

Anticolinérgicos en asma

RAMÓN AGÜERO BALBÍN

Servicio Neumología.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

nmlabr@humv.es

RESUMEN

A pesar del amplio arsenal terapéutico existente en la actualidad, existe aún en el mundo un número importante de enfermos asmáticos inadecuadamente controlados. Las principales Guías incluyen a los broncodilatadores betamiméticos y a los corticoides inhalados como los fármacos principales en este tratamiento. En el pulmón el sistema colinérgico ejerce un papel broncoconstrictor moderado desde un punto de vista fisiológico, efecto que se exagera claramente en los pacientes con asma bronquial. Por ello, los fármacos broncodilatadores anticolinérgicos han sido estudiados desde hace mucho tiempo como potenciales medicamentos a añadir en aquellos casos de mal control. Estos productos ejercen su efecto mediante un bloqueo competitivo con la acetil colina en los receptores colinérgicos en la vía aérea. El bromuro de ipratropio ha demostrado su eficacia parcial en el tratamiento de las crisis agudas de asma. Los nuevos fármacos de larga acción (LAMA's), como el bromuro de tiotropio, parecen tener también prometedores efectos beneficiosos en el tratamiento a largo plazo de estos enfermos mediante un bloqueo más selectivo y prolongado de los receptores M3. Numerosos estudios recientes han demostrado estos efectos, lo cual da lugar a su empleo racional como medicación a añadir a los corticoides inhalados y LABA's (o bien sustituyendo a estos últimos en algunas ocasiones) en aquellos casos en que se precise de una mejoría en el control de la enfermedad.

Palabras clave: Asma, inflamación, pulmón, tiotropio, LAMA, LABA, corticoides inhalados, sistema colinérgico.

Introducción

El asma bronquial es una enfermedad muy prevalente, afectando aproximadamente a 300 millones de personas en el mundo, y su incidencia sigue aumentando progresivamente. Se caracteriza como un proceso inflamatorio crónico de las vías aéreas, con diversas causas fisiopatológicas y con una considerable heterogeneidad en su clasificación (fenotipos, etiología, severidad y control).

Las guías actuales recomiendan un manejo escalonado para lograr y mantener el control adecuado del proceso, asumiendo el "control total" cuando los síntomas diurnos o el uso de broncodilatadores de rescate se dan menos de dos veces por semana, sin limitaciones de la actividad, sin síntomas nocturnos y con una función pulmonar normal¹. Recientemente, la ATS y ERS han hecho especial hincapié en que cualquier medida de control del asma tiene que tener también en cuenta el manejo del futuro riesgo del paciente².

Por lo tanto, en un sentido estricto, el control clínico adecuado del asma debería pasar por reducir la frecuencia de las exacerbaciones, preservar la función pulmonar y minimizar los efectos adversos de cualquier tratamiento³.

Las recomendaciones actuales para el tratamiento del asma recomiendan doblar las dosis de corticosteroides inhalados (CSI) o añadir un adrenérgico β_2 de larga duración (LABA) en los pacientes que no alcanzan el control con dosis bajas de CSI, y la adición de fármacos como antileucotrienos, teofilinas, anti-IgE o esteroides sistémicos cuando los pacientes permanecen sintomáticos y con obstrucción bronquial a pesar del tratamiento óptimo con CSI más LABA. A pesar de las guías y el amplio abanico de terapias actuales, casi un 50 % de pacientes asmáticos permanecen con un pobre control de sus síntomas y/o con un riesgo evidente de exacerbaciones futuras, que perjudican evidentemente su calidad de vida y demandan mayores recursos sanitarios⁴.

A la luz de estos hechos es necesario seguir investigando en la búsqueda de nuevos "fármacos controladores". Con este propósito, existe ya un importante número de tratamientos novedosos que están siendo valorados, incluyendo broncodilatadores anticolinérgicos de larga acción (LAMA), inhibidores de la fosfodiesterasa 4, nuevos antileucotrienos (antagonistas de la proteína activadora de la lipoxigenasa 5) y diversos anticuerpos monoclonales (como mepolizumab y lebrikizumab, que actúan contra la IL₅ y la IL₁₃ respectivamente).

