

11237  
173  
2oj-



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**

**KETOTIFENO EN EL TRATAMIENTO DEL  
LACTANTE CON HIPERREACTIVIDAD  
BRONQUIAL**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA**

**P R E S E N T A :**

**LUISA SANCHEZ GARCIA**

**CLINICA LONDRES**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**México, D. F.**

*1992*



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## KETOTIFENO EN EL MANEJO DEL LACTANTE CON HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

### INTRODUCCION

El lactante con sibilancias recurrentes es uno de los problemas más frecuentes y de difícil manejo a los que actualmente se enfrenta el pediatra. Probablemente, una de las situaciones que hace más difícil el manejo de este problema, se debe a la gran diversidad de criterios en cuanto a su etiopatogenia, esto ocasiona que haya múltiples esquemas de tratamiento. Actualmente, se considera a la H. B. (Hiperreactividad Bronquial) como una disfunción en el mecanismo que determina el diámetro de la luz del bronquio y que depende de tres factores: 1) El tono del músculo liso bronquial. 2) El espesor de la mucosa. 3) La cantidad de secreciones presentes en la luz bronquial. Cuando la H.B. se manifiesta, habrá clínicamente la clásica triada de síntomas caracterizados por: tos, sibilancias y disnea (1,2,4).

En algunos individuos, es frecuente encontrar o bien la ausencia, o el predominio de uno o más de estos síntomas, esta situación puede ocasionar el diagnóstico incorrecto-

y privar al paciente del efecto benéfico de los broncodilatadores.

Estas Condiciones son más frecuentes observarlas en el lactante el cual por sus características propias de su edad, presentan un inadecuado desarrollo de la musculatura lisabronquial con disminución de los receptores beta adrenérgicos, así como una mayor frecuencia de infecciones virales, especialmente por virus sincitial respiratorio, lo que ocasiona daño o necrosis epitelial cuando esta situación ocurre, existirá predominio de edema con incremento de la hipersecreción, quedando la broncoconstricción con una menor participación (1,2).

Se ha demostrado, que los virus que afectan al aparato respiratorio predisponen o exacerban la hiperreactividad bronquial (1,3,4).

La H.B. es una característica del asma bronquial, aunque no todos los hiperreactores bronquiales son asmáticos.

Actualmente se acepta el catalogar a todo paciente menor de dos años de edad, que sufra un primer episodio de bronquitis silbante, como bronquiolitis y la etiología a las infecciones virales (4).

Cuando estos cuadros se han presentado en varias ocasiones y habiéndose descartado etiologías como: La fibrosis quística, cuerpo extraño o reflujo gastroesofágico, el diagnóstico con mayor probabilidad será el de asma bronquial, ya que la FQ, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, pueden presentar la H.B. asociada y confundir al clínico con el padecimiento que nos ocupa, además, las infecciones virales u otros padecimientos respiratorios pueden dejar como secuela H.B. y predisponer al desarrollo de alergia respiratoria por sensibilización a alergen~~os~~ ambientales - (4,5).

En los últimos años han aparecido en la literatura mundial una serie de publicaciones relacionadas al tratamiento de la H.B. uno de los productos utilizados para prevención de la H.B. es el Ketotifeno, el cual ha demostrado su efectividad y aunque la mayoría de las publicaciones muestran resultados halagadores, estos resultados han sido reportados en su gran mayoría en sujetos de edad adulta, por lo que hay pocas publicaciones al respecto en los lactantes (2,3, 5).

El Ketotifeno es un fármaco del tipo benzocicloheptatiófenico, el cual se absorbe bien por su administración oral.

Se trata de un compuesto con notables propiedades antialérgicas, ya que se ha descrito que inhibe la activación del eosinófilo, así como su penetración y acumulación, en especial en tejido pulmonar, bloqueando la hiperreactividad de las vías aéreas, con lo que se explica su efectividad como tratamiento en la profilaxis del asma bronquial y los padecimientos alérgicos (7,9). Otros efectos benéficos del Ketotifeno son su marcada acción antianafiláctica y antihistamínica por inhibición directa de la liberación de mediadores químicos, como la histamina, SRL-A, etc., previene el fenómeno de taquifilaxia que frecuentemente se presenta con el uso de agonistas B adrenérgicos. Además, posee la capacidad de bloquear la captación de los iones de calcio en los mastocitos y en la musculatura lisa bronquial, y restablece la sensibilidad de los receptores B adrenérgicos, también se le ha encontrado que tiene una potente y sostenida actividad bloqueadora de receptores  $H_1$ , independientemente de su actividad antianafiláctica o estabilizadora de membranas de las células cebadas (8-10).

Se debe mencionar que su efecto terapéutico se logra a la 4a a 6a semana de administración ininterrumpida, por lo que cuando se le indica como profiláctico, su administración deberá ser a largo plazo.

El objetivo de este estudio fue el de evaluar el efecto benéfico del Ketotifeno como medicamento preventivo, en lactantes que desarrollaron hiperreactividad bronquial, asociado al tratamiento habitual de esta patología.

#### MATERIAL Y METODOS.

En este estudio prospectivo, se reunieron dos grupos de pacientes, con 31 sujetos en cada grupo (62 pacientes en total). Estos pacientes tuvieron diagnóstico de hiperreactividad bronquial, y fueron atendidos en la Consulta Externa de Pediatría y Alergia Pediátrica de la clínica Londres, - en el período comprendido entre Marzo de 1988 a Junio de 1989.

Todos los sujetos fueron revisados al inicio del estudio, - al mes, a los 3 y a los 6 meses de haber ingresado al ensayo. Se tomo como condición inicial para su ingreso, el - que los sujetos hubieran presentado dos o más episodios de bronquitis silbante, clinicamente manifestada por disnea, - tos nocturna, tos continua, sibilancias y respiración estertorosa.

