

# Formoterol: $\beta_2$ -agonista de acción rápida y prolongada

Dr José M<sup>a</sup> Negro Alvarez

Servicio de Alergología. H.U. "Virgen de la Arrixaca"

Profesor Asociado de Alergología. Universidad de Murcia

Murcia (España)

Dr Negro Alvarez  
Enero 2006

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

Relación de estudios y argumentos que avalan la rapidez de acción y larga duración de formoterol.

## Sumario

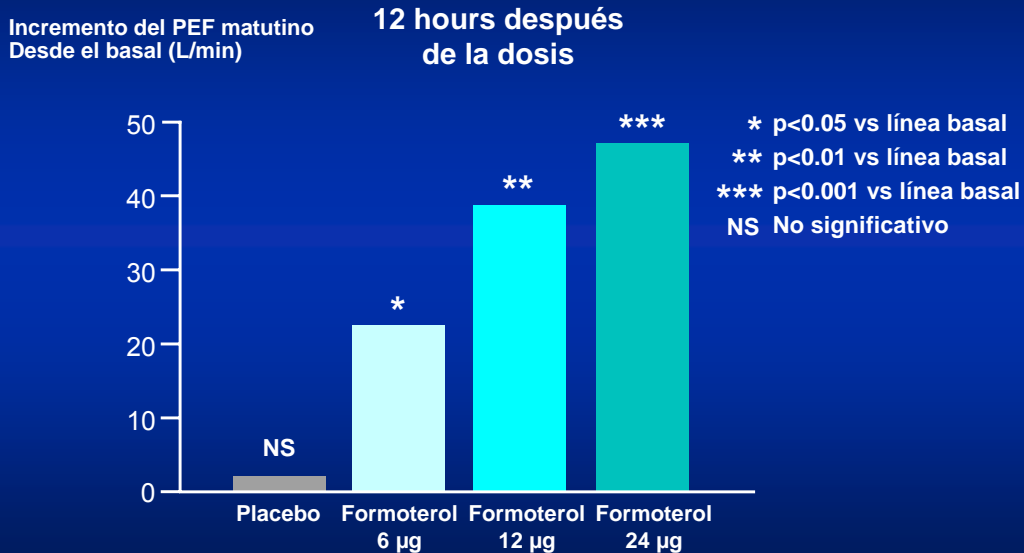
- Formoterol muestra unos claros efectos dosis/dependientes, haciendo posible el ajuste de dosis.
- El inicio de acción de su efecto broncodilatador es tan rápido como el del salbutamol, pero con una duración de su efecto como la del salmeterol.
- Formoterol mejora el control del asma cuando se utiliza junto con GCS inhalados y como rescate.

Dr Negro Alvarez  
Enero 2006

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

El amplio margen de seguridad que posee el formoterol hace que podamos ajustar la dosis a la que el paciente necesite, y utilizarlo bien como terapia de mantenimiento junto a corticoides, bien como terapia a rescate por sí mismo, debido esto último a su rapidez en el inicio de acción.

## Incremento dosis/dependiente de la función pulmonar con formoterol



Dr Negro Alvarez  
Enero 2006

www.alergomurcia.com

Kemp JP, et al (1997)

- En este estudio de 1 semana, 165 pacientes asmáticos ( $FEV_1$  66% del normal pronosticado) se randomizaron a uno de los 4 grupos que recibieron formoterol, 6, 12 o 24 µg (equivalente a dosis liberadas de 4.5, 9 o 18 µg) 2 veces al día o placebo. El PEF fue monitorizado durante una semana de pretratamiento y durante una semana de tratamiento.

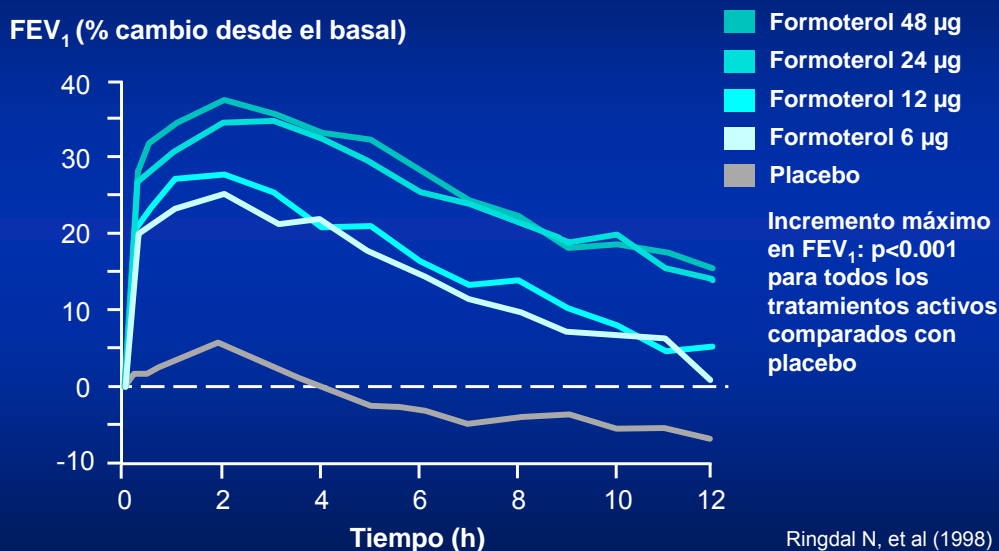
- Aumentar la dosis de formoterol incremento significativamente el PEF matutino desde la línea basal, indicando una mejora de la función pulmonar..

- Todas las dosis de formoterol proporcionaron mayores incrementos de la función pulmonar comparado con placebo.

