

Rev. Chil. Pediatr. 59 (4); 253-257, 1988

Bitolterol: un nuevo broncodilatador en pediatría

Dr. Mario Calvo G.¹; E.M. Pamela Arellano F.²; Sr. Francisco Marín M.³

Bitolterol: a new bronchodilator evaluated in pediatrics

Bitolterol is a beta 2 adrenergic drug recently introduced in this country. Fifteen children with bronchial asthma were submitted to four daily provocative exercise tests, in each case, before and after bitolterol and placebo. A beneficial effect in VEF₁ ($p < 0.001$) was obtained with bitolterol both as prophylaxis and as treatment of exercise induced bronchoconstriction. Bitolterol seems to be a safe and efficient drug, thus becoming a new and adequate alternative for the treatment of children with bronchial asthma.

(Key words: bronchial asthma, prophylaxis, treatment, exercise, bitolterol.)

El uso profiláctico y terapéutico de las drogas betamiméticas en asma bronquial (AB) ha adquirido un rol fundamental en el adecuado control de esta enfermedad^{1,2}. Al mismo tiempo, la vía inhalatoria ha demostrado ser aquella que tiene mejor efecto clínico con los menores efectos secundarios^{3,4}.

Recientemente se ha incorporado en nuestro país el bitolterol, beta dos adrenérgico de uso inhalatorio. Es un medicamento aportado en forma proactiva que se transforma en colterol, la fracción molecular activa, al ser hidrolizado por las esterasas de los tejidos y de la sangre⁵⁻⁷. Una inhalación aporta 0,37 mg de mesilato de bitolterol.

Con el propósito de estudiar la seguridad y eficacia de este medicamento en pediatría, lo

evaluamos en el tratamiento de los episodios obstructivos agudos y antes de la realización de pruebas de ejercicio en niños con asma⁸⁻¹¹.

MATERIAL Y METODO

En 15 niños con asma bronquial y pruebas de provocación por ejercicio positivas se evaluaron mediante un estudio de simple ciego, en dos series de dos pruebas cada una, las respuestas de la vía aérea a la inhalación de bitolterol y placebo, respectivamente, después de provocar obstrucción bronquial con ejercicio. En los mismos pacientes se estudiaron también las respuestas de la vía aérea al ejercicio después de la inhalación de bitolterol y placebo en condiciones basales. Entre cada una de las dos pruebas medió, al menos, un lapso de 24 horas.

La edad de los pacientes fluctuó entre 5 y 14 (\bar{x} 7,7; DE 3) años; 9 eran de sexo masculino, ninguno había recibido drogas broncodilatadoras ni presentado signos clínicos de obstrucción bronquial en la semana precedente y en todos la función pulmonar basal era normal.

La función respiratoria se midió en un espirómetro Vitalograph S® con impresor integral de pruebas de función pulmonar. El parámetro elegido para las mediciones fue el VEF₁ expresado en porcentaje de VEF₁ teórico para la edad, sexo y estatura^{8,9,14}.

1. Instituto de Pediatría, Facultad de Medicina. Universidad Austral de Chile.
2. Enfermera-Matrona, Servicio de Salud. Valdivia.
3. Bioestadístico. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina. Universidad Austral de Chile.

El ejercicio consistió en una carrera libre de 8 minutos de duración.

En todos los casos se solicitó el consentimiento informado de los pacientes, sus padres o cuidadores y se instruyó a los sujetos en el método de ejercicio y el uso de los inhaladores¹⁶⁻¹⁸.

Todos los pacientes fueron sometidos en forma consecutiva a las pruebas de bitolterol y placebo posteriores y precedentes a las provocaciones. Se hicieron registros de frecuencia cardíaca y VEF₁ basales a los 2 y 8 minutos de iniciado el esfuerzo y 5, 15 y 30 minutos después de finalizado el mismo.

