# Experiencia con Ketotifeno en Asma Bronquial Extrínseca

*Dr. Cristian Kaffie y Cois. (*)*

## INTRODUCCIÓN

El Ketotifeno, un derivado benzocicloheptatiopene, ha demostrado tener efecto antihistamínico y propiedades antianafilácticas. La literatura mundial informa de las propiedades del Ketotifeno *en la modulación de varios estímulos en hiperreactividad* ***bronquial*** *(2,4),* **con virtiéndole** en medicamento de gran importancia clínica en pacientes de fuerte componente extrínseco en sus patologías como ser Rinitis alérgica, Asma Bronquial Extrínseca y otras (1, 8, 15,17).

En nuestra Institución ha sido motivo de interés estudiar el comportamiento de nuestros pacientes en los Servicios de Alergia e Inmunología, lo mismo que en Neumología, respecto a la utilización del Ketotifeno como otra ayuda más en el manejo de los pacientes con asma bronquial extrínseca.

## MATERIAL Y MÉTODO

En nuestro Servicio de Alergia e Inmunología en el Instituto Nacional del Tórax (Tegucigalpa, D.C.), seleccionamos 55 pacientes adultos con diagnóstico de Asma Bronquial Extrínseca y 20 pacientes con el mismo diagnóstico como grupo control. Todos los pacientes son hasta la actualidad controlados periódicamente en el Servicio. Grupo de edad entre 15 y 52 años; 34 pacientes del sexo femenino y 21 varones. Del grupo control 11 femeninos y 9 masculinos, con un promedio de edad de 27.3 años.

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica
Instituto Nacional del Tórax.

*Excluimos de nuestro estudio:*

1. Pacientes con problemas cardíacos, pulmonares (bronquiectasias, neumonías, derrames, etc.) renales o hematológicos.

2. Pacientes que ya antes habían estado en terapia con Cromolyn y/o Ketotifeno al menos (3) tres meses antes de ingresar al protocolo.

3. Pacientes esteroides-dependientes

Todos los pacientes completaron el protocolo clínico y cumplieron con sus citas a cabalidad. A todos los pacientes se les realizó como exámenes dentro de la investigación: Rx de tórax y senos, seroteca IgE 86-88, Pruebas Cutáneas, Ci tograma Nasal, hemograma completo, química general, seriado de heces, orina, como mínimo. El tiempo de tratamiento con Ketotifeno no fue menor de (3) tres meses y el máximo hasta la fecha es de (2) dos años. La eficacia del medicamento se puntualizó con una escala de 1 al 4:

1: No mejoría (no respuesta al tratamiento) 2: Buena (disminución de dosis de broncodilatado-res según sin toma tología)

3: Muy buena (estabilidad clínica con Ketotifeno y broncodilatadores, síntomas leves)
4: Excelente: (gran estabilidad clínica y tratamiento individualizado).

*CAMBIOS EN LA SEVERIDAD DEL ATAQUE* (tos, disnea, sibilancias) *Ausente:* No síntomas.
*Leve:* Síntomas presentes pero no incapacitantes.
*Moderada:* Síntomas presentes que producen incapacidad de actividad diaria.
*Intenso:* Reducción de la actividad diaria, necesidad de medicamentos parenteralcs y hospitalización no mayor de 24 horas. *Severo:* Hospitalización requerida.

Contamos con apoyo de profesional médico del Servicio de Investigación de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras. El término "significancia estadística" se utilizó al analizar los parámetros de comparación entre ambos gru posrespecto a la nulidad de nuestra hipótesis de investigación. Se utilizó el CHI cuadrado.

El tipo de estudio fue doble ciego, prospectivo, con una duración aproximada de dos años. Los medicamentos utilizadosenel grupo de pacientes fueron: Teofilina, 250 mg BID*; Ketotifeno, 1 mg BID; Salbutamol, 4 mg TID+. En el grupo control únicamente: Teofilina, 250 mg y Salbutamol 4 mg en dosificación BID y TID, respectivamente. El calendario de control fue quincenal al principio y luego mensual con tabla de control de síntomas y recaídas en forma individual.

RESULTADOS

Se estudiaron 55 pacientes con Ketotifeno, Salbutamol y teofilina, 34 correspondieron al sexo femenino y 21 al sexo masculino. Como grupo control, 20 pacientes tratados únicamente con Salbutamol y Teofilina; 11 correspondieron al sexo femenino y 9 a sexo masculino. Las características demográficas de edad, peso y altura no tuvieron significancia estadística y fueron consideradas como similares, (ver Tabla No. 1 y Tabla No. 2).