Centrándonos en los fármacos anticolinérgicos, durante algunos años se utilizaron en el tratamiento del asma los compuestos de corta duración (bromuro de ipratropio y bromuro de oxitropio), los cuales, aunque demostraron su parcial eficacia en el tratamiento del asma agudizada, se abandonaron después al demostrarse su menor eficacia en comparación con los agonistas β_2 de acción corta para conseguir una broncodilatación aguda y sostenida. De este modo, y asumiendo también que los nuevos antagonistas de los receptores colinérgicos de larga duración (LAMAs) producirían una menor broncodilatación que la inducida por los LABA, los LAMA no fueron suficientemente investigados al principio en el asma como posibles fármacos controladores, a diferencia de lo ocurrido en la EPOC.

Desde hace algunos años se han venido realizando diversas investigaciones clínicas con LAMAs en asma bronquial. Existen ya varios ensayos clínicos de fase II y III con bromuro de tiotropio como medicación añadida a la habitualmente empleada, que han demostrado mejoría en la función pulmonar y reducción del riesgo de exacerbaciones en pacientes asmáticos pobremente controlados a pesar del uso de CSI o de CSI + LABA, y se están estudiando otros LAMAs en este mismo contexto (p.ej.: umeclidinio, etc.)^{5,6,7,8}.

Asma y sistema colinérgico

Los síntomas del asma se atribuyen al estrechamiento de las vías aéreas a consecuencia de la inflamación crónica y de la hiper-reatividad asociada. En este sentido, la contracción del músculo liso bronquial representa el elemento principal de la obstrucción reversible de la vía aérea en el asma. El grado de la contracción o del tono basal del músculo liso bronquial está regulado por el sistema nervioso autónomo, y es la actividad colinérgica la que determina un cierto grado de broncoconstricción. De hecho, se ha demostrado que el tratamiento agudo con anticolinérgicos como la atropina y el ipratropio reduce el tono basal del músculo liso bronquial^{9,10}. Se sabe que los pacientes asmáticos presentan un aumento de dicho tono basal, y existen pruebas que indican que es el resultado del incremento de la actividad basal de los nervios parasimpáticos colinérgicos pulmonares. Se piensa que ese "tono colinérgico" es en parte producido por la actividad nerviosa aferente originada en las vías aéreas, y es posible que los mediadores inflamatorios locales surgidos en las mismas tengan un papel relevante como inductores de esa actividad aferente y de la consecuente respuesta refleja autonómica, condicionando por lo tanto dicho aumento del tono colinérgico. Se han propuesto otros posibles mecanismos para explicar el tono colinérgico aumentado de los pacientes asmáticos, como la expresión anormal de los receptores muscarínicos, el aumento de la liberación de acetilcolina desde las terminaciones nerviosas colinérgicas, etc. También se ha propuesto un papel especial de la acetilcolina en el remodelado del músculo liso de la vía aérea inducido por alérgenos y, por esa misma razón, los fármacos anticolinérgicos podrían ayudar a prevenir dicho remodelado. La actividad colinérgica es capaz de regular

las células inflamatorias y las que controlan la secreción mucosa. En un modelo animal, el tiotropio fue capaz de reducir la hipertrofia de las glándulas mucosas inducida por alérgenos, lo que sugiere que los fármacos anticolinérgicos podrían también reducir la obstrucción de la vía aérea al reducir la secreción mucosa¹¹.

Broncodilatadores anticolinérgicos

Los broncodilatadores anticolinérgicos antagonizan la actividad parasimpática y ejercen su efecto a través de los receptores de acetilcolina en el músculo liso de las vías aéreas. Estos receptores se agrupan en dos familias: nicotínicos y muscarínicos, y los subtipos M_1 , M_2 y M_3 de estos últimos son los implicados en la broncoconstricción (Figura 1). Los receptores M_1 están ampliamente distribuidos en los ganglios parasimpáticos, y regulan la transmisión colinérgica. Los receptores M_2 se encuentran en la membrana pre-sináptica de las uniones neuromusculares del músculo liso de la vía aérea, regulando una retroalimentación negativa para reducir la transmisión de la acetilcolina. Los receptores M_3 en el pulmón se expresan predominantemente en las células del músculo liso bronquial, de las que regulan su contracción, y también en las glándulas submucosas pulmonares, donde regulan la secreción mucosa. Por es-

tas mismas razones sería de gran interés que los fármacos broncodilatadores anti-muscarínicos tuvieran alta afinidad por los receptores M_1 y M_3 y baja afinidad por los M_2 .