**[AZ: estos datos no se aportan en la cita del abstract]**

Kemp JP, et al. J Allergy Clin Immunol 1997;99(Suppl.2):S329[Abstract 1343]

## El efecto rápido y sostenido de formoterol sobre la función pulmonar muestra una dosis-dependencia.



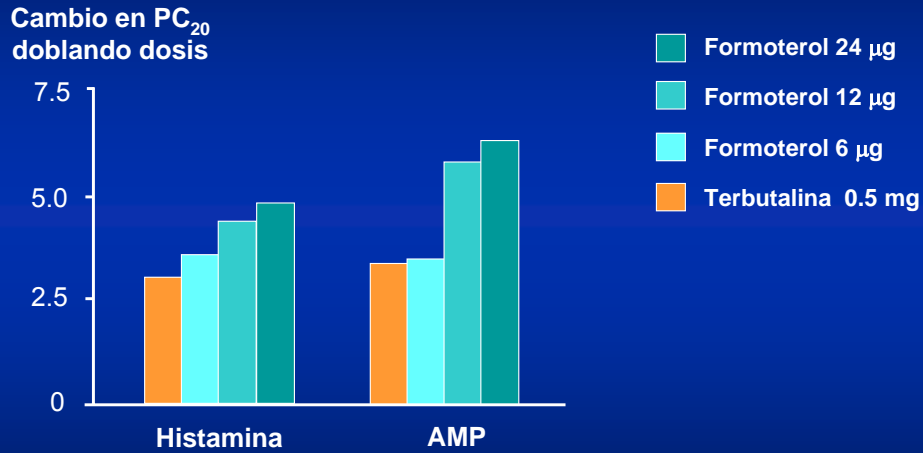
Dr Negro Alvarez  
Enero 2006

www.alergomurcia.com

- En este estudio, 35 pacientes sintomáticos con asma (FEV<sub>1</sub> 57% del pronosticado) inhalaban dosis únicas de placebo o formoterol 6, 12, 24 o 48 µg (equivalentes a dosis liberadas de 4.5, 9, 18 y 36 µg) en 5 días de estudio separados.
- El uso de toda la medicación fue discontinuo, 8–48 horas antes del comienzo de cada estudio.
- Incrementar la dosis de formoterol incrementa el FEV<sub>1</sub> de forma dosis/dependiente.
- Todas las dosis de formoterol dieron como resultado un incremento máximo en el FEV<sub>1</sub> 2–3 horas después de la inhalación (p<0.001).

Ringdal N, et al. Respir Med 1998;92:1017–1021

## Formoterol tiene un efecto broncoprotector frente a los cambios de las vías aéreas dosis/dependiente



AMP=adenosin 5'-monofosfato

Ketchell RI, et al (2002)

PC<sub>20</sub>=concentración de histamina que provoca una caída del 20% en el FEV<sub>1</sub>

Dr Negro Alvarez

www.alergomurcia.com

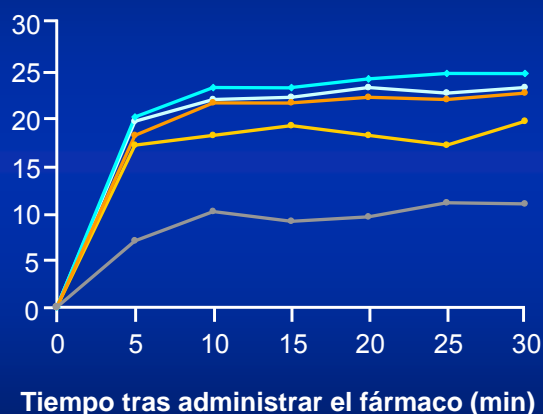
Enero 2006

- Veinticinco pacientes con asma leve (FEV<sub>1</sub> >70% del pronosticado) participaron en este estudio randomizado, cruzado, doble ciego y controlado con placebo. Realizaron medidas específicas de sensibilidad a histamina y AMP. Se cree que el AMP estimula el mastocito, mientras que la histamina es un espasmógeno que actúa directamente sobre la musculatura lisa de las vías aéreas.
- El estudio constó de un total de 10 visitas, cada una separada por 3–7 días, durante las cuales el paciente recibió terbutalina 0.5 mg, formoterol 6, 12 o 24 µg (dosis equivalentes de 4.5, 9 y 18 µg) o placebo. Treinta minutos después de inhalar uno de los fármacos del estudio, los pacientes inhalaban 5 inhalaciones del doble de la concentración de histamina (0.0625–32 mg/mL) o AMP (0.39–800 mg/mL) en intervalos de 3 minutos y se recogió el valor más alto del FEV<sub>1</sub> después de cada uno. Los valores de PC<sub>20</sub> (definidos como la concentración de espasmógeno que provoca una caída del 20% del FEV<sub>1</sub>) fueron calculados por el logaritmo de la curva dosis/respuesta.
- Formoterol provocó una respuesta dosis/dependiente broncoprotectiva frente a histamina y AMP, como se demostró por el aumento en los valores de PC<sub>20</sub>. Dosis de formoterol de 12 y 24 µg se tradujeron en un mayor y significativo aumento del efecto broncoprotector frente al AMP que frente a la histamina (p<0.01).
- Así, formoterol provoca una reducción dosis/dependiente de la reactividad de la vía aérea a estímulos directos e indirectos. Esto significa que el formoterol puede ser beneficioso para proteger frente a alérgenos o asma inducida por ejercicio.

•Ketchell RI, et al. Eur Respir J 2002;19:611–616

## Formoterol tiene un rápido inicio de acción, similar a salbutamol

FEV<sub>1</sub> medio (% de cambio del basal)



■ Formoterol 9 µg  
■ Formoterol 4.5 µg  
■ Salbutamol 200 µg  
■ Salbutamol 100 µg  
■ Placebo

FEV<sub>1</sub> a los 3 minutos de inhalar: p<0.001 para todos los tratamientos activos comparados con placebo

Seberová E, Andersson A (2000)

Dr Negro Alvarez  
Enero 2006

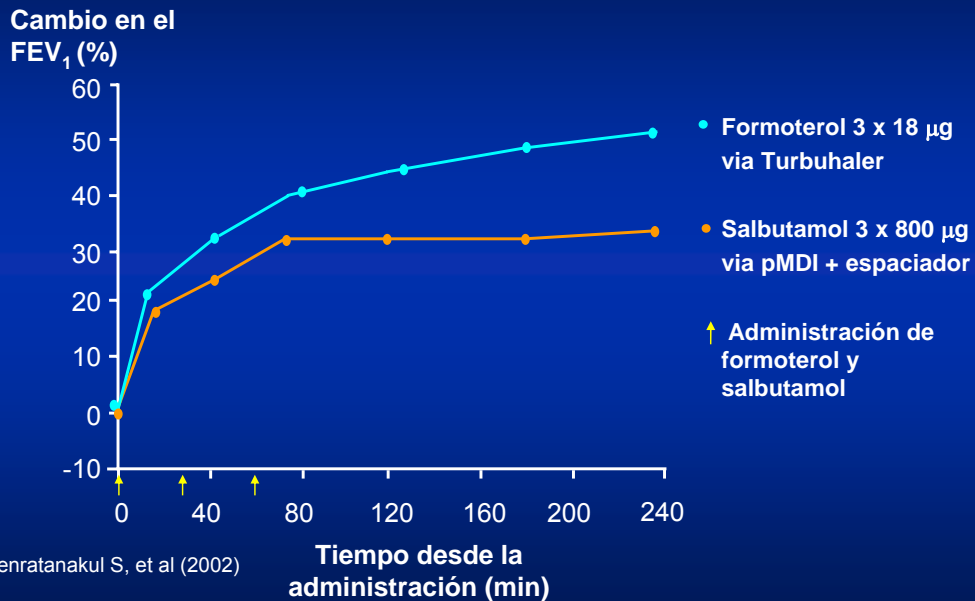
[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