De los 55 pacientes que recibieron tratamiento por su Asma Bronquial Extrínseca dentro del protocolo de Ketotifeno, 41 ingresaron al mismo con síntomas moderados (síntomas presentes que producen incapacidad de actividad diaria) se remite al lector a la lectura de Criterios de Severidad considerados en esta investigación. Al final de las 12 semanas este número se redujo a 19 sujetos; pasando el resto a la categoría de síntomasleves (ver Tabla No. 3), logrando una diferencia significativa de $P < 0.0001$, respecto al grupo control, donde de los 20 sujetos, 13 ingresaron con síntomas moderados y la evolución clínica en la semana 12 había demostrado un desplazamiento del 50% a la categoría de severidad intensa del ataque asmático, (ver Tabla No. 4).

* BID: Dos Veces al Día +
TID: Tres Veces al Día

**TABLA I**

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES TRATADOS CON KETOTIFENO

| CARACTERÍSTICA | |
|---|---|
| NUMERO DE ESTUDIO DEL PACIENTE CON KETOTIFENO ..... | 55 |
| SEXO: FEMENINO ..... 34 MASCULINO ..... | 21 |
| PROMEDIO DE EDAD (AÑOS): X = 25.4 | |
| PROMEDIO DE PESOS ( NG ) ..... 60 Kg | |
| PROMEDIO DE ALTURA (MTS)... 1,69 METROS | |

**TABLA 2**

**CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS GRUPO CONTROL**

| CARACTERISTICA | NUMERO |
|---|---|
| GRUPO CONTROL | 20 |
| SEXO | F: 11 M : 9 |
| PROMEDIO DE EDAD X | X = 27.3 AÑOS |
| PROMEDIO DE PESO (KG) | 57.2 KG |
| PROMEDIO DE ALTURA (MTS) | 1.58 MTS |

**TABLA 3**

**CAMBIOS EN LA SEVERIDAD DEL ATAQUE ASMÁTICO GRUPO TRATADO CON KETOTIFENO**

| | PORCENTAJE DE PACIENTES SEMANAS DE TRATAMIENTO | | | |
|---|---|---|---|---|
| SEVERIDAD DE SINTOMAS | INGRESO | 4 | 8 | 12 |
| AUSENTE | 1 | 0 | 0 | 0 |
| LEVE | 7 | 21 | 37 | 36 |
| MODERADO | 41 | 32 | 17 | 19 |
| INTENSO | 5 | 2 | 1 | 0 |
| SEVERO | 1 | 0 | 0 | 0 |

P< 0.0001

+ La severidad del ataque asmático fue catalogado como ausente, leve, moderado, intenso y severo. Las definiciones aparecen al inicio de la lectura del trabajo.

TABLA 4

CAMBIOS EN LA SEVERIDAD DEL ATAQUE ASMATICO GRUPO CONTROL

| | PORCENTAJE DE PACIENTES SEMANAS DE TRATAMIENTO | | | |
|---|---|---|---|---|
| SEVERIDAD | INGRESO | 4 | 8 | 12 |
| AUSENTE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| LEVE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| MODERADO | 13 | 13 | 6 | 3 |
| INTENSO | 5 | 5 | 12 | 15 |
| SEVERO | 2 | 2 | 2 | 2 |

P < 0,0001

+ Nótese en los pacientes del Grupo Control la mwilidad de su escala en cuanto a la severidad del ataque asmático.

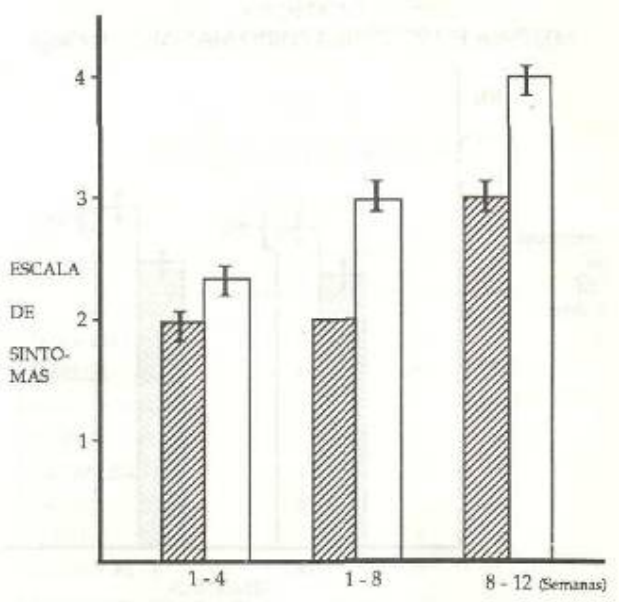
El grupo de pacientes tratados con Ketotifeno reportó como efectos adversos más frecuentes: somnolencia en un 36.5%, cefalea (tipo migraña) 5,4% y 1 -8% náuseas e irritabilidad; estos efectos adversos son reportados por igual en la literatura (4) (7) (8) (12). El 54.50% no presentó efecto adverso alguno en nuestro estudio.