En la actualidad existen cinco fármacos broncodilatadores anticolinérgicos disponibles. Ipratropio y oxitropio son antagonistas no selectivos de las tres clases de receptores (M_1 , M_2 y M_3) y de corta acción. Tiotropio, aclidinio y glicopirronio son fármacos de acción prolongada, con mayor afinidad por los receptores M_1 y M_3 . Ya hemos comentado anteriormente que la menor eficacia broncodilatadora de ipratropio y oxitropio frente a los broncodilatadores β_2 adrenérgicos, así como su corto periodo de acción, hacía poco factible su utilización como "controladores". Sin embargo, hay razones de peso para considerar el uso de los anticolinérgicos de larga duración en el tratamiento del asma. Es muy posible que la relajación de músculo liso inducida por los adrenérgicos β_2 y el antagonismo parasimpático para la contracción del músculo provocado por los anticolinérgicos puedan actuar sinérgicamente produciendo una mayor broncodilatación que la esperada de cada uno por separado.

También se ha sugerido que la combinación LAMA/LABA pudiera ofrecer alguna ventaja añadida al mitigar la variabilidad diaria del calibre bronquial, dado que la actividad simpática está elevada durante el día y el sistema parasimpático predomina durante la noche¹². Finalmente, se conoce la existencia de una taquifilaxia frente a los efectos de los agonistas β_2 . En este sentido se ha propuesto que la inter-relación entre las señales de los receptores muscarínicos y las de los receptores β_2 adrenérgicos en las células del músculo liso pudiera interferir con los mecanismos de taquifilaxia, ayudando a mitigarla¹³.

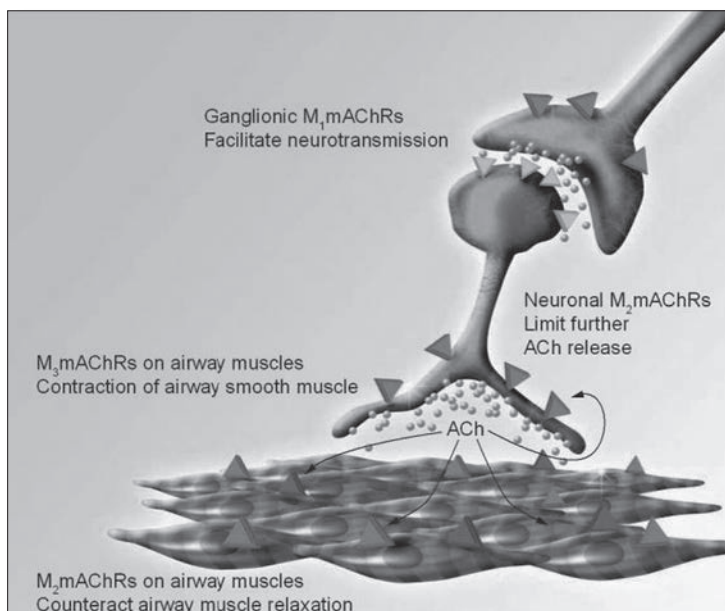


Figura 1. Diferentes subtipos de receptores muscarínicos en las vías aéreas. Ach: acetil-colina; MmAchRs: receptores muscarínicos de Ach.

Pruebas de los broncodilatadores anticolinérgicos en asma

Los broncodilatadores anticolinérgicos de corta duración no se consideran apropiados para el control del asma, salvo en algunos casos para el tratamiento de agudizaciones asmáticas y cuando se produzcan efectos adversos significativos con los agonistas β_2 (taquicardia, arritmias, temblor). Rodrigo y col. demostraron que al añadir altas dosis de ipratropio al salbutamol en las crisis agudas de asma valoradas en Urgencias se conseguía una mejoría más acusada en los valores de PEF y de FEV₁ en comparación con la del salbutamol solo, con una disminución de un 49% del riesgo de ingreso por dichas agudizaciones¹⁴.