- Treinta y seis pacientes adultos con asma leve a moderada (FEV<sub>1</sub> 74% del pronosticado) fueron involucrados en este estudio randomizado, doble ciego, cruzado. Durante 5 días separados se comparó el inicio de acción tras una única inhalación de formoterol (4.5 o 9 µg), salbutamol (100 o 200 µg) o placebo. Las medidas de FEV<sub>1</sub> fueron tomadas antes de la inhalación del fármaco en estudio y 30 minutos después.
- Formoterol y salbutamol incrementaron significativamente el FEV<sub>1</sub> 3 minutos después de la inhalación comparado con placebo (p<0.001 para todos los tratamientos activos).
- No fueron observadas diferencias significativas entre formoterol y salbutamol, lo que indica que ambos fármacos tienen el mismo efecto broncodilatador y que la rapidez en el inicio de acción es similar a la de salbutamol.

**[AZ: el primer dato de la gráfica es a los 5 minutos. La principal variable de eficacia fue el FEV<sub>1</sub> a los 3 minutos y el inicio del efecto de formoterol y salbutamol fue significativo en este punto.]**

Seberová E & Andersson A. Respir Med 2000;94:607–611

## Formoterol es un broncodilatador eficaz como medicación de rescate en la obstrucción aguda severa de la vía aérea



Charoenratanakul S, et al (2002)

Dr Negro Alvarez

Enero 2006

Tiempo desde la administración (min)

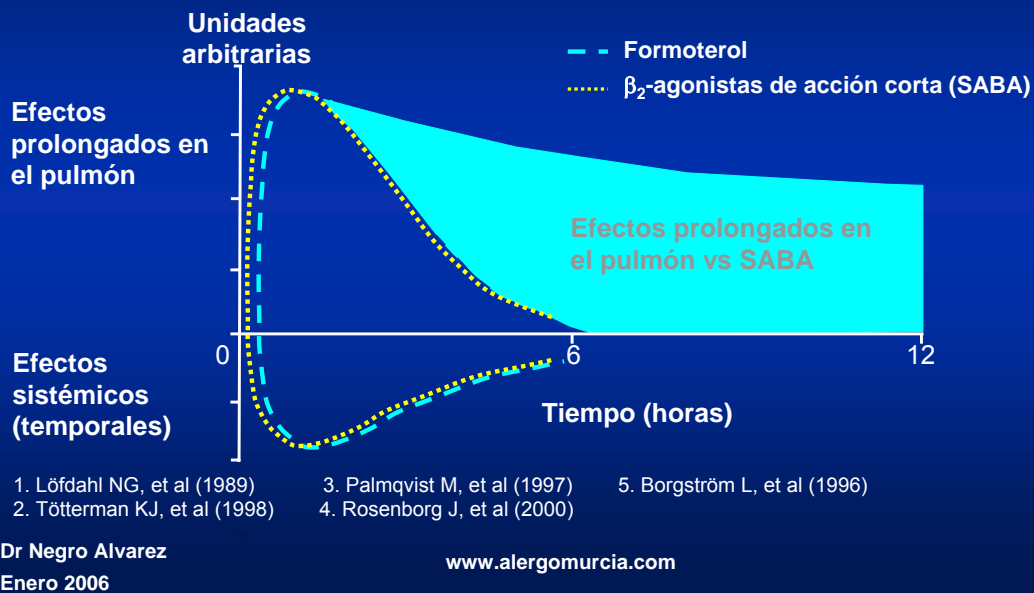
www.alergomurcia.com

- (88 pacientes que entraron en un servicio de urgencias con asma agudo severo ( $FEV_1$  44% del pronosticado) fueron introducidos en este estudio randomizado, doble ciego, de grupos paralelos.
- Los pacientes recibieron 3 inhalaciones de formoterol o salbutamol (0, 30 y 60 minutos), resultando al final una dosis acumulada de 54 µg de formoterol o 2400 µg de salbutamol. 60 mg de prednisona oral se administraron 80 minutos después de la primera inhalación del fármaco en estudio. El  $FEV_1$  se monitorizó durante 4 horas.
- El incremento del  $FEV_1$  desde el basal a los 75 minutos (principal variable de eficacia) no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento ( $p=0.18$ ), lo que indica que el formoterol es tan rápido de acción como salbutamol aliviando la broncoconstricción aguda.

Charoenratanakul S, et al. Eur Respir J 2002;20(Suppl.38):52s [Abstract P436]

## Formoterol minimiza la carga sistémica

### Esquema de resultados clínicos



• Aunque el efecto del formoterol en las vías aéreas es sostenido al menos durante 12 horas, la duración de los efectos sistémicos es aproximadamente igual a la de los broncodilatadores de acción corta, unas 6 horas.

• Además, formoterol proporciona una larga duración del efecto broncodilatador en la vía aérea, minimizando los efectos sistémicos, gracias a que la duración de estos es muy corta.

