

Efectividad del ketotifeno vs inmunoterapia, en el tratamiento del asma crónica en los niños

José Antonio Carbajal Ugarte,* Eduardo Pastrana H,** Antonio Sevilla S***

RESUMEN

Objetivo. El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia del ketotifeno vs inmunoterapia, en el asma bronquial, crónica, en niños.

Material y métodos. Cuarenta y cuatro niños con asma bronquial tratados con ketotifeno (grupo A) y 33 tratados con inmunoterapia (grupo B) por más de 6 meses.

En el grupo A ($n = 44$), el tiempo de evolución se presentó en 3.3 ± 3.1 años, y tratamiento 0.7 ± 0.2 años, número de recaídas 1.8 ± 1.6 y hospitalizaciones 1.1 ± 1.3 por año.

El grupo B ($n = 33$) tiempo de evolución 3.9 ± 3.8 años, tratamiento 1.0 ± 0.7 años, recaídas 1.9 ± 1.8 y hospitalizaciones 2.7 ± 7.1 por año.

La duración del tratamiento y número de hospitalizaciones fue mayor en el grupo que recibió inmunoterapia ($p = > 0.05$), en relación a las recaídas no se presentó diferencia estadística significativa.

En el grupo tratado con inmunoterapia, se asoció antihistamínicos y esteroides en el 96.9%, esto traduce poca eficacia de la terapia hiposensibilizante, condicionado por la evolución a largo plazo de la enfermedad, posiblemente debido a que estos pacientes continúan expuestos a los alérgenos desencadenantes.

Palabras clave: Asma, ketotifeno, inmunoterapia.

SUMMARY

The objective of the study is to evaluate the effectiveness of the ketotifeno vs immunotherapy, in the bronchial chronic asthma, in the pediatric population.

It is a study of cases, in patient, with diagnosis of bronchial asthma that has received treatment with ketotifeno or immunotherapy ≥ 6 months in continuous form. Divides in two groups: Group A, treaties with ketotifeno and group B, treaties with immunotherapy.

The statistical analysis which consisted in the Student t test and the calculation of the standard deviation.

In the group A ($n = 44$), the time of evolution was presented in 3.3 ± 3.1 years, and treatment 0.7 ± 0.2 years, number of relapses 1.8 ± 1.6 and hospitalizations 1.1 ± 1.3 per year.

The group B ($n = 33$) time of evolution 3.9 ± 3.8 years, treatment 1.0 ± 0.7 years, relapses 1.9 ± 1.8 and hospitalizations 2.7 ± 7.1 per year.

The duration of the treatment and number of hospitalizations increase in the group that he received immunotherapy ($p = > 0.05$), in relation to the relapses significant statistical difference was not presented.

In the group tried with immunotherapy, you associates antihistaminics and steroids in 96.9%, this translates little effectiveness of the therapy hypsensitize, conditioned by the long term evolution of the illness, possibly because these patients continue exposed to the allergens and irritants triggers.

Key words: Asthma, ketotifeno immunotherapy.

El asma bronquial es un problema de salud pública cuya incidencia va en aumento en México; al menos en las consultas hospitalarias han incrementado de 44.4% a 52.9%/1000 consultas y de 0.8 a 1.5/1000 en la pobla-

ción pediátrica, con una prevalencia de 123.5/1000 consultas otorgadas.¹ Su fisiopatología es compleja e involucra un mecanismo neuroinmune, alteración de diversos sistemas humorales, la participación de la inmunoglobulina E y la activación de interleucinas y adhesinas, responsables de la producción de sustancias químicas que originan el broncoespasmo y la inflamación.²

El tratamiento del asma crónica en los niños incluye el uso de antagonistas de los receptores H-1 e inmunoterapia. Los antihistamínicos son fármacos que compiten con los receptores de histamina, evitando la liberación de mediadores.³⁻⁷ Entre estos compuestos, el ketotifeno es un

* Médico Pediatra. Adscrito al Hospital General de Zona No. 12 IMSS. Cd. Lázaro Cárdenas Michoacán.

** Coordinador Zonal de Investigación y Educación Médica. Adscrito al Hospital General de Zona No. 12 IMSS. Cd. Lázaro Cárdenas Michoacán.

*** Médico Familiar. Adscrito al Hospital General de Zona No. 12 IMSS. Cd. Lázaro Cárdenas Michoacán.

antihistamínico de primera gestación, derivado del ciclo-hepatofeno, su absorción es rápida y alcanza su máxima concentración plasmática entre las 2 y 3 horas; su biodisponibilidad es de 50%, debido a que en su primer pasaje por el hígado se une a las proteínas; su vida media es de 3 a 5 horas pero está presente por 21 horas. Impide la liberación de mediadores químicos de las células cebadas y de los basófilos, inhibe la fosfodiesterasa y propicia el aumento del AMPC en niños mayores de 3 años, la dosis es de 1 mg c/12h.⁸ Los estudios con ketotifeno en niños asmáticos, tratados por tres meses, permiten observar una mejoría en 65 a 86% de los niños, una mejoría relativa en 21% y fracaso en 14% de ellos.^{9,10} En otros informes los niños tratados de manera consecutiva por 3 a 4 meses se señala un índice de recaídas de 23.3% y hospitalizaciones de 22.4% en un periodo de un año.¹¹