El Tiotropio y los demás LAMAs existentes actualmente en el mercado han sido desarrollados y aprobados únicamente para el tratamiento de la EPOC. Por el momento, es el bromuro de tiotropio el fármaco que más ensayos clínicos tiene registrados para el tratamiento del asma, aunque los demás también están iniciando este proceso (p.ej: umeclidinio en monoterapia: NCT01641692; umeclidinio más fuorato de fluticasona: NCT01573624). Refiriéndonos a tiotropio, se han realizado hasta la fecha cinco ensayos clínicos fundamentales, aleatorizados, doble ciego y controlados, con más de 1.800 pacientes asmáticos. Todos ellos han demostrado una mejoría significativa de los valores espirométricos con tiotropio en comparación con los controles. en uno de dichos estudios se demostró además una disminución en la frecuencia de exacerbaciones asmáticas con la utilización de tiotropio.

- En un estudio controlado y cruzado a tres vías durante 14 semanas cada una, Peters y col. demostraron que la adición de 18 μg de tiotropio (Handihaler[®]) en 210 pacientes asmáticos insuficientemente controlados con dosis bajas de CSI (80 μg de beclometasona bid) produjo un efecto superior sobre la función pulmonar al conseguido por doblar las dosis de CSI y un efecto similar al de añadir salmeterol.
- Kerstjens y col. demostraron en un ensayo clínico cruzado de 8 semanas que el tratamiento diario con tiotropio 5 μg ó 10 μg (Respimat[®]) mejoraba la función pulmonar comparando con placebo en 107

enfermos asmáticos pobremente controlados que recibían LABA + CSI¹⁵.

- Bateman y col. demostraron en un estudio de 16 semanas que el tratamiento diario con 5 μg de tiotropio (Respimat[®]) fue superior al placebo y no inferior a salmeterol (50 μg bid) en la mejoría de la función pulmonar, Su estudio incluía enfermos asmáticos pobremente controlados con CSI, que además eran homocigotos arginina/arginina en el grupo amino-16 del receptor β adrenérgico (β_{16} -Arg/Arg). En este sentido, se trataba de valorar el efecto de los LAMA en este tipo de pacientes, en los que los LABA pudieran ser menos eficaces por su especial polimorfismo β^2 .
- Kerstjens y col. demostraron en un primer ensayo de fase III de larga duración (48 semanas), sobre 912 asmáticos pobremente controlados a pesar del tratamiento con LABA más dosis altas de CSI (≥ 800 μg de budesonida o equivalente), que la adición de tiotropio (5 μg o.d. mediante Respimat[®]) reducía el riesgo de exacerbación asmática intensa comparando con placebo, apreciándose además pequeñas mejorías significativas en la función pulmonar. Sin embargo, y curiosamente, los cambios relativos a los síntomas fueron pequeños e inconsistentes (ACQ-7 y AQLQ). No hubo efectos adversos apreciables en el grupo de intervención, salvo una mayor incidencia de rinitis alérgica. Más recientemente, los mismos autores replicaron el mismo estudio de fase III en 2.103 pacientes asmáticos con pobre control de su enfermedad, añadiendo tiotropio (2,5 ó 5 μg od mediante Respimat[®]) a dosis medias de CSI (400-800 μg de budesonida o equivalentes), y en comparación con placebo, y la inclusión de rama de salmeterol como comparador (50 μg bid). Se observó nuevamente una mejoría significativa en la función pulmonar por el tiotropio versus placebo y semejante a la obtenida con salmeterol. En este caso, los valores de ACQ-7 si fueron mejores en las tres ramas de intervención en comparación con placebo^{15,16}.