Löfdahl NG, et al. Allergy 1989;44:264–71

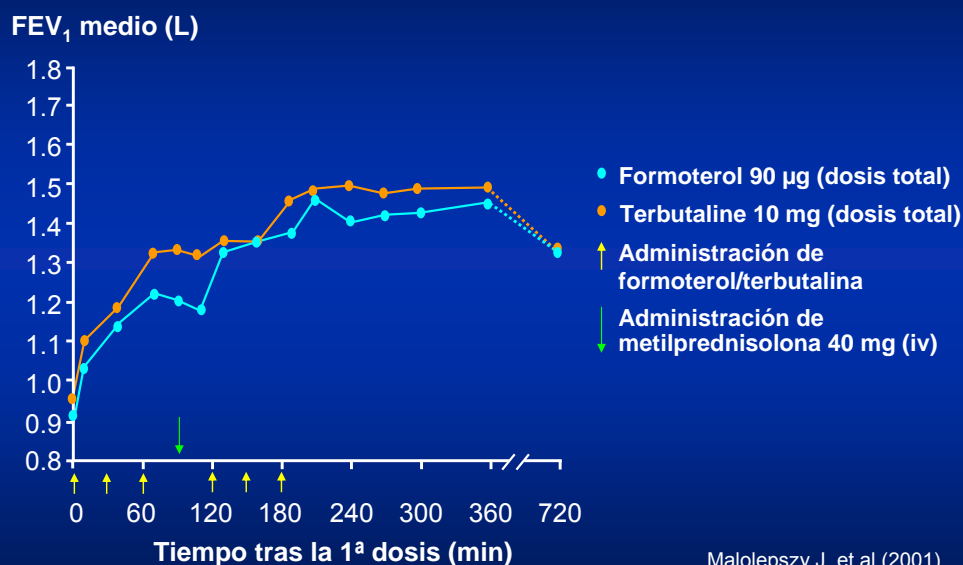
Palmqvist M, et al. Eur Respir J 1997;10:2484–2489

Borgström L, et al. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1636–1640

Tötterman KJ, et al. Eur Respir J 1998;12:573–579

Rosenborg J, et al. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:363–370

## Formoterol alivia la obstrucción aguda severa de las vías aéreas tan eficazmente como terbutalina



Malolepszy J, et al (2001)

Dr Negro Alvarez  
Enero 2006

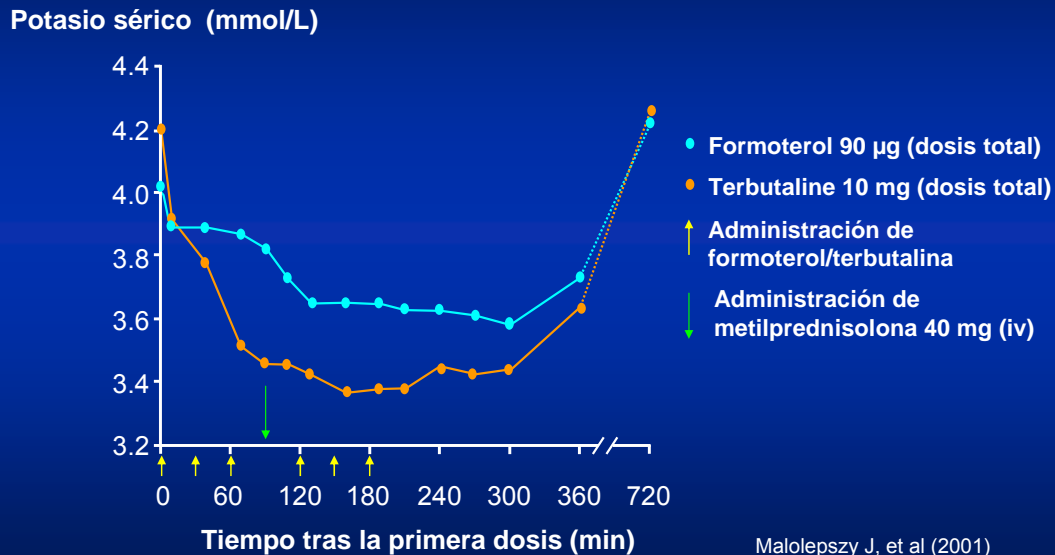
[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

- En este estudio randomizado, doble ciego, cruzado y de grupos paralelos, se involucraron 48 adultos con asma o EPOC que entraron en un servicio de urgencias con obstrucción aguda severa de las vías aéreas (FEV<sub>1</sub> medio 33% del pronosticado).
- Los pacientes se randomizaron para recibir 20 inhalaciones bien de formoterol o terbutalina en un periodo de tres horas (a los 0, 30, 60, 120, 150 y 180 minutos) comenzando una hora después de la entrada en el hospital. (La dosis final acumulada fue de 90 µg y 10 mg, respectivamente. Cada paciente recibió también 40 µg iv de metilprednisolona 90 minutos después de la 1ª inhalación del fármaco en estudio..)
- La mejora en la función pulmonar fue evidente en ambos grupos a los 30 minutos, y se mantuvo durante el estudio si diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos.
- Esto demuestra que el formoterol tiene un inicio de acción y una eficacia comparable a la terbutalina en broncoconstricción aguda.
- Ninguno de los pacientes fue excluido del estudio por falta de eficacia.

Malolepszy J, et al. Eur Respir J 2001;18:928–934

Malolepszy J, et al. Eur Respir J 1998;12(Suppl. 28):S323

## Formoterol produce menores efectos sistémicos que terbutalina en pacientes con obstrucción aguda severa de las vías aéreas



Malolepszy J, et al (2001)

Dr Negro Alvarez  
Enero 2006

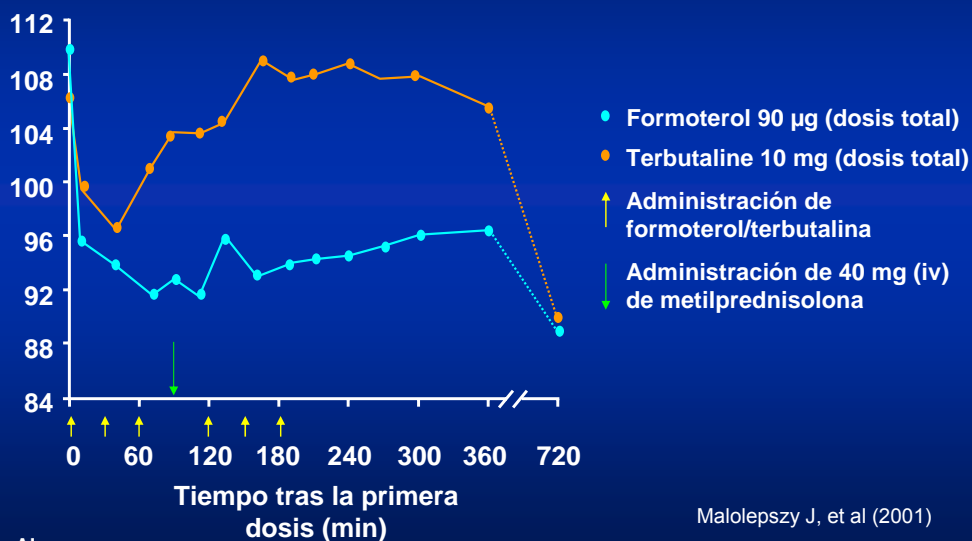
[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