En el grupo control dominó la taquicardia en un 45% y temblor en un 45% asociado a teofilina y salbutamol respectivamente; el resto de efectos adversos con broncodilatadores fueron similares a los que describe la literatura. (2) (10) (11) (13) (18) (19).

En Ningún momento estos efectos adversos en ambos grupos motivaron retiro de medicamentos, pero sí el reajuste de la dosis en cada uno. La evolución de la mejoría de los síntomas por semanas fue notoriamente superior en el grupo tratado con Ketotifeno logrando significancia estadística de P < 0.001 respecto al grupo control (ver Gráfica No. 1 y Gráfica No. 2).

GRÁFICA 1

TABLA DE MEJORÍA
SÍNTOMAS POR SEMANA
GRUPO TRATADO CON KETOTIFENO

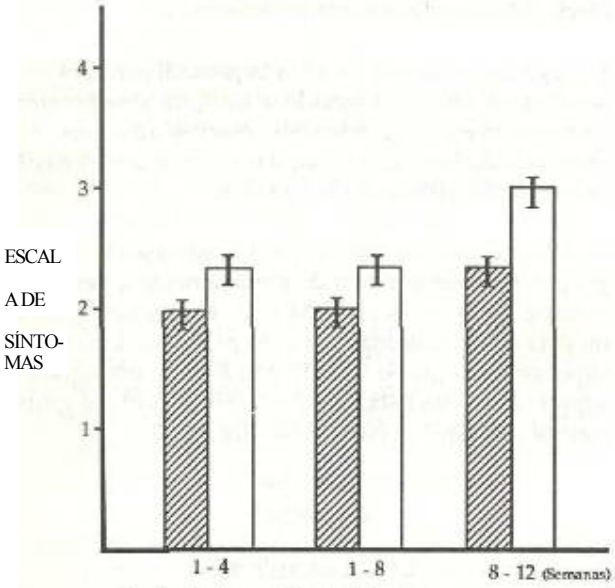



0,001

La escala de mejoría de síntomasreprcsentada por números fueron definidas inicialmente: 1= no mejoría, 2=buena, 3=muy buena, 4-excelente.