En las cuatro pruebas se registran los efectos indeseables que pudiese provocar el medicamento, específicamente temblor, cefalea, nerviosismo, taquicardia, palpaciones, extrasístoles, malestar torácico, tos, irritación faríngea, broncoespasmo, vértigo y mareos. La información obtenida fue procesada en computador y para el estudio estadístico se empleó la dócima t para muestras pareadas.

RESULTADOS

La reducción del VEF fue de igual magnitud después del ejercicio en las pruebas realizadas antes de suministrar bitolterol y placebo, siendo, en ambos casos, significativamente menor el VEF₁ después del ejercicio que el basal. Después de administrar bitolterol, el VEF₁ fue significativamente mejor que después del placebo a los 5, 15 y 30 minutos posteriores a la provocación, alcanzando valores iguales o mayores que en el registro basal (tabla 1).

El efecto profiláctico del bitolterol en la prueba de provocación con ejercicio se hizo evidente al término de éste y se registró en todo el período de registro, hasta 30 minutos después del esfuerzo (tabla 2).

Tabla 1
VEF₁ después del ejercicio y de la administración de bitolterol y placebo en el tratamiento de la obstrucción bronquial inducida por ejercicio

Situación	Bitolterol		Placebo		P
	VEF ₁ (%) \bar{x} (DE)		VEF ₁ (%) \bar{x} (DE)		
Basal	101,7	(7,4)	102,8	(7,8)	N.S.
Ejercicio					
8 min	71,1	(9,5)	71,1	(9,7)	N.S.
Post-tratamiento					
1 min	73,2	(8,6)	70,2	(8,6)	N.S.
5 min	98,9	(8,1)	73,2	(6,5)	< 0,001
15 min	106,3	(7,9)	75,2	(7,3)	< 0,001
30 min	107,6	(7,1)	80,2	(7,2)	< 0,001

Tabla 2
Efecto preventivo de bitolterol y placebo en la obstrucción bronquial inducida por ejercicio

Situación	Bitolterol		Placebo		P
	VEF ₁ (%) \bar{x} (DE)		VEF ₁ (%) \bar{x} (DE)		
Basal	102,1	(7,2)	104,3	(7,5)	N.S.
Ejercicio					
2 min	108,5	(7,0)	106,0	(6,2)	N.S.
8 min	106,3	(6,9)	71,5	(9,9)	< 0,001
Post-tratamiento					
1 min	106,9	(6,9)	71,8	(9,8)	< 0,001
5 min	107,0	(6,2)	72,1	(9,5)	< 0,001
15 min	107,7	(6,9)	73,0	(9,5)	< 0,001
30 min	106,5	(5,7)	78,8	(9,1)	< 0,001

No se observó aumento de la frecuencia cardíaca basal ni de la frecuencia al término del esfuerzo al comparar bitolterol y placebo antes y al término del ejercicio; por el contrario, la frecuencia cardíaca fue significativamente menor a los 5, 15 y 30 minutos post-esfuerzo cuando se empleo bitolterol para controlar la obstrucción inducida y a los 15 y 30 minutos post-esfuerzo al usarlos preventivamente.

DISCUSION

El efecto broncodilatador del bitolterol ha sido descrito en publicaciones extranjeras desde el año 1976 y con posterioridad existen estudios clínicos en adultos^{5, 6, 19}. Este medicamento aportado en forma proactiva es hidrolizado por esterasas de los tejidos, produciéndose un potente broncodilatador beta dos, el colterol. Su efecto principal a nivel pulmonar se debe a que el tejido pulmonar presenta niveles de esterasas significativamente más altas que el plasma o corazón, concentrándose en pulmón^{6, 19}.

Se ha reportado una acción más prolongada del bitolterol que los broncodilatadores beta dos adrenérgicos que actualmente conocemos, lo cual se debería a una hidrólisis gradual de la droga, como al hecho que por presentar un grupo metilo tendría una susceptibilidad menor a la acción de la mono amino oxidasa. Su única vía de administración es la inhalatoria^{5, 20}.