- La seguridad de formoterol a altas dosis fue comparada con la de terbutalina en 48 pacientes con broncoconstricción aguda que entraron en un servicio de urgencias (FEV<sub>1</sub> medio 33% del pronosticado).
- Los pacientes se randomizaron para recibir 20 inhalaciones de formoterol o terbutalina en 6 tomas durante un periodo de 3 horas. (las dosis acumuladas finales fueron de 90 µg y 10 mg, respectivamente). Cada paciente recibió 40 µg iv de metilprednisolona 90 minutos después de la primera inhalación del fármaco en estudio.
- El potasio sérico medio fue de 4.11 mmol/L (el basal). A las 12 horas del estudio, los niveles de potasio sérico habían descendido en ambos grupos (12-horas de media: 3.76 y 3.89 mmol/L para terbutalina y formoterol respectivamente,  $p < 0.05$ ). Un número similar de pacientes en ambos grupos tuvieron unos niveles de potasio sérico que descendieron por debajo de los límites más bajos de referencia ( $n=19$  y  $n=17$  para terbutalina y formoterol, respectivamente). Esto demuestra que 90 µg de formoterol se toleran tan bien como 10 mg de terbutalina en pacientes con broncoconstricción aguda.

Malolepszy J, et al. Eur Respir J 2001;18:928–934

## Formoterol produce menos efectos sistémicos que terbutalina en pacientes con obstrucción aguda severa de las vías aéreas

Pulso (ppm)



Malolepszy J, et al (2001)

Dr Negro Alvarez

www.alergomurcia.com

Enero 2006

- La tasa media de pulso a las 12 horas del estudio fue significativamente más elevada en el grupo de terbutalina que en el de formoterol (101.7 y 93.5 ppm, respectivamente;  $p < 0.01$ ).
- En el grupo de formoterol, la tasa media no se incrementó por encima de 100 ppm después de la primera dosis.
- Esto es una evidencia más de que 90 µg de formoterol son tan bien tolerados como 10 mg de terbutalina en pacientes con broncoconstricción severa.

Malolepszy J, et al. Eur Respir J 2001;18:928–934

## Formoterol tiene unas propiedades farmacológicas únicas comparado con otros $\beta_2$ -agonistas de larga duración

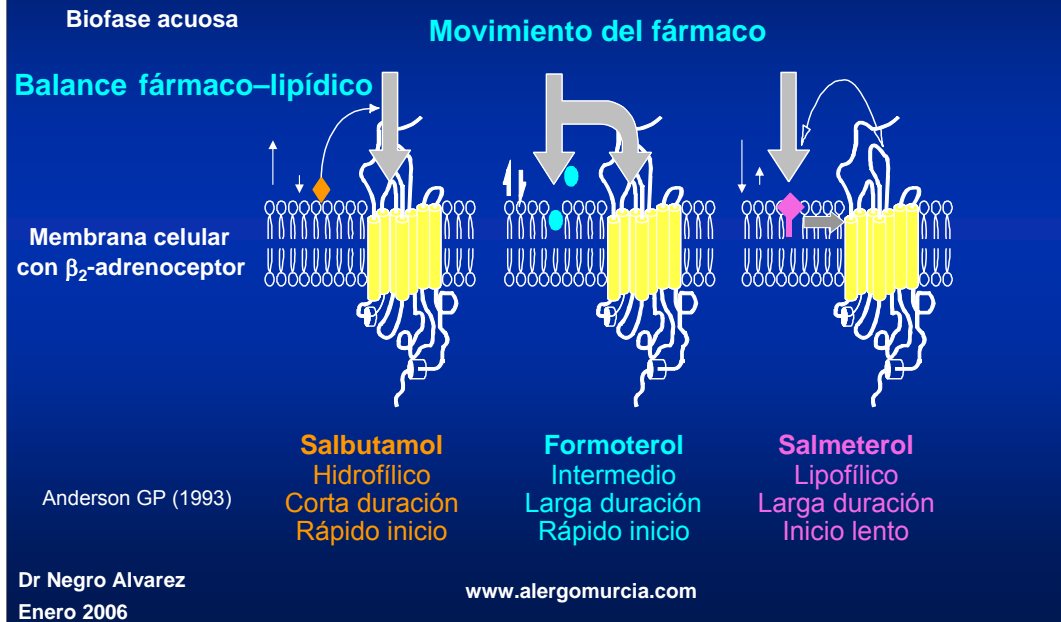
Formoterol	Salmeterol
Larga duración (>12 horas)	Larga duración (>12 horas)
Rápido inicio de acción	Inicio de acción tardío
Agonista total	Agonista parcial
Dosis-respuesta lineal	No dosis-respuesta lineal

Dr Negro Alvarez  
Enero 2006

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

- Formoterol combina los beneficios de una larga duración con un rápido inicio de acción. Por el contrario, salmeterol tiene un inicio de acción más tardío, con la misma duración de acción.
- Formoterol es un agonista total, y debido a esto tiene mayor potencia de acción que salmeterol (agonista parcial).
- A diferencia del salmeterol, los efectos del formoterol son dosis-dependientes. Así, incrementando la dosis, podemos conseguir mayores efectos.
- Estas propiedades hacen que formoterol sea más versátil que salmeterol para el tratamiento del asma.