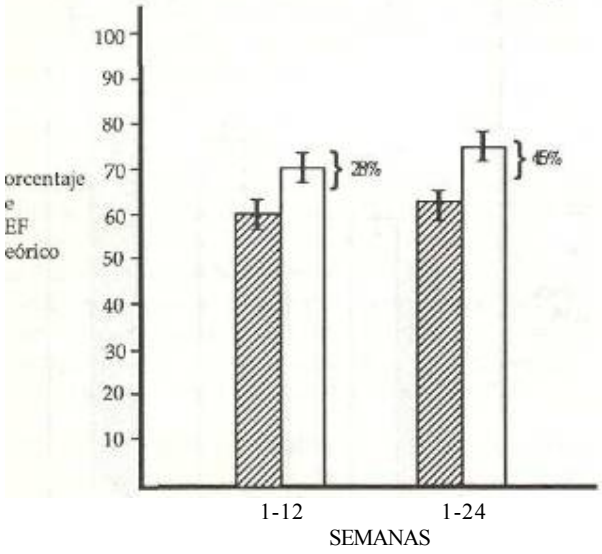
GRAFICA 2

TABLA DE MEJORIA
SINTOMAS POR SEMANA
GRUPO CONTROL



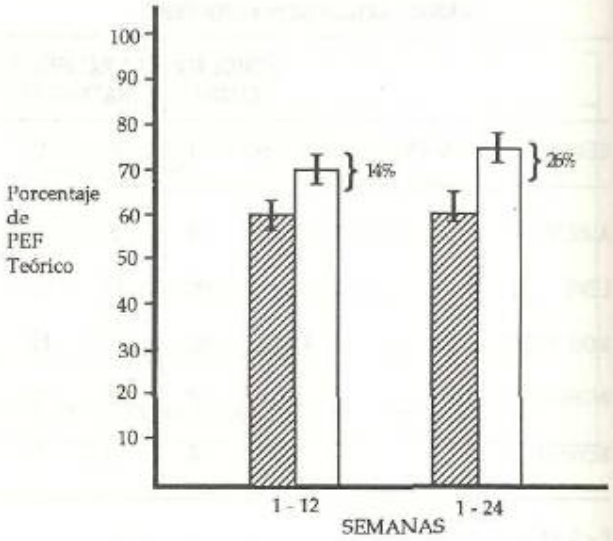

– Ver Escala de mejoría de síntomas.

GRAFICA 3
MEJORIA FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO (Lts/Seg)




- Flujo espiratorio Máximo (litros/seg) es el flujo máximo promedio mantenido por 0.01 segundos durante una espiración forzada a partir de una inspiración profunda. Promedio obtenido grupo con Ketotifeno.

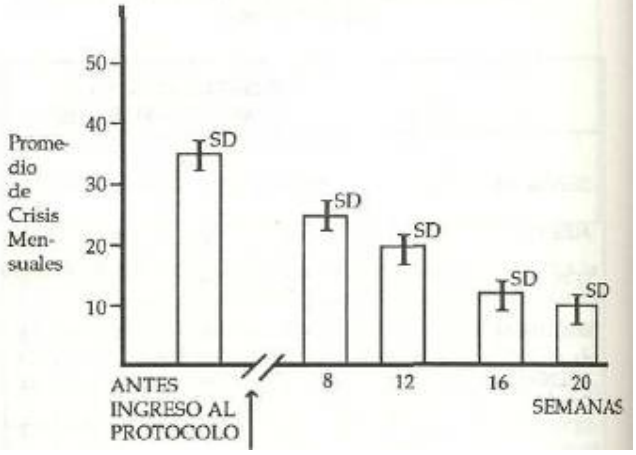
GRAFICA 4
MEJORIA FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO (Lts/Seg)
GRUPO CONTROL




P< 0.001
– Flujo Espiratorio Máximo. Promedio obtenido en el grupo control sin Ketotifeno.

GRAFICA 5

REDUCCION DEL NUMERO DE CRISIS EN GRUPO
DE 55 PACIENTES CON ASMA BRONQUIAL
EXTRINSECA TRATADOS CON KETOTIFENO

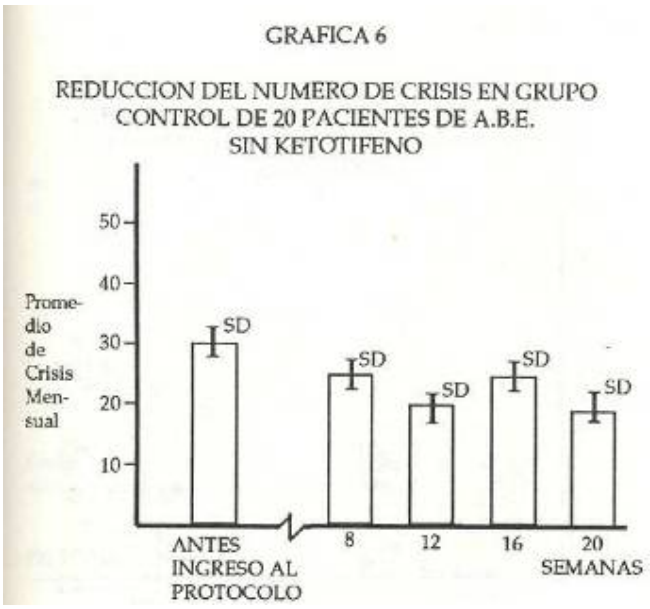



P< 0.0001
+ Gráfica que representa la reducción del número de crisis por semanas de tratamiento con Ketotifeno.
++ SD: desviación estándar (+ ó - 2.7)

En nuestra Unidad de Fisiología Respiratoria del Instituto Nacional del Tórax, los sujetos del estudio fueron periódicamente evaluados utilizando para el estudio de sus Espirometrías el Vitalógrafo de la casa comercial DeVilbins (Monitoreo Funcional Pulmonar) y con el Peak Flow de la misma casa comercial. Se obtuvo en el grupo de sujetos con Ketotifeno mejoría de PEFTeórico (lst/seg) de un 28% a las 12 semanas y de un 45% a las 24 semanas del estudio (ver gráfica No. 3) lográndose significancia estadística de P< 0.001 respecto al grupo control, donde a las 12 semanas del PEF teórico fue de 14%yalas24semanasdeun26%(vergráficaNo.4).Este hecho de mejoría del PEF ha sido observado ya en la literatura. (1) (6) (18) (19).