Recientemente Rodrigo y Castro han realizado una revisión sistemática para clarificar el papel de tiotropio en el tratamiento de pacientes sintomáticos con asma de diferentes niveles de gravedad y en distintos protocolos, encontran-

do 13 ensayos clínicos controlados y aleatorizados con un total de 4.966 enfermos¹⁷. La graduación de gravedad se efectuó siguiendo los criterios de GINA. Se agruparon los pacientes según el tratamiento de comparación: 1/ Tiotropio (od) añadido a corticoide inhalado (CSI) versus CSI sólo en pacientes con asma leve a moderada (tabla 1). 2/ Tiotropio (od) añadido a corticoide inhalado versus LABA + CSI (bid) en asmáticos moderados (tabla 2). 3/Tiotropio (od) añadido a LABA + CSI versus LABA + CSI en asmáticos graves (tabla 3).

1. En relación con el primer protocolo, la adición de tiotropio a CSI se asoció a una mejoría significativa en los valores del PEF matutino y vespertino (cambios de 22 a 24 l/m) en comparación con la monoterapia de CSI. Asimismo se demostró una mejoría significativa del FEV₁ "pico" de 150 ml y del FEV₁ "valle" de 140 ml en relación con CSI sólo y un descenso del número de exacerbaciones con al menos un episodio de exacerbación asmática (10'5 % versus 13'3 %, con un NNT de 36). Finalmente no hubo diferencias en efectos adversos.

Outcome	n	Estimate	Effect (95% CI)	I ² % (p)
FEV ₁ peak (change from baseline, L)	2,597	MD	0.15 (0.11 to 0.18)	40 (0.00001)
FEV ₁ trough (change from baseline, L)	2,589	MD	0.14 (0.11 to 0.16)	0 (0.00001)
Rescue medication use (puffs/day)	2,953	MD	-0.02 (-0.12 to 0.08)	0 (0.65)
Asthma symptom-free days per week (Change from baseline)	1,430	MD	0.02 (0.01 to -0.04)	0 (0.20)
AQLQ (Change from baseline)	1,656	MD	0.07 (0.01 to 0.13)	0 (0.03)
ACQ-7 (Change from baseline)	2,633	MD	-0.14 (-0.19 to -0.09)	22 (0.00001)
ACQ-7 (Responder rate)	1,783	RR NNTB	1.09 (1.02 to 1.17) 16 (9 to 58)	0 (0.02)
Number of patients with at least one episode of asthma exacerbation	2,466	RR NNTB	0.74 (0.57 to 0.95) 36 (19 to 276)	0 (0.02)
Total withdrawals	2,933	RR	0.97 (0.69 to 1.37)	0 (0.88)
Withdrawals due to AE	2,752	RR	0.58 (0.33 to 1.03)	27 (0.09)
Any AE	2,674	RR	0.90 (0.75 to 1.07)	0 (0.22)
Serious AE	3,093	RR	0.80 (0.49 to 1.30)	24 (0.37)

* ACQ = Asthma Control Questionnaire; AE = adverse events; AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire; CI = confidence interval; FEV₁ = forced volume in the first second; I² = I square; MD = mean difference; NNTB = number needed to treat for benefit; RR = Relative risk.

Tabla I: Tiotropio añadido a CSI en asma leve / moderado.

Outcome	n	Estimate	Effect (95% CI)	I ² % (p)
FEV ₁ peak (change from baseline, L)	1,640	MD	0.02 (-0.01 to 0.05)	76 (0.21)
FEV ₁ trough (change from baseline, L)	1,253	MD	0.02 (-0.02 to 0.06)	0 (0.31)
Rescue medication use (puffs/day)	1,633	MD	0.20 (0.04 to 0.37)	21 (0.01)
Asthma symptom-free days per week (Change from baseline)	1,284	MD	-0.05 (0.05 to -0.15)	73 (0.30)
AQLQ (Change from baseline)	1,718	MD	-0.12 (-0.06 to -0.18)	0 (0.0001)
ACQ (Change from baseline)	1,456	MD	0.00 (-0.07 to 0.07)	73 (0.98)
ACQ-7 (Responder rate)	1,048	RR	0.97 (0.98 to 1.06)	0 (0.45)
Number of patients with at least one episode of asthma exacerbation	1,320	RR	1.23 (0.83 to 1.83)	32 (0.30)
Total withdrawals	1,710	RR	0.88 (0.42 to 1.83)	63 (0.73)
Withdrawals due to AE	1,058	RR	1.32 (0.27 to 6.44)	49 (0.73)
Any AE	1,321	RR	1.02 (0.82 to 1.28)	0 (0.84)
Serious AE	1,740	RR	0.75 (0.39 to 1.44)	17 (0.39)

* ACQ = Asthma Control Questionnaire; AE = adverse events; AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire; CI = confidence interval; FEV₁ = forced volume in the first second; I² = I square; MD = mean difference; NNTB = number needed to treat for benefit; RR = Relative risk.