En nuestra experiencia, el efecto broncodilatador del bitolterol fue muy destacable ya desde los cinco minutos después de su inhalación al

aplicársele a los pacientes en crisis. Asimismo, el efecto preventivo fue objetivable al impedir la broncoconstricción inducida por el ejercicio a los ocho minutos de éste, sin alterar la broncodilatación inicial que se produce a los dos minutos de ejercicio. En todas estas situaciones clínicas, al comparar bitolterol con placebo, la diferencia fue altamente significativa (tablas 1 y 2).

Su tolerancia fue óptima y no existió rechazo a su inhalación. En ningún paciente se evidenció taquicardia, lo cual concuerda con la alta especificidad que presenta por el tejido pulmonar, descrita en la literatura^{5, 7, 19}. Al contrario, existió menor frecuencia cardíaca en el grupo tratado con bitolterol, ya sea en crisis (tabla 3) o preventivo (tabla 4), lo cual interpretamos se debe a que el grupo que recibió placebo mantuvo frecuencia cardíaca alta por persistir obstruido, mientras que el grupo tratado con bitolterol al ceder su broncoobstrucción disminuyó más rápidamente la frecuencia cardíaca elevada alcanzada con el ejercicio.

Un paciente relató palpitaciones al usar bitolterol en forma preventiva y fue posterior al ejercicio, lo cual no impidió continuar normalmente la prueba. El mismo paciente lo había tolerado adecuadamente al recibirlo como tratamiento de su crisis. No existieron otros efectos indeseables.

Concluimos que el bitolterol es un broncodilatador altamente efectivo para ser utilizado en pediatría. Es bien tolerado al ser usado por vía inhalatoria y en las dosis usadas en este estudio. Su rapidez de acción y especificidad por los beta-receptores bronquiales lo transforman en una nueva y adecuada alternativa en el tratamiento de niños afectos de asma bronquial.

Tabla 3
Frecuencia cardíaca después de la administración de bitolterol y placebo en el tratamiento de la obstrucción bronquial inducida por ejercicio

Situación	Bitolterol	Placebo	p
	cpm \bar{x} (DE)	cpm \bar{x} (DE)	
Basal	78,1 (5,4)	78,8 (7,2)	N.S.
Ejercicio 8 min	187,3 (8,5)	186,4 (6,2)	N.S.
Post-ejercicio 1 min	186,9 (6,9)	183,8 (6,3)	N.S.
5 min	112,0 (9,8)	148,0 (9,6)	< 0,05
15 min	80,8 (6,5)	134,7 (8,4)	< 0,01
30 min	78,4 (3,9)	116,4 (9,8)	< 0,05

Tabla 4
Frecuencia cardíaca con bitolterol y placebo administrados para prevenir la obstrucción bronquial inducida por ejercicio

Situación	Bitolterol	Placebo	P
	cpm \bar{x} (DE)	cpm \bar{x} (DE)	
Basal	79,2 (4,2)	78,8 (4,3)	N.S.
Ejercicio			
2 min	98,3 (9,3)	100,0 (8,5)	N.S.
8 min	184,4 (4,7)	185,9 (6,1)	N.S.
Post-ejercicio			
1 min	182,5 (4,9)	184,9 (6,2)	N.S.
5 min	120,0 (5,8)	142,1 (9,6)	N.S.
15 min	100,7 (9,7)	133,7 (9,5)	< 0,05
30 min	83,5 (7,6)	115,8 (9,3)	< 0,05

RESUMEN

El bitolterol es un beta dos adrenérgico sobre cuyo empleo en pediatría no existe experiencia. Se realizaron estudios de simple ciego para comparar los efectos de placebo y bitolterol en el tratamiento de episodios agudos de obstrucción bronquial y antes de realizar pruebas de esfuerzo en 15 niños con asma bronquial. Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) al analizar bitolterol vs. placebo a los 5, 15 y 30 minutos post-tratamiento. Igual situación al usarlo en forma preventiva a los 8 minutos de ejercicio y al minuto 5, 15 y 30 minutos post-ejercicio. Concluimos que el bitolterol es seguro y eficaz, constituyendo una nueva y adecuada alternativa en el tratamiento de niños con asma bronquial.