Estudios de hipersensibilidad cutánea en diferentes padecimientos alérgicos informan una sensibilidad al polvo y a dermatofagoides, en 75% y 40%;¹² otros, usando pruebas intradérmicas, y RAST refieren una sensibilidad al polvo en 13.5%, a pólenes en 59.4% y a hongos en un 27%.¹³

Gracias a los avances en la inmunología se ha logrado la estandarización caracterización de los estrictos alérgenos, para saber la actividad alérgica a ellos, han surgido así las llamadas unidades biológicas con las que se obtiene mayor significado clínico. Se han utilizado métodos *in vivo* (pruebas cutáneas) e *in vitro* (inhibición RAST, liberación de histamina), para probar esta actividad.¹⁴ En niños con rinitis y asma alérgica, tratados mediante altas concentraciones de alérgenos, muestran mejoría en 70% de los casos a los 2 meses del tratamiento¹⁵ otros refieren mejoría clínica, disminución del número de crisis asmáticas y hospitalizaciones.¹⁶

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia del ketotifeno vs inmunoterapia, en el tratamiento del asma bronquial crónica en niños.

Concentraciones de alérgenos, muestran mejoría en 70% de los casos a los 2 meses del tratamiento,¹⁵ otros refieren mejoría clínica, disminución del número de crisis asmáticas y hospitalizaciones.¹⁶

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia del ketotifeno vs inmunoterapia, en el tratamiento del asma bronquial crónica, en niños.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en un Hospital General de Zona del Instituto Mexicano del Seguro Social, entre enero y diciembre de 1998.

Se incluyeron 77 pacientes menores de 18 años de edad, que tenían como diagnóstico asma bronquial en su expediente clínico; el diagnóstico había sido hecho por

Cuadro 1. Características de los grupos de estudio.

	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Edad* $\bar{X} \pm s$
Grupo A	25 56.6	19 43.2	5.3 \pm 3.6
Grupo B	10 30.3	23 69.7	7.6 \pm 4.0

* Las diferencias no fueron significativas.

los servicios de pediatría, inmunología y alergia seleccionados por haber recibido en forma continua tratamiento con ketotifeno o inmunoterapia durante 6 meses o más.

Estos pacientes se dividieron en dos grupos: el grupo A, incluyó los que fueron tratados con ketotifeno a dosis de 1 mg cada 12 h y el grupo B, aquellos tratados con inmunoterapia.

En todos se investigó la edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, duración del tratamiento, número de recaídas y hospitalizaciones durante el periodo de un año. Para el análisis de los datos se empleó prueba de *t* para muestras independientes; en algunos casos se realizó la transformación no lineal de los datos (logarítmica) para obtener una distribución normal.

RESULTADOS

La distribución de los grupos de estudio fue homogénea, en relación a la edad y tiempo de evolución de la enfermedad (*Cuadro 1*). La duración del tratamiento fue mayor en el grupo que recibió inmunoterapia pero sin diferencia significativa ($p = > 0.05$); en relación a las recaídas tampoco hubo diferencias estadísticas, sin embargo en el número de hospitalizaciones fue mayor en el grupo con inmunoterapia ($p < 0.05$); como se ve en el *cuadro 2*.

Ocho pacientes del grupo A tratado con ketotifeno (18.18%) fueron derivados al servicio de inmunología y alergia para pruebas cutáneas y terapia hiposensibilizante, a pesar de no haber presentado recaídas y ni hospitalizaciones frecuentes. Mientras que en el grupo B

Cuadro 2. Análisis de las variables en pacientes tratados con ketotifeno o inmunoterapia.

Variables	Ketotifeno	Inmunoterapia
Tiempo de evolución*	3.03 \pm 3.01	3.9 \pm 3.8
Tiempo de medicación*	0.7 \pm 0.2**	1.0 \pm 0.7
Número de recaídas*	1.8 \pm 1.6	1.9 \pm 1.8
Número de hospitalizaciones*	1.1 \pm 1.3**	2.6 \pm 7.1

* Promedio \pm desviación estándar

** $p = > 0.05$

hubo necesidad de asociar ketotifeno a 15 (44.11%), astemizol a 2 (5.88%), esteroides a 6 (17.64%) ketotifeno + astemizol a 6 (17.64%) y astemizol + esteroides + teofilina a 3 (8.82%). En uno no se le asoció ningún medicamento.

DISCUSIÓN

En el presente estudio predominaron los varones (54.54%) tal como ha sido observado en otros 17 que informan una relación 1.6: 1 en niños de 0 a 4 años y de 1.2: 1 en niños de 5 a 14 años, con una edad promedio de 6.5 ± 3.82 años.