La reducción en el número de crisis de broncoespasmo de los sujetos del grupo con Ketotifeno fue superior a las 20 semanas en relación al número de crisis de brocoespasmo de sujetos del grupo control, logrando una significancia estadística de P < 0.0001 entre ambos grupos, como se demuestra en la gráfica No. 5 y gráfica No. 6.

Para el análisis del porcentaje de cambio en relación al consumo de broncodilatadores y Ketotifeno, utilizamos una escala de aproximación de un 20% de la dosis del mediamento (números negativos=reducdón, números positivos=aumento). Se observó en el grupo de Ketotifeno reducción notoria en el uso de broncodilatadores y del mismo Ketotifeno al lograr estabilidad clínica a partir de las 20 semanas de tratamiento dentro del protocolo (ver gráfica No. 7) con una significancia estadística de P < 0.0001 respecto al grupo control, donde la reducción del medicamento fue lograda de manera temporal (ver gráfica No. 8).




+ Gráfica que representa el número de crisis por semanas en pacientes con Asma Bronquial Extrínseca, sin Ketotifeno.

**TABLA 5**

**NUMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES QUE EXHIBIERON REACCIONES ADVERSAS A KETOTFENO**

| REACCION | KETOTIFENO | |
|---|---|---|
| | NUMERO | PORCENTAJE |
| SOMNOLENCIA | 20 | 36.5 |
| CEFALEA (TIPO MIGRAÑA) | 3 | 5.4 |
| NAUSEAS | 1 | 1.8 |
| FATIGA | 0 | 0 |
| IRRITABILIDAD | 1 | 1.8 |
| CONFUSION | 0 | 0 |
| NINGUNA REACCION ADVERSA | 30 | 54.50 |
| TOTAL: | 55 | 100.% |

+ Gráfica que representa los efectos adversos en grupo de pacientes del estudio

**TABLA 6**

**EFECTOS ADVERSOS CON MEDICAMENTOS**

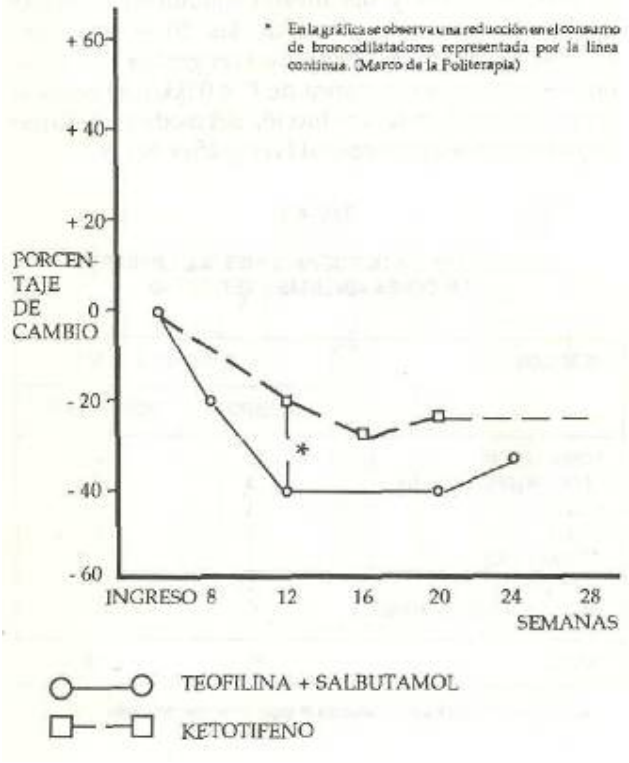
**GRUPO CONTROL**

| EFECTO | S | % | T | % |
|---|---|---|---|---|
| TAQUICARDIA | 1 | 5 | 9 | 45 |
| TEMBLOR | 9 | 45 | 1 | 5 |
| SOMNOLENCIA | 0 | 0 | 0 | 0 |
| NAUSEAS | 1 | 5 | 2 | 10 |
| IRRITABILIDAD | 4 | 20 | 6 | 30 |
| CEFALEA | 2 | 10 | 1 | 5 |
| FATIGA | 1 | 5 | 0 | 0 |
| NINGUNA | 2 | 10 | 1 | 5 |
| TOTAL: | 20 | 100 | 20 | 100 |