Tabla II: Tiotropio + CSI vs LABAs + CSI en asma moderado

2. Cuatro estudios compararon la adición de tiotropio a CSI con tratamiento de LABA + CSI en asmáticos moderados. El Tiotropio mejoró significativamente más los valores del PEF matutino que el LABA, pero en cuantía pequeña (6 l/m). No hubo diferencias en el FEV₁ (pico ó valle). El tratamiento con LABA + CSI redujo de manera significativa el uso de medicación de rescate mejorando el AQLQ, sin diferencias en los efectos adversos.

3. Finalmente, tres estudios compararon la "triple terapia" (LAMA + LABA + CSI) versus LABA + CSI a altas dosis en asmáticos graves sintomáticos. El Tiotropio se asoció significativamente a mejoras en el PEF matutino y vespertino (16 l/m y 20 l/m, respectivamente). Además incrementó de manera significativa el FEV₁ pico y valle en comparación con el LABA + CSI (120 ml y 80 ml, respectivamente) y demostró un descenso significativo en el número de pacientes que experimentaron al menos una exacerbación asmática (18,2 % vs 24 %, con un NNT de 17).

Outcome	n	Estimate	Effect (95% CI)	I ² % (p)
FEV ₁ peak (change from baseline, L)	1,169	MD	0.12 (0.09 to 0.16)	26 (0.00001)
FEV ₁ trough (change from baseline, L)	1,119	MD	0.08 (0.04 to 0.11)	20 (0.00001)
Rescue medication use (puffs/day)	912	MD	-0.16 (-0.44 to 0.13)	0 (0.28)
AQLQ (change from baseline)	1,169	MD	0.12 (0.05 to 0.18)	26 (0.003)
ACQ (Change from baseline)	912	MD	-0.20 (-0.25 to -0.09)	73 (0.98)
ACQ-7 (Responder rate)	907	RR NNTB	1.29 (1.13 to 1.46) 8 (5 to 15)	0 (0.0001)
Number of patients with at least one episode of asthma exacerbation	1,119	RR NNTB	0.70 (0.53 to 0.94) 17 (9 to 99)	0 (0.02)
Total withdrawals	1,119	RR	0.96 (0.64 to 1.44)	22 (0.85)
Withdrawals due worsening asthma	1,119	RR	0.55 (0.18 to 1.66)	0 (0.29)
Any AE	1,119	RR	0.77 (0.59 to 1.01)	15 (0.06)
Serious AE	1,119	RR	0.71 (0.32 to 1.55)	55 (0.39)

* ACQ = Asthma Control Questionnaire; AE = adverse events; AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire; CI = confidence interval; FEV₁ = forced volume in the first second; I² = I square; MD = mean difference; NNTB = number needed to treat for benefit; RR = Relative risk.

Tabla III: Tiotropio añadido a LABAs + CSI vs CSI + LABAs en asma severo

Los autores concluyeron que el tiotropio es semejante al salmeterol y superior al placebo en pacientes con asma moderada o grave no adecuadamente controlados con CSI a dosis bajas o moderadas o con dosis altas de CSI + LABA. Los mayores beneficios se encontraron en la función pulmonar y en una reducción de las exacerbaciones en los asmáticos graves.

Papel actual de los LAMA en el asma

Por lo tanto, puede decirse que la adición de los broncodilatadores anticolinérgicos de larga duración a los CSI y LABA es una opción beneficiosa para aquellos pacientes asmáticos con pobre control de su enfermedad, y una alternativa real frente a doblar las dosis de CSI. En cuanto a si los LAMA pudieran ser una alternativa a los LABA, los trabajos recientes de Kerstjens y col. así parecen apoyarlo, al menos en aquellos casos de intolerancia, etc.