Algunos autores refieren progresos alentadores al profundizar en los mecanismos inmunológicos que explican la eficacia clínica de la inmunoterapia, como son la disminución de la IgE, el aumento de las células *t* con actividad supresora específica al alérgeno, el viraje de los linfocitos Th2 a Th1 y la producción de anticuerpos IgG1.^{15,16,18} Sin embargo, en el presente trabajo se observaron mayor número de recaídas y hospitalizaciones en el grupo tratado con inmunoterapia, en el que hubo necesidad de asociar al tratamiento antihistamínicos y esteroides, a todos excepto a uno de estos pacientes. Esto traduce que, al menos en el hospital, la terapia hiposensibilizante es poco eficaz. Tal vez esto fue condicionado por larga evolución de la enfermedad y posiblemente debido a que estos pacientes continuaron expuestos a los alérgenos desencadenantes, por lo que es necesario asociar medicación antianafiláctica, con la finalidad de mejorar la función respiratoria.

A pesar de que la inmunoterapia ha sido avalada por múltiples asociaciones para el tratamiento de diferentes enfermedades alérgicas, específicamente en el asma,¹⁸ continúa la controversia acerca de su utilidad, máxime cuando se asocian antihistamínicos y esteroides a su manejo.

En el asma bronquial crónica infantil, intervienen múltiples factores desencadenantes que dificultan su control o curación a pesar de los avances terapéuticos. Con el uso de antihistamínicos e inmunoterapia por tiempo prolongado presentan mejoría relativa, sin embargo, con el uso de ketotifeno por tiempo prolongado (más de 6 meses), presentan menor número de recaídas y hospitalizaciones, por lo que es necesario realizar estudios en niños con asma crónica, tratados exclusivamente con inmunoterapia, para valorar su eficacia por medio de un estudio de casos y controles.

REFERENCIAS

- Rodríguez MR, Gazca BMR, Félix EF, Zamora LE. Incidencia y prevalencia del asma bronquial pediátrica. *Rev Alergia Mex* 1998; 45: 126-129.
- Gasca AA, Ortega CM, Del Río NB, Sienra MJJ. Fisiopatología del asma. *Rev Alergia Mex* 1998; 45: 92-97.
- Ter Laak AM, Kelder GM, Bast A, Timmerman H. Is there a difference in affinity of histamine H-1 receptor antagonist for CNS and peripheral receptors? an *in vitro* study. *Eur J Pharmacol* 1993; 232: 199-205.
- Ruat M, Bouthenat ML, Schwants JC, Ganellin CR. Histamine H-1 receptor heart: unique electrophoretic mobility and autoradiographic localization. *J Neurochem* 1990; 55: 379-385.
- Simons EF, Simons KJ. Antihistamines. In: Middleton E, Reed CH, Ellis EF, Adkinson NF, Yunging JW, Busse WW. *Allergy Principles and practice*, 4th edition St Louis Missouri: Mosby 1993: 856-892.
- Chowdhury BA, Lanomer MA, Fraser CM. Cloning of a gene encoding the human H-1 histamine receptor. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 215-217.
- Janssens MML. Astemizole: a non-sedating antihistamine with fast and sustained activity. *Clin Rev Allergy* 1992; 11: 35-63.
- Carbajal UJA, Pastrana HE. Sinopsis terapéutica. A propósito del ketotifeno en el tratamiento del asma bronquial. *Rev Mex Pediatr* 1998; 65(2): 74-75.
- 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: 13-17.
- Huerta LJ. Ketotifeno en las enfermedades alérgicas. *Rev Alergia Mex* 1991; 36: 151-157.
- Cavazos GM, Lara BA, Treviño HM. Asma bronquial: evolución, IgE sérica y pruebas cutáneas. *Rev Alergia Mex* 1994; XLI(3): 77-79.
- Espinosa MSM, Bolaños AJC, Miranda FAJ. Estudio de hipersensibilidad cutánea: intradérmica a extractos alérgicos y su relación con el lugar de residencia. *Rev Alergia Mex* 1992; XXXIX (6): 115-119.
- Ramos MCJ, Canseco GC. Estudio de hipersensibilidad a aeroalérgenos frecuentes en la región centro de Coahuila. *Rev Alergia Mex* 1994; XLI(3): 84-87.
- Ramírez FW, Olivé PA. Estandarización y caracterización de los extractos alérgicos. *Rev Alergia Mex* 1988; XXXV(4): 93-97.
- Arroyave MC. Inmunoterapia con alta concentración de alérgenos en pacientes pediátricos con asma o rinitis alérgica. *Rev Alergia Mex* 1994; XLI(5): 121-125.
- Buenfil LJA. La inmunoterapia en el asma infantil. *Rev Alergia Mex* 1997; XLI(3): 67-73.
- Rodríguez RM, Martín BA, Félix EF, Zamora LE, Durán CHJ, Gasca BM. Prevalencia del asma aguda en niños. *Rev Alergia Mex* 1998; 45: 9-12.
- Pérez MJ. Utilidad de la inmunoterapia en el asma. *Rev Alergia Mex* 1998; 45: 117-118.

Correspondencia:

Dr. José Antonio Carbajal Ugarte
Av. Lázaro Cárdenas y Río Balsas S/N
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad Lázaro Cárdenas Michoacán
CP 60950
Tel. 01 753 2-09-00 ext. 127
01 753 7-26-23
E-mail: aguila12@mail.interpacific.com.mx