## La teoría de difusión microcinética explica el rápido inicio de acción y la larga duración observada en salmeterol

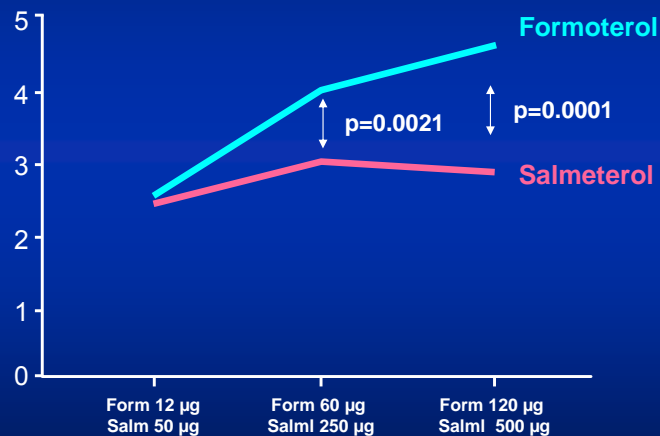


- Las diferencias en el inicio de acción y la duración de esta entre salbutamol formoterol y salmeterol están relacionadas con la lipofilicidad y la difusión microcinética de los  $\beta_2$ -agonistas y  $\beta_2$ -adrenoreceptores.
- Un fármaco hidrofílico, como el salbutamol, tendrá un balance hacia la biofase acuosa. Como consecuencia de esto, se alcanza el receptor rápidamente, pero también es expulsado rápidamente, lo que explica las características del salbutamol, de rápida pero corta acción.
- Formoterol, sin embargo, es moderadamente lipofílico. En consecuencia, en la fase acuosa, alcanza rápidamente el  $\beta_2$ -adrenorreceptor. Una parte del formoterol interacciona con la parte lipídica de la membrana y es liberada intermitentemente para reactivar el  $\beta_2$ -adrenorreceptor dando como resultado una larga duración de acción si lo comparamos con salbutamol.
- Salmeterol es altamente lipofílico, y tiene una fuerte atracción por la membrana lipídica. En consecuencia, gran parte de la sustancia va a la membrana lipídica, y poca parte está disponible para activar el  $\beta_2$ -adrenoceptor, lo que se resume en un inicio de acción lento. Sin embargo, se activan una cantidad suficiente de  $\beta_2$ -adrenorreceptores para dar una broncodilatación prolongada..

Anderson GP. Life Sci 1993;52:2145–2160

## Formoterol proporciona unos mayores incrementos dosis-dependientes en la broncoprotección que salmeterol

Dosis dobles de metacolina ( $PD_{20}$ )



$PD_{20}$  = Concentración de metacolina que provoca una caída de  $\geq 20\%$  en el  $FEV_1$

Dr Negro Alvarez

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

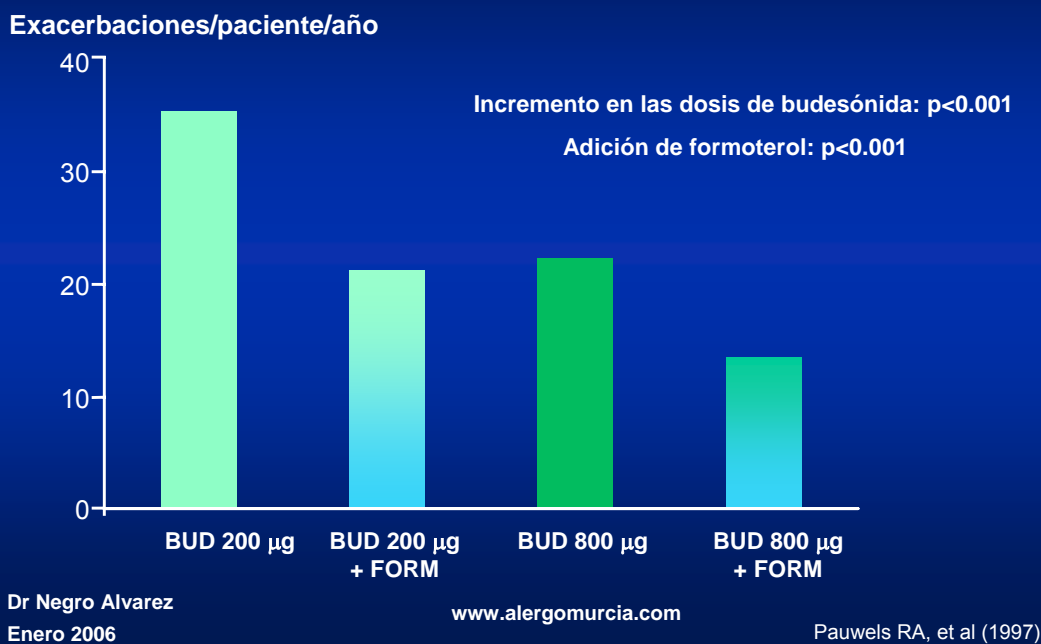
Enero 2006

Palmqvist M, et al (1999)

- Pacientes adultos con asma ( $FEV_1$  medio 91% del pronosticado) que recibían una dosis constante de corticoides (200–1600  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) fueron randomizados para recibir dosis acumulativas de formoterol (dosis final 120  $\mu\text{g}$ ) o salmeterol (dosis final 500  $\mu\text{g}$ ) o placebo en este estudio sobre ciego, cruzado y randomizado.
- Una prueba de provocación metacolina se puso en marcha a los 60 minutos después de que los pacientes inhalaran la dosis de fármaco. La concentración de metacolina se dobló en intervalos de 5 minutos, hasta que se registró una caída en el  $FEV_1 \geq 20\%$ . Se evaluó el efecto broncoprotector de dosis crecientes de formoterol y salmeterol mediante esta prueba de provocación, midiendo la  $PD_{20}$ .
- 60 y 120  $\mu\text{g}$  de formoterol produjeron cambios significativamente mayores en el  $PD_{20}$  comparado con 250 or 500  $\mu\text{g}$  de salmeterol ( $p=0.0021$  and  $p=0.0001$ , respectivamente).
- Esto demuestra que las altas dosis de formoterol proporcionan mayor protección frente a la broncoconstricción inducida por metacolina comparado con salmeterol. Esto sugiere beneficios clínicos adicionales por incremento de las dosis de formoterol por encima de las dosis habituales de mantenimiento.

