



## Sinopsis terapéutica. A propósito del ketotifeno en el tratamiento del asma bronquial

José Antonio Carbajal Ugarte,\* Eduardo Pastrana Huanaco\*\*

### RESUMEN

Se hace una breve revisión de los antihistamínicos usados en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, particularizando en el ketotifeno.

**Palabras clave:** Asma bronquial, antihistamínicos, ketotifeno.

El asma bronquial es enfermedad respiratoria crónica frecuente en los niños; ordinariamente es causa de atención médica de urgencias de internamiento hospitalario y de ausentismo escolar. Se caracteriza por hiperactividad bronquial, contracción del músculo liso y escurrimiento microvascular. Su fisiopatología es compleja y aún no está claro como se desarrolla la inflamación y obstrucción de las vías respiratorias. En general, el asma se clasifica como: leve, moderada y grave, según el número de recaídas de la enfermedad y la función pulmonar determinada por la espirometría.<sup>1,2</sup>

Frecuencia de la enfermedad: Estudios previos informaron una tasa de morbilidad de 1800 x 100,000 habitantes; en el IMSS ocupa el 18avo. lugar como causa de hospitalización. La mortalidad por asma o sus complicaciones, es mayor en hombres en una relación 2:1; los de mayor riesgo de enfermar son los menores de 4 y los mayores de 35 años; la mortalidad ha disminuido en los últimos años: en 1993 se registró una tasa de 2.9 x 100,000 habitantes.<sup>3-6</sup>

Uso de antihistamínicos: Los antihistamínicos son fármacos que compiten con los receptores de histamina, evitando la liberación de mediadores cutacoides, por ello se han utilizado en las enfermedades alérgicas. En la actualidad se han identificado distintos tipos de receptores para histamina, definidos farmacológicamente por sus respectivos agonistas y antagonistas.<sup>7,8</sup>

### SUMMARY

*A short review of antihistaminic in the treatment of asthma, is done; it is mentioned, with special interest the use of ketotifeno.*

**Key words:** *Asthma, antihistaminic, ketotifeno.*

La histamina es un importante mediador químico de la inflamación que se presenta en las enfermedades alérgicas; actúa a través de los receptores H-1 y la hidrólisis de fosfolípido inositol, lo que condiciona la contracción de los músculos lisos del tracto respiratorio y gastrointestinal.<sup>9</sup> Los antagonistas de los receptores H-1 (ARH-1) se catalogan según sean de la primera generación (clorfeniramina, difenhidramina, hidroxicina, ketotifeno) o de la segunda generación (astemizol, terfenadina, loratadina, y otros); todos éstos son selectivos para receptores H-1.<sup>10</sup> Los de la segunda generación no tienen ningún efecto sobre el sistema nervioso central, debido a su lipofobicidad que le impide cruzar la barrera hematoencefálica.<sup>11</sup> Durante la hipersensibilidad inmediata se libera la histamina de los mastocitos en una concentración variable, en tanto los ARH-1 varían de acuerdo a sus propiedades fisicoquímicas, su actividad farmacocinética y la dosis empleada.<sup>12,13</sup> *In vitro* los ARH-1 previenen la liberación de mediadores de la inflamación que proceden de los basófilos y los mastocitos. Un antagonista H-1 puede inhibir la liberación de estas substancias de manera más efectiva en un órgano que en otro.<sup>14</sup> Se metabolizan por el sistema citocromo P-450, con una tasa variable de depuración, eliminación sérica y vida media; que se incrementan con la edad.<sup>15</sup> El uso prolongado de estas substancias puede relacionarse con el decremento de su eficacia, por autoinducción del metabolismo hepático e incremento en la depuración hepática con la subsecuente disminución en la concentración sérica y tisular; sin embargo, con el uso de hidroxicina no se ha observado autoinducción del metabolismo hepático.<sup>16,17</sup>

Empleo de ketotifeno: Desde la década de los 70s se han realizado estudios clínicos con el ketotifeno. Esta

\* Departamento de Pediatría del Hospital General de Zona No. 12 IMSS. Cd. Lázaro Cárdenas Michoacán.

\*\* Jefe de Investigación y Educación Médica del Hospital General de Zona No. 12 IMSS. Cd. Lázaro Cárdenas Michoacán.

substancia es un derivado del cicloheptatifeno, potente profiláctico del asma bronquial y antialérgico; su absorción es rápida y alcanza su máxima concentración plasmática entre las 2 a 3 horas; su biodisponibilidad es de 50%, debido a un efecto de primer pasaje al hígado de alrededor del 50%. Se une a las proteínas en un 75%, su vida media es de 3 a 5 horas y llega hasta 21 horas. Se elimina de manera bifásica por la orina (60-79%) en forma de metabolitos inactivos (keto-tifeno-glucorónido); los datos farmacocinéticos indican que los niños mayores de 3 años requieren ya la dosis del adulto (1mg c/12h). Este medicamento impide la liberación de mediadores químicos de las células cebadas y de los basófilos, inhibe la fosfodiesterasa y propicia el aumento del AMPc. Ha demostrado ser un excelente preventivo de la anafilaxia; se han propuesto otros mecanismos de acción, como la disminución en la liberación de histamina a causa de la reacción Ags-Acs y por la interacción de leucotrienos liberados por los basófilos y los neutrófilos; interfiere directamente con los leucotrienos aun cuando han sido liberados y previene y revierte la taquifilaxia causada por beta-adrenérgicos.

