanterol 25 µg: +269 Placebo: -18	Umeclidinio 62,5 µg: +151 Vilanterol 25 µg: +123 Umeclidinio 125 µg + Vilanterol 25 µg: +243 Placebo: +1	Umeclidinio 125 µg**: +206 Umeclidinio 62,5 µg + Vilanterol 25 µg: +276 Umeclidinio 125 µg + Vilanterol 25 µg: +282 Tiotropio 18 µg: +180
Variación media de la puntuación TDI (índice transicional de la disnea)	Umeclidinio 62, 5 µg*: +0,7 Umeclidinio 125 µg: +1,0 Placebo: -0,3	Umeclidinio 125 µg*: +1,2 Vilanterol 25 µg*: +1,3 Umeclidinio 125 µg + Vilanterol 25 µg: +1,8 Placebo: +0,8	Umeclidinio 62,5 µg: +2,2 Vilanterol 25 µg: +2,1 Umeclidinio 125 µg + Vilanterol 25 µg: +2,4 Placebo: +1,2	Umeclidinio 125 µg*: +1,9 Umeclidinio 62,5 µg + Vilanterol 25 µg: +2,3 Umeclidinio 125 µg + Vilanterol 25 µg: +2,4 Tiotropio 18 µg: +2,1
Referencia	EMA, 2015 (EPAR; AC4115408)	EMA, 2015 (EPAR; DB2113361)	EMA, 2015 (EPAR; DB2113363)	EMA, 2015 (EPAR; DB2113374)

Nota: Todas las diferencias entre los datos correspondientes al bromuro de umeclidinio y los del comparador fueron estadísticamente significativas (p<0,05), salvo aquellas notadas con un asterisco (*).

Por otro lado, un reciente meta-análisis en red (Huisman, 2015) ha estudiado 26 ensayos clínicos comparando la eficacia de diferentes tratamientos combinados (agonista beta-2 adrenérgico y anticolinérgico) broncodilatadores en EPOC: umeclidinio/vilanterol, glicopirronio/indacaterol, tiotropio/formoterol, tiotropio/salmeterol y tiotropio/indacaterol, utilizando al tiotropio y al placebo como comparadores comunes, a 12-24 semanas. En este sentido, los resultados mostraron que la combinación de umeclidinio/vilanterol no fue estadísticamente

del glicopirronio/indacaterol sobre la FEV₁ valle a las 24 semanas (+14,1 ml; IC_{95%} -14,2 a 42,3), la puntuación del cuestionario respiratorio St. Georges (SGRQ; -1,28; IC_{95%} -14,2 a 42,3), TDI (-0,30; IC_{95%} -0,73 a +0,13) y uso de medicación de rescate (+0,02; IC_{95%} -0,27 a +0,32). Comparado con tiotropio/formoterol, la diferencia en la puntuación del cuestionario respiratorio St. Georges tampoco fue estadísticamente significativa (SGRQ; -0,68; IC_{95%} -1,77 a +0,39).

Desde el punto de vista de la seguridad, el bromuro de umeclidinio

presenta un perfil toxicológico equiparable al de los otros agentes anticolinérgicos de acción prolongada actualmente empleados en EPOC, con eventos adversos generalmente leves o moderados y transitorios.

En resumen, los datos disponibles no parecen mostrar ningún elemento innovador del umeclidinio, tanto solo como asociado a vilanterol. En este mismo sentido, el *Informe de Posicionamiento Terapéutico (AEMPS, 2015)*, indica que este fármaco no ofrece valor terapéutico añadido respecto a los agentes ya existentes.

VALORACIÓN

UMECLIDINIO, BROMURO	
► INCRUSE® (Glaxo SmithKline)	
Grupo Terapéutico (ATC): R03BB. APARATO RESPIRATORIO. Medicamentos contra alteraciones obstructivas pulmonares. Antiasmáticos: anticolinérgicos.	
Indicaciones autorizadas: Tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes adultos.	
VALORACIÓN GLOBAL: SIN INNOVACIÓN. No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.	♣

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Ipratropio, bromuro	Atrovent	Boehringer Ingelheim	1979
Tiotropio, bromuro	Spiriva	Boehringer Ingelheim	2002
Aclidinio, bromuro	Eklira Genuair	Almirall	2013
Glicopirronio, bromuro	Seebri Breezhaler	Novartis	2013
Umeclidinio, bromuro	Incruse	Glaxo SmithKline	2015

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de bromuro de umeclidinio (Incruse®). 13 de abril de 2015. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informes-Publicos/docs/IPT-bromuro-umeclidinio-incruse.pdf>
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Cortijo Gimeno J, Milara Paya J, Morcillo Sánchez E.** Terapéutica del asma, EPOC e insuficiencia respiratoria. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014. pp. 21-44.
- **Cuéllar S.** Olodaterol (Striverdi Respimat®) en EPOC. *Panorama Actual Med* 2015; 39(381): 202-7.
- **European Medicines Agency (EMA).** Incruse®. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/29680/2015; EMEA/H/C/002809*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002809/WC500167431.pdf
- **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Guía para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la EPOC. Una guía para profesionales sanitarios (revisada en 2011). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Pocket11_Spanish_Jun7.pdf
- **Huisman EL, Cockle SM, Ismaila AS, Karabis A, Punekar YS.** Comparative efficacy of combination bronchodilator therapies in COPD: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 1863-81. doi: 10.2147/COPD.S87082.