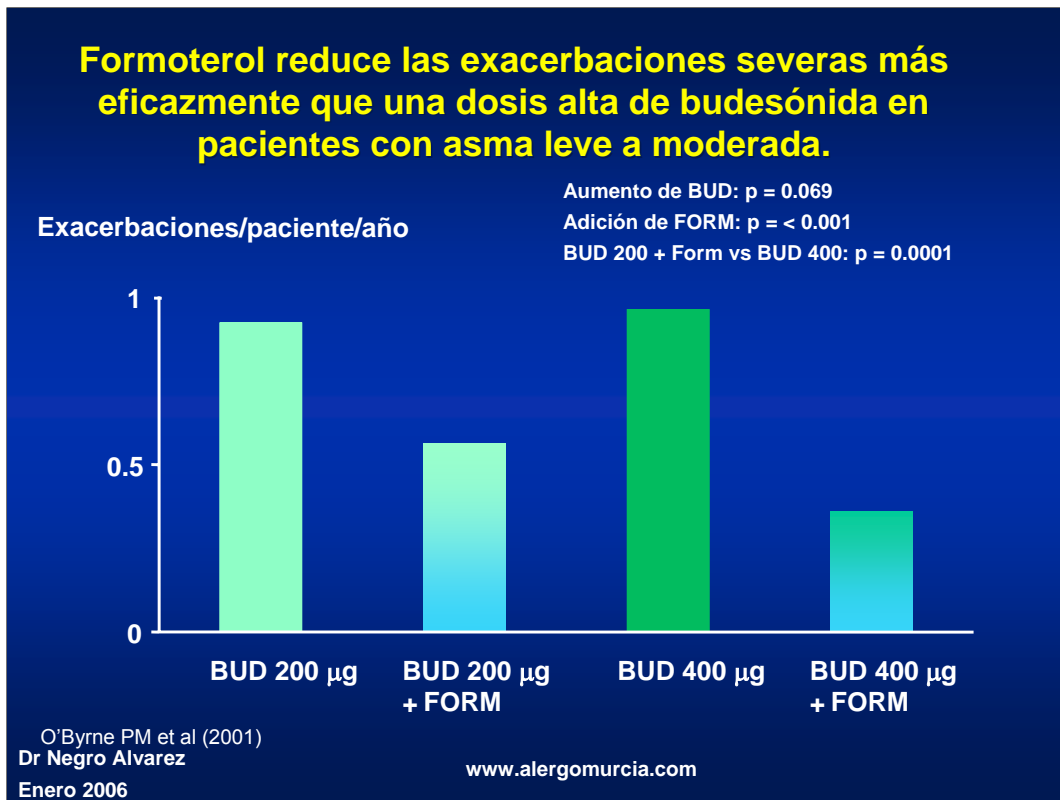
Palmqvist M, et al. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:244-249

## Formoterol administrado regularmente con GCS inhalados reduce la tasa de exacerbaciones leves



- Este estudio evaluó si la adición de 12 µg de formoterol 2 veces/día a bajas (100 µg 2 veces/día) o altas (400 µg 2 veces/día) dosis de budesónida mejoraron el control del asma (evaluando principalmente la tasa de exacerbaciones Leves). Estas exacerbaciones leves se definieron como las que tuvieron un PEF matutino  $\leq 80\%$  del basal, el uso de más de 3 inhalaciones adicionales de medicación de rescate o despertares nocturnos debidos al asma en 2 días consecutivos.
- Un total de 852 pacientes adultos con asma persistente ( $FEV_1 \geq 50\%$  del pronosticado) que no estaban controlados con GCS fueron randomizados a uno de los 4 grupos de tratamiento durante 12 meses. Como rescate se utilizaron 250 µg de terbutalina por inhalación.
- La adición de formoterol a altas o bajas dosis de budesónida produjo una significativa reducción de la tasa de exacerbaciones leves, mayor que con budesónida leve ( $p < 0.001$ ). Cuando se añadió a las dosis bajas de budesónida, la tasa de exacerbaciones leves se redujo en un 40% comparado con budesónida sola. La adición a altas dosis, redujo esta tasa en un 62% comparado con una dosis baja de budesónida sola.
- Añadir formoterol a bajas dosis de budesónida fue tan eficaz reduciendo la tasa de exacerbaciones como dar dosis 4 veces más altas de budesónida sola.

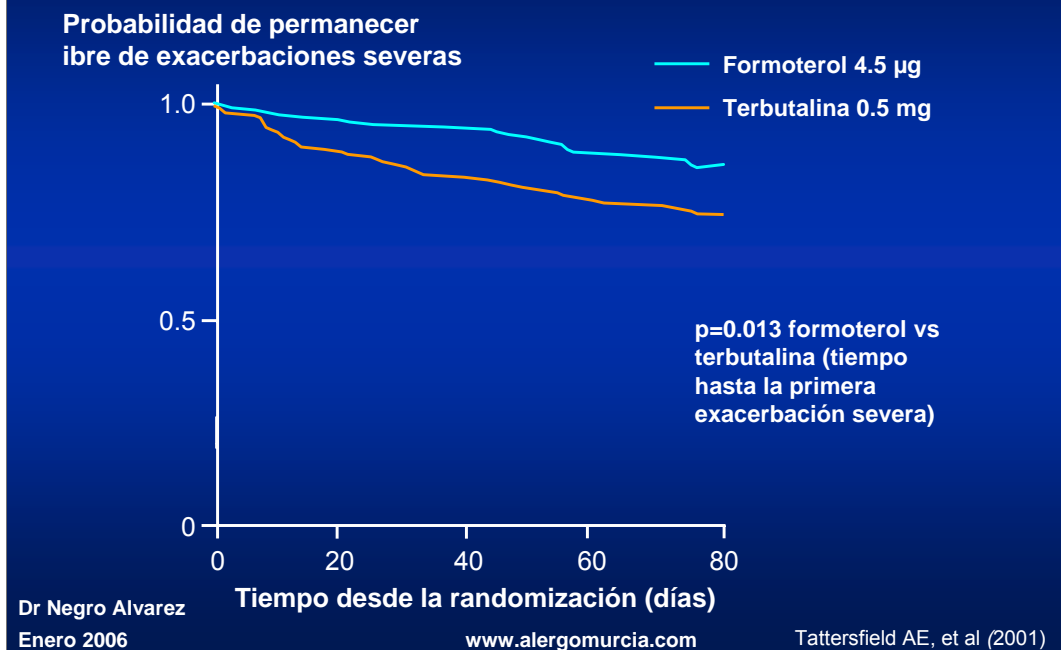
Pauwels RA, et al. N Engl J Med 1997;337:1405–1411



- El estudio OPTIMA confirmó los hallazgos del estudio FACET y demostró que la reducción de las exacerbaciones cuando los pacientes eran tratados con budesónida y formoterol era incluso factible para pacientes con asma leve.
- Este estudio involucró a 1625 pacientes de  $\geq 12$  años de edad con asma leve que ya estaban tomando bajas dosis de corticoides inhalados pero que todavía estaban algo sintomáticos. Después de 4 semanas de pretratamiento, los pacientes fueron randomizados para recibir 100 o 200 µg de budesónida sola o con 4.5 µg de formoterol, 2 veces/día durante 12 meses. Las exacerbaciones severas fueron definidas como aquellas que debido al empeoramiento necesitaron de ingreso hospitalario, o ciclos de corticoides orales, o tuvieron una caída del PEF matutino  $> 25\%$  desde el basal en 2 días consecutivos.
- La adición de formoterol a bajas dosis de budesónida fue más eficaz que doblar la dosis de budesónida en cuanto a la reducción de la tasa de exacerbaciones severas en estos pacientes. Añadir formoterol a altas o bajas dosis de budesónida redujo la tasa de exacerbaciones severas en un 52%.