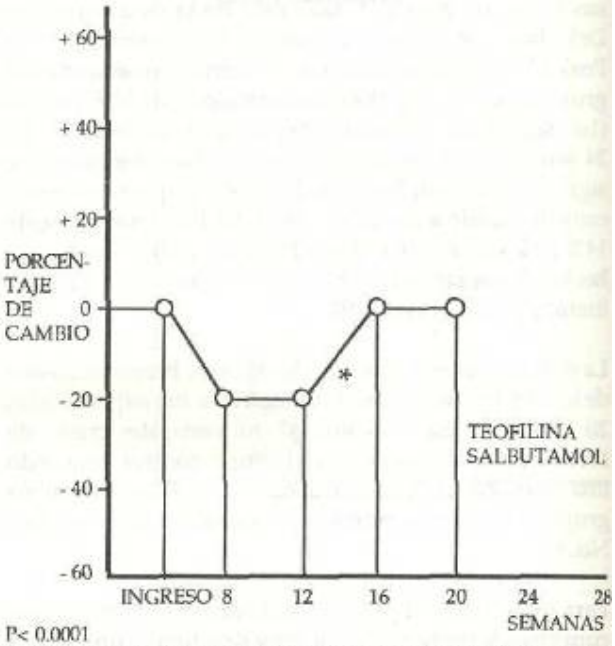
+ Gráfica que representa los efectos adversos en pacientes que solo recibieron broncodilatadores.

GRAFICA 7

RELACION ENTRE EL CONSUMO
DE BRONCODILATADORES Y KETOTIFENO DURANTE
TIEMPO DE EVOLUCION



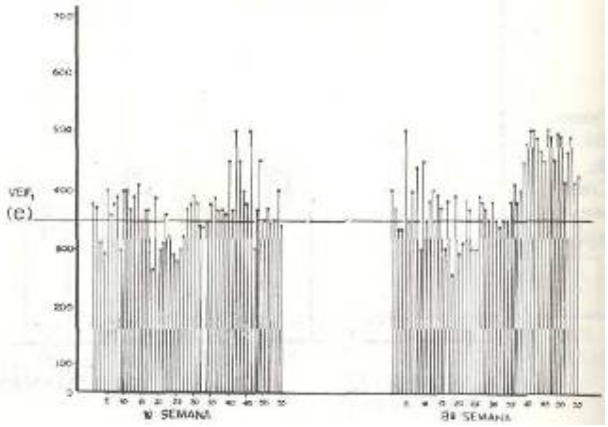

GRAFICA 8
RELACION ENTRE EL CONSUMO
DE BRONCODILATADORES Y TIEMPO DE EVOLUCION
GRUPO CONTROL




P< 0.0001

* Gráfica que representa una disminución temporal del consumo de broncodilatadores en pacientes libres de Ketotifeno

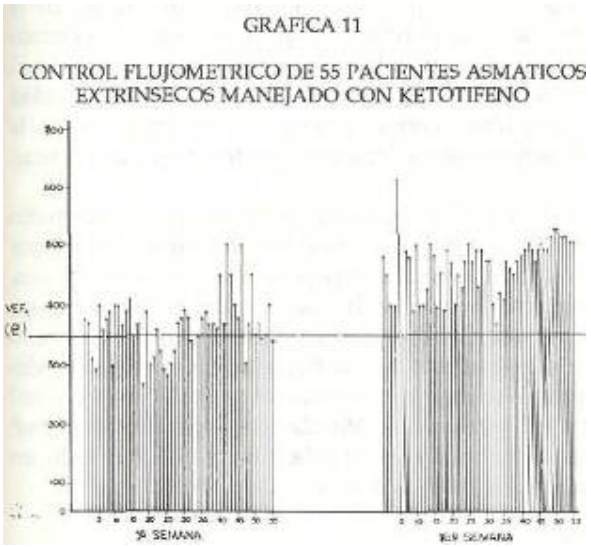
GRAFICA 9
CONTROL FLUJOMETRICO DE 55 PACIENTES
ASMATICOS EXTRINSECOS MANEJADOS CON
KETOTIFENO




En la gráfica se observa el VEF ^ (volumen de aire exhalado en unsegundo por una expiración forzada después de una respirarán profunda) de cada paciente al inicio del estudio y al final de la octava semana de tratamiento con Ketotifeno.