Estudios con ketotifeno a dosis de 1 mg cada 12 horas, durante 3 meses, permiten observar mejoría en 86% de los niños con asma bronquial. Los efectos adversos que se informan son: somnolencia en 17.3% siendo ésta transitoria; en el tratamiento de la rinitis alérgica, con dosis de 2 mg (con la cena) durante 8 semanas, se informa mejoría a las 4 semanas en 87.5% y en 90% a las 8 y 12 semanas; la somnolencia se presenta en 42.5%.<sup>18</sup> Otros estudios hechos en el tratamiento de diferentes enfermedades alérgicas, indican que cuando la evolución del padecimiento es mayor de 2 años y son tratados con ketotifeno por más de 3 meses, hay mejoría del asma bronquial en 65%, mejoría relativa en 21% y fracaso en un 14%. Este último resultado predomina en el sexo masculino en 56.8%, con una frecuencia variable, entre 0.06% y 11.3%, y a una edad promedio de 5 a 10 años.<sup>19</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Faliner AM, Martin JR, Byrne OP, Wiedemann PH. Asma: terapéutica en la década de 1990. *Atención Médica México* 1991; 1-17.
2. Bailey CW, Chung F, Lemaqnsker, Reed ECH. Asma: Mejor diagnóstico y control. *Atención Médica México* 1995; 11-27.
3. Estadísticas de egresos hospitalarios. Subdirección Médica IMSS. México D.F. *Departamento de estadística* 1990.
4. Martínez-Cairo CS, Salas RM, Segura MN. Los aspectos epidemiológicos del asma bronquial en la República Mexicana. *Gac Med Mex* 1995; 131: 277-282.
5. Soto QM, Sánchez LF. Factores asociados al asma en Costa Rica: A propósito de un estudio epidemiológico. *Rev Mex Pediatr* 1996; 63: 158-163.
6. Vargas HM, Sienra MJ, Díaz MG y col. Aspectos epidemiológicos del asma infantil en México. *Gac Med Mex* 1996; 132: 255-265.
7. Ter Laak AM, Kelder GM, Bast A, Timmerman H. Is there a difference in the affinity of histamine H-I receptor antagonists for CNS and peripheral receptors? An *in vitro* study. *EVR J Pharmacol* 1993; 232: 199-205.
8. Ruat M, Bouthenat ML, Schwantz JC, Ganellin CR. Histamine H-I receptor heart: unique electrophoretic, morbidity and autoradiographic localization. *J Neurochem* 1990; 55: 379-385.
9. Simons EF, Simons KJ. Antihistamines. In: Middleton E, Reed ChR, Ellis EF, Adkinson NF, Yungingen JW, Busse WW. *Allergy principles and practice*, 4th ed. St Louis Missouri: Mosby 1993; 856-892.
10. Chowdhury BA, Lanomer MA, Fraser CM. Cloning of a gene encoding the human H-I histamine receptor. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 215-217.
11. Zhang MO, Laak AM, Timmerman H. Structure-activity relationships within a series of analogues of histamine H-L antagonist terfenadine. *Evr J Med Chem* 1993; 28: 165-73.
12. White MV. The role of histamine in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 599-605.
13. Simons FER, Murray HE, Simons FJ. Cetirizine and hydroxysine concentrations in human skin. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 222-27.
14. Nacleiro RM, Kagey SA, Linchtenstein LM, Freidhoff L, Pround D. Terfenadine, and H-I inhibits histamine release *in vivo* in the human. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 167-171.
15. Jansens MML. Astemizole; a nonsedatin antihistamine with fast and sustained activity. *Clin Rev Allergy* 1992; 11: 35-63.
16. Clissold SP, Sorkin EM, Goakl. Loratadine a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1989; 37: 42-57.
17. Spender CM, Fausd D, Peters DH. Cetirizine: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutics in selected allergic disorders. *Drugs* 1993; 46: 1055-80.
18. Ocaña H, Rubio M, Arrizabalaga R. Estudio abierto de la eficacia y tolerancia del ketotifeno en comprimidos de liberación prolongada en rinitis alérgica. *An ORL Mex* 1996; 41: 13-7.
19. Huerta LJ. Ketotifeno en las enfermedades alérgicas. *Rev Alergia Mex* 1991; 36: 151-7.
20. Espinoza AJ, Ramírez LM. Manejo del asma bronquial y rinitis alérgica en el niño mediante un programa de control ambiental y educación familiar. *Rev Med IMSS (Mex)* 1994; 32: 447-51.

### Correspondencia:

Dr. José Antonio Carbalal Ugarte  
Av. Lázaro Cárdenas/Río Balsas S/N.  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Ciudad Lázaro Cárdenas Michoacán  
Tel. 01 753 20433 y 01 753 20900  
Ext. 127. C.P. 60950