O'Byrne PM, et al. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1392–1397

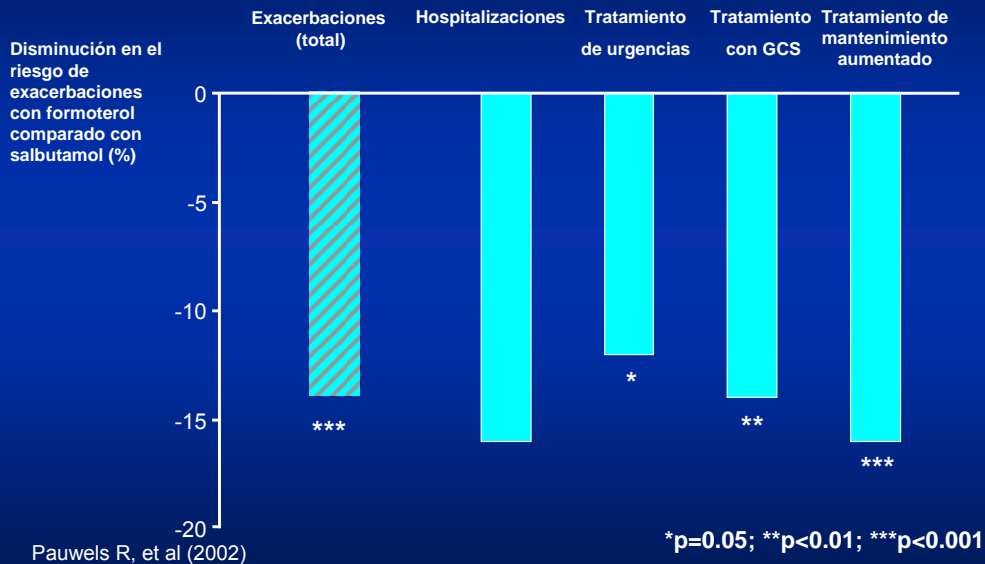
## El uso de formoterol a demanda con GCS inhalados reduce la tasa de exacerbaciones severas



- En este estudio, 362 con asma moderada a severa ( $FEV_1 \geq 50\%$  del pronosticado, dosis medias de GCS inhalado de 870 µg/día y uso medio de medicación de rescate 3–8 veces diarias) se randomizaron a un tratamiento con 4.5 µg formoterol o 0.5 mg terbutalina a demanda durante 12 semanas. Se permitió a los pacientes subir hasta 12 inhalaciones por día (máxima dosis diaria 54 µg y 6 mg para formoterol y terbutalina, respectivamente).
- Los pacientes continuaron usando su medicación de mantenimiento regularmente durante el estudio, pero no se les permitió el uso de otros  $\beta$ -agonistas inhalados que no fueran formoterol y terbutalina.
- Una exacerbación severa se definió como aquel empeoramiento que requirió tratamiento con corticoides orales o una disminución del PEF matutino  $>30\%$  del basal en 2 días consecutivos.
- Los pacientes que utilizaron formoterol a demanda tuvieron un mayor tiempo hasta la primera exacerbación comparado con aquellos que recibieron terbutalina ( $p=0.013$ ). El riesgo relativo de una exacerbación severa fue de 45% más baja para pacientes que recibieron formoterol comparado con aquellos que recibieron terbutalina.
- Formoterol a demanda proporciona mejor control del asma que la terbutalina.

Tattersfield AE, et al. Lancet 2001;357:257–261

## Efectividad en la vida real de formoterol a demanda comparado con salbutamol en pacientes con asma



Dr Negro Alvarez  
Enero 2006

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

- Pacientes de 6 o más años que usaban un  $\beta_2$ -agonista a rescate se randomizaron para tratarles con 4.5  $\mu\text{g}$  de formoterol o 200  $\mu\text{g}$  de salbutamol a demanda durante 6 meses. Los pacientes continuaron usando su terapia de mantenimiento.
- Las exacerbaciones se definieron como uno o más de los siguientes casos: hospitalización o tratamiento de urgencia debido al empeoramiento del asma; necesidad de corticoides orales 5 o más días; incremento de la medicación de mantenimiento.
- Formoterol a demanda redujo el riesgo de cualquier tipo de exacerbación en un 12–16% comparado con salbutamol.

Pauwels R, et al. Eur Respir J 2002;20(Suppl.38):44s [Abstract P391]

## Formoterol es adecuado para la terapia en pauta flexible

Es adecuado por:

- Tiene una dosis-respuesta predecible (incrementando la dosis incrementamos la respuesta)
- Rapido inicio de acción (un empeoramiento de los síntomas puede ser rápidamente aliviado y una broncoconstricción aguda eficazmente manejada)
- Su larga duración de acción proporciona un efecto sostenido
- Tiene una tolerabilidad similar a los  $\beta_2$ -agonistas de acción corta incluso a altas dosis

... es adecuado para usarlo como medicación de rescate, para aliviar los síntomas, y como medicación de mantenimiento con GCS inhalados

Dr Negro Alvarez  
Enero 2006

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

- Resumiendo, formoterol es un broncodilatador eficaz y bien tolerado, con un inicio de acción tan rápido como el  $\beta_2$ -agonista salbutamol, y una larga duración de su efecto.
- El efecto dosis-dependiente de formoterol y su buena tolerabilidad, incluso a altas dosis, hace que ésta pueda ser incrementada de forma segura durante los empeoramientos, proporcionando un rápido alivio de los síntomas.
- La administración conjunta de GCS y formoterol reduce la tasa de exacerbaciones y mejora el control del asma.
- Estas propiedades hacen al formoterol adecuado para utilizarlo a demanda y como terapia de mantenimiento junto a los GCS inhalados.