La gráfica muestra el $VEF_1$ de cada paciente que no recibió Ketotifeno monitorizados a la primera y octava semana del estudio.

Control Flujometrico ($VEF_1$) del grupo control (sin Ketotifeno), a la décima sexta semana .




Control flujometrico (VEFj) de cada paciente a la decima sexta semana comparada con la primera semana.

## DISCUSIÓN

En la investigación que desarrollamos se demostró claramente la eficacia del Ketotifeno como modulador de la actividad "alérgica" de los sujetos con Asma Bronquial Extrínseca dentro del marco del protocolo clínico desarrollado. No encontramos en ningún momento que el Ketotifeno pueda sustituir a los broncodilatadores, por el contrario; los mejores logros de la investigación fueron dentro de la politerapia en este tipo de pacientes.

El suficiente tiempo de manejo de los pacientes dentro del protocolo clínico de investigación nos ha dado resultados positivos para el mejor control en cuanto a calidad del grupo de pacientes que con un fuerte componente extrínseco dentro del asma, necesitan apoyo de modulación inmunológica.

Durante el desarrollo de la investigación para valorar la eficacia del Ketotifeno tomamos muy en cuenta, tiempo de duración del tratamiento, así como su tolerancia.

Quedaron excluidos de la investigación aquellos sujetos en los que no se pudo demostrar la incidencia de alérgenos en su proceso clínico. El tratamiento con Ketotifeno no fue menor de 3 meses. La eficacia del medicamento se puntualizó con una escala del 1 al 4:1 = no mejoría (no respuesta al tratamiento), 2 = buena (disminución de dosis de broncodilatadores según sintomatología), 3 = muy buena (estabilidad clínica, síntomas leves utilizando ketotifeno y broncodilatadores)4 = Excelente (granestabilidad clínica y tratamiento individualizado).

TABLA 7

EVALUACION GLOBAL DEL EFECTO DEL MEDICAMENTO

| PACIENTE EN TRATAMIENTO. | NO MEJORIA (1) | BUENA (2) | MUY BUENA (3) | EXCELENTE (4) | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| KETOTIFENO | (1) | (4) | (35) | (15) | 55 |

+ Tabla que reporta los resultados del estudio en cuanto a eficacia del Ketotifeno (ver escala anterior).

TABLA 8

EVALUACION GLOBAL DEL EFECTO DE MEDICAMENTOS

GRUPO: CONTROL

| PACIENTES EN TRATAMIENTO | | NUMERO |
|---|---|---|
| NO MEJORIA | (1) | 2 |
| BUENA | (2) | 13 |
| MUY BUENA | (3) | 3 |
| EXCELENTE | (2) | 2 |
| TOTAL: | (2) | 20 |

+ Tabla que reporta la eficacia de utilizar solo broncodilatadores en Asma Bronquial Extrínseca.

Tal y como se ha demostrado en esta investigación, la mayoría de los pacicntesafectos de patología respiratoria alérgica (asma extrínseca), responden favorablemente al ketotifeno, disminuyendo la toma de medicación habitual e incluso no precisando nada más que el ketotifeno. Por igual pudimos observar y documentar la mejoría de la función pulmonar.

Ade,ás de su valioso efecto como estabilizador de la membrana de mastocito y antihistamínico, podemos atribuir los excelentes resultados a su fácil administración, así como su total absorción, seguridad de una dosis correcta, cosa que es limitante en la utilización deotrosfármacosconsimilares características.

La menor respuesta encontrada en los sujetos del estudio con síntomatología perenne, la atribuimos a una mayor agresión déla mucosa respiratoria, no solo por alérgenos, sino también por las frecuentes infecciones víricas o bacterianas que se presentan de una forma asociada, lo que hace que disminuya la eficacia del Ketotifeno. Hecho contrario seobserva en los sujetos con carácter estacional (clima lluvioso o seco) donde la respuesta fue superior, permitiéndonos controlar la clínica estableciendo un tratamiento profiláctico.

CONCLUSIONES

1.- Que el Ketotifeno modifica la Hiperreactividad Bronquial solo después de un tratamiento prolongado. Su dosificación debe ser continua y se observó que cerca de los tres meses se afianza su efecto, el cual debe ser monitorizado hasta lograr la dosis mínima efectiva del medicamento.