Existen pocos estudios sobre la utilización de los LAMA en el asma a largo plazo "en la vida real". En un estudio retrospectivo en el Reino Unido, el uso de tiotropio fuera de indicación en pacientes asmáticos moderados se asoció a una reducción del número de exacerbaciones y del riesgo de exacerbación grave¹⁸.

Existen algunas posibles razones para sugerir grupos de pacientes asmáticos en los cuales los LAMA podrían ser más beneficiosos. Así, se han realizado algunos estudios que parecen demostrar mejores respuestas en los enfermos de mayor edad¹⁹, en los que el grado de respuesta a los agonistas β_2 parece estar disminuida, o en aquellos con asma "no alérgica". También se ha sugerido su posible beneficio en aquellos enfermos intolerantes a los LABA o con asma nocturna. Por último, se sabe que los pacientes asmáticos con un perfil no-eosinofílico en esputo o una inflamación predominantemente neutrofílica no responden tan adecuadamente a los CSI como los que presentan una inflamación eosinofílica. Estos serían unos buenos candidatos para añadirles fármacos como los LAMA, tal como ocurre en otros grupos de enfermos con "resistencia a esteroides" (p.ej: los fumadores).

Conclusiones

- Parece existir un papel beneficioso para los fármacos broncodilatadores anticolinérgicos en pacientes con asma persistente moderada o grave, que están insuficientemente controlados a pesar de la utilización de CSI o de CSI+LABA.
- Queda por determinar si los cambios espirométricos detectados tendrán repercusión en la mejoría sintomática a largo plazo.
- Otra cuestión a explorar en el futuro es si existen genotipos, caracterizaciones fisio-patológicas o marcadores de inflamación que puedan ser útiles para identificar a aquellos pacientes que se benefician en mayor grado de la adición de LAMA al tratamiento actualmente preconizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2014 http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report.pdf
2. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 59-99
3. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>
4. Sims EJ, Price D, Haughney J, Ryan D, Thomas M. Current control and future risk in asthma management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 217-225.
5. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 315-322
6. Kerstjens HAM, 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; 128:308-314.
7. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M et al. tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198-1207.
8. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Amekedes BT et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1715-1726.
9. Douglas NJ, Sudlow MF, Flenley DC. Effect of an inhaled atropinelike agent on normal airway function. *J Appl Physiol* 1979; 46: 256-262.
10. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999; 107: 363-370.
11. Bateman ED, Rennard S, Barnes PJ, Diczpinigaitis PV, Gosens R, Gross NJ et al. Alternative mechanisms for tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 533-542.
12. Morrison JF, Pearson SB. The parasympathetic nervous system and the diurnal variation of lung mechanics in asthma. *Respir Med* 1991; 85: 285-289.

13. Casarosa P, Pieper MP, Gantner F. Cross-talk between the human muscarinic M3 and β 2 receptors: evidence for heterologous desensitization. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181 (abs A6373).
14. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1862-1868.
15. Kerstjens HAM, Bleecker E, Meltzer E, Casale T, Pizzichini E, Schmidt O et al. Tiotropium as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with symptomatic asthma: lung function and safety. *Eur Respir J* 2013; 42(Suppl 57): 980s (abs 4629).
16. Kerstjens HAM, Bleecker E, Meltzer E, Casale T, Pizzichini E, Schmidt O et al. Tiotropium as add-on to inhaled corticosteroids significantly improves asthma control as reflected by the ACQ responder rate. *Eur Respir J* 2013; 42(Suppl 57): 876s (abs 4130).
17. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. What is the role of tiotropium in asthma? A systematic review with met-analysis. *Chest* 2014; doi:10.1378/chest.14-1698
18. Price DB, Kaplan A, Jones R, Freeman D, Burden A, Gould SE et al. Real-life prescribing and outcomes of long-acting anticholinergic therapy in adult asthma
19. Ullah MI, Newman GB, Saunders KB. Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. *Thorax* 1981; 36: 523-529.