La colocación de los pacientes en los grupos, fue hecha al

azar, y cuando algún enfermo no continuo el manejo establecido, o no acudió a sus revisiones, fue descartado y excluido, sustituyéndose por otro paciente.

El primer grupo de pacientes, fue manejado con sintomáticos; antibióticos, antihistamínicos, broncodilatadores o mucolíticos unicamente, el segundo grupo de enfermos fue manejado de la misma manera, agregándose al tratamiento Ketotifeno en dosis de 0.5 mg cada 12 horas, durante los seis meses que duró el ensayo clínico.

Todos los sujetos incluidos en este ensayo fueron revisados por el autor y a todos se le interrogo al familiar y se evaluaron los siguientes parámetros: Edad en meses, sexo, antecedentes familiares de atopía, edad de inicio del padecimiento, sintomatología, enfermedades concomitantes durante el tratamiento, lugar de residencia (dividiéndose en foráneos o del Distrito Federal) y condiciones ambientales (calificándose como buenas, regulares o malas), alimentación al seno materno, en número de meses que se administró, ablactación, consignándose el mes de edad en que se inició esta.

Del padecimiento en sí, se tomo en cuenta la frecuencia de presentación de las crisis, considerándolos como número de



ataques por mes, calificando estas crisis con escala de le  
ves, moderadas o severas. También se evaluo si hubo o no  
terapéuticas previas, registrando el número de medicamentos  
recibidos, y la evolución a estas medidas, como con mejo--  
ría, sin mejoría y mejoría transitoria.

Los pacientes fueron revisados a lo largo del estudio en -  
cada visita, tomando en cuenta los siguientes signos y sín-  
tomas: Tos continua, tos nocturna, rinorrea, disnea, hipo-  
rexia, fiebre, sibilancias y respiración estertorosa.

Los exámenes de laboratorio y gabinete para el control en  
este estudio fueron: Exudado faríngeo, citología nasal, -  
inmunoglobulinas (estas no se efectuaron en todos los suje-  
tos), radiología de tórax, consignándola como normal, pa--  
trón bronquial o sobredistensión pulmonar, y pruebas cutá-  
neas a inhalables, y a alimentos aunque también éstas no -  
se le efectuaron a todos los sujetos.

Los efectos secundarios también fueron valorados en ambos-  
grupos.

A los resultados obtenidos, se les práctico análisis esta-  
dístico mediante el método de t de student y chi cuadra-  
da.

## RESULTADOS:

El análisis de ambos grupos mostró características homogéneas, no habiendo diferencias significativas. En cuanto a la edad, esta fue de 14.6 meses en el grupo control y de 17.9 en el grupo de Ketotifeno.

Con respecto al sexo, el masculino fue más frecuente en ambos grupos con una proporción de 2:1, coincidiendo con lo reportado por diversos autores en cuanto a la H.B. del lactante (4,5).

El estudio fue realizado en la Clínica Londres de la Ciudad de México, por lo que por razones obvias, el lugar de origen más frecuente de los pacientes fue el Distrito Federal. Se observó además que prevalecieron regulares condiciones ambientales, lo cual está en relación con el nivel socioeconómico de los pacientes y sus familiares que asistieron a esta consulta.

El seno materno se administró en promedio, durante 1 mes para ambos grupos, estando esto íntimamente relacionado con la aparición temprana de sintomatología respiratoria de tipo alérgico, al igual que la ablactación, que se inició en promedio a los dos meses de edad, lo que aunado a -

la alimentación al seno materno corta, favorece la aparición de enfermedades alérgicas (4, 11).

Los antecedentes atópicos fueron positivos aproximadamente en un 50% de los pacientes de ambos grupos.

**T A B L A N ° 1**

PARAMETRO		GRUPO CONTROL N = 31	GRUPO KETOTIFENO N = 31
EDAD EN MESES		14,6 ± 5.8	17,9 ± 5.5
SEXO	MASC.	23 (74%)	20 (64,5%)
	FEM.	8 (26%)	11 (35,5%)
RESIDENCIA	D.F.	25 (80,5%)	30 (96,7%)
	FORÁNEOS	6 (19,5%)	1 ( 3,3%)
CONDICIONES AMBIENTALES	BUENAS	12 (38,7%)	14 (45,1%)
	REGULARES	17 (54,8%)	17 (54,8%)
	MALAS	2 ( 6,4%)	- - -
ALIMENTACION AL SENO (EN MESES)		1.06 ± 0.93	0.60 ± 0.76
INICIO DE ABLACTACION (EN MESES)		2.32 ± 0.87	2.29 ± 1.04

La frecuencia de presentación de las crisis, al inicio del estudio, se presentaba en promedio de una y media vez al mes en ambos grupos, con una intensidad que variaba entre leve y moderada. Durante estos períodos de crisis, los pacientes se ausentaban de la guardería en un 30% (aproximadamente) del tiempo, recibiendo terapéutica contra el padecimiento, con tres o más medicamentos. Esta terapéutica fue en su gran mayoría a base de antibióticos, mucolíticos antihistamínicos, y en algunos casos broncodilatadores, presentado durante su uso una mejoría temporal.

Respecto a los resultados de los estudios realizados a los pacientes, la radiografía de tórax mostró un patrón bronquítico (sobredistensión pulmonar y reforzamiento peribronquial) lo cual indica que la mayoría de ellas fue hecha durante alguna crisis de hiperreactividad bronquial, no se encontraron otras anomalías. Algunos de los pacientes en base a la historia clínica, con sospecha de alergias fueron sometidos a pruebas cutáneas por el método de Multi test y/o Escarificación.