REFERENCIAS

1. *Undurraga A.*: Broncodilatadores. En Galleguillos F. Ed. Asma Bronquial. Aspectos clínicos e inmunológicos. Santiago. Ed. Arancibia, 1976; 102-109.
2. *De Paula F., Casas F.*: Asma Bronquial. Pathos, 1984; 60: 30-44.
3. *Spector S.*: Oral and inhaled drugs in asthma: A current reappraisal. Imm and Allergy Pract, 1983; 5: 63-69.
4. *Shenfield G., Paterson J.*: Clinical assessment of bronchodilator drugs delivered by aerosol. Thorax, 1973; 28: 124-128.
5. *Kass J., Mingo T.*: Bitolterol mesylate (WIN 32784) aerosol. A new long-acting bronchodilator with reduced chronotropic effects. Chest, 1980; 78: 283-287.
6. *Shargel L., Dorrbecker S., Levitt M.*: Physiological disposition and metabolism of N-t-butylarterenol and its di-p-toluato ester (bitolterol) in the rat. Drug Metab Dispos, 1976; 4: 65-71.
7. *Petty T., Scoggin Ch., Rollins R., Repsher L.*: Bitolterol compared to isoproterenol in advanced chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chest, 1984; 86: 404-408.
8. *Calvo M., Fernández M., Oehling A.*: Airway resistance and lung function in exercise-induced asthma. Allergol et Immunopathol., 1985; 13: 45-52.
9. *Pierson W., Bierman C.*: Free running test for exercise-induced bronchospasm. Pediatrics, 1975; 56 (Suppl): 890-892.
10. *Hayness R., Ingram R., Mc Fadden E.*: An assessment of the pulmonary response to exercise in asthma and an analysis of the factors influencing it. Am Rev Respir Dis, 1976; 114: 739-742.
11. *Godfrey S., Silverman M., Anderson S.*: Problems of interpreting exercise-induced asthma. J Allergy Clin Immunol, 1973; 52: 199-209.
12. *American Thoracic Society.* Definitions and classifications of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 761-768.
13. *Godfrey S.*: Exercise-induced asthma. Allergy, 1978; 33: 229-237.
14. *Jones R.*: (Ed.) Función respiratoria. En Asma Infantil, Barcelona, Ed. Salvat, 1978; 80-92.
15. *Prandi F.*: (Ed.) Exploración de la función pulmonar. Progresos en asmatología infantil. Barcelona, Ed. Sández, 1982; 60-72.

16. *Anderson S., Connolly N., Godfrey S.*: Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax*, 1971; 26: 396-401.
17. *Jones R., Buston M., Wharton M.*: The effects of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *Br J Dis Chest*, 1962; 56: 78-86.
18. *Sly R.*: Effect of B-adrenoreceptor stimulants on exercise-induced asthma. *Pediatrics*, 1975; 56 (Suppl): 910-915.
19. *Minatoya H.*: Studies on bitolterol, di-p-toluate ester of N-tert-butylarterenol: a new long-acting bronchodilator with reduced cardiovascular effects. *J Pharmacol Exp Ther*, 1978; 206: 515-527.
20. *Persson H., Olsson T.*: Some pharmacological properties of terbutalina, 1-(3,5 dehydroxyphenil)-2-(t-butylamino)-ethanol: a new sympathomimetic B-receptor stimulating agent. *Acta Med Scand*, 1970; 512 (Suppl): 11-18.