2.- El Ketotifeno debe administrarse dentro del marco de la politerapia en asma bronquial extrínseca.

BIBLIOGRAFÍA


1. Abdulrahman Aj Fray
The Prophylactic Benefitsof twice daily Ketotifen in Asíhmatic Saudi Children Journal of Asthma. 1986. 23(1)19-22.

2. A. Oehling M. Fernández; W. Wong et al
Retrospective study of Ketotifen protective action uin different allergopathies. Allergol et Inmunopathol. 1987, Vol. 15,6 (369-373).

3. B. Lench & J. P. Girard et al
"Bronchial Asthma Induced by Mediators Produced in vitro by sensitized Lumphornonocytes. Protective effect of Ketotifen. Allergol et Inmunopathol. 1987, Vol 15,4 (191-194).

4. Craps, L. La Profilaxis del asma bronquial con Ketotifeno. Cinco años de investigación clínica. Acta Terapéutica, 1980,6:1.

5. Castillo, G-, Oehling M., Gambos, E. García, et al.
Efecto del Ketotifeno sobre la actividad adenilato ciclase de pacienes asmáticos. Allergol et Inmuno pathol, 1988, Vol. 16,3 (151-156).

6. G. Tamura, S. Mué & T. Takishina, et al
Protective effects of Ketotifen on Allergen-Induced Bronchoconstriction an skin weal. Clinical Allergy. 1986. Vol. 16, No. 6 págs. 535-541.

7. J. D. Wilson et al.
Antiallergic, antiashmatic drugs-Ketotifen Adis health science press Sydney 1983:104-108.

8. J. Huerta López (México), M. Teresa Lazo (España) R. Tseng (Hong Kong) Workshop No. 25. Ketotifen and Antihistaminics in Asthma XII World Congress of Asthmology. Barcelona-España, 1987, 25-29.

9. Montoya, Fernando et al.
Asthma and Nifedipine. Comparison of Nifedipine, Ketotifen and placebo in the prophylaxis of childhood extrinsic asthma. Allergol et Inmunopathol. 1988.16-4:253-258.

10. M. V. Moreno; A. Oehling et al.
Estudio del efecto protectivo del Ketotifeno en la Hiperreactividad bronquial por el ejercicio. Allergol et Inmunopathol, 1988.16.2:91-94.

11. Mattson K. Popping, H. Hurme R.
A controlled study on the preventive effect of Ketotifen an antiallergic agent, on methacholine-induce bronchoconstriction in asthmatics. Clin. Allergy 1979:495-501.

12. Naspitz, Charles, Carlos A. R. Freiré
Evaluation of Ketotifen in the prophylactic tratment of asthma in children Allergol and Inmunopathol, 1988.16,1(27-31).

13. Petheram I., Moxham J., Bierman C, et al.
Ketotifen in atopic asthma and excercise-induce asthma. Thorax. 1981:36:308-12.

14. Taizo Kato et al.
Effect of Ketotifen on human alveolar marchophages Journal of Allergy and Clinical Inmunology. 1988, Vol. 81, No. 2 pp. 469-474.

15. Tinkelman et al.
The use of Ketotifen in the prophilaxis of seasonal Allergic Asthma Annals of Allergy, 1986, Vol. 56, Pág. 213-217.

16. Taylor B., Ford R.
Ketotifen in Childhood asthma: A double-blind placebo controlled trial Clin. Allergy, 1979,9:241.

17. U. Broberger, V.G. Graff-Lonnevig, G. Lilja & E. Rylander Ketotifen inpollen-induced: a dobleblind placebo Controlled study Clinical Allergy, 1986. Vol. 16,119-127.

18. Carrasco E., Sepúlveda R. y Fuentes E.
Tratamiento Profiláctico del Asma Bronquial. Enfermedades Respiratorias y Cirugía Torácica. 1987. Vol. 3, No. 1 210-218.

19. Carrasco E, Galleguillos F and Bertnath Z.
The orally administerd anti-allergic agent, Ketotifen, efficacy in atopic bronchial asthma. Allergol et Immunopathol 1981. 9(4). 335-342.


Agradecimiento a los Doctores MARTA MEMBREÑO y MARIO MEJIA por su asesoría en los Aspectos Neumológicos de la Investigación y al Doctor MANUEL SIERRA de Investigación de la UNAH por su esfuerzo en el análisis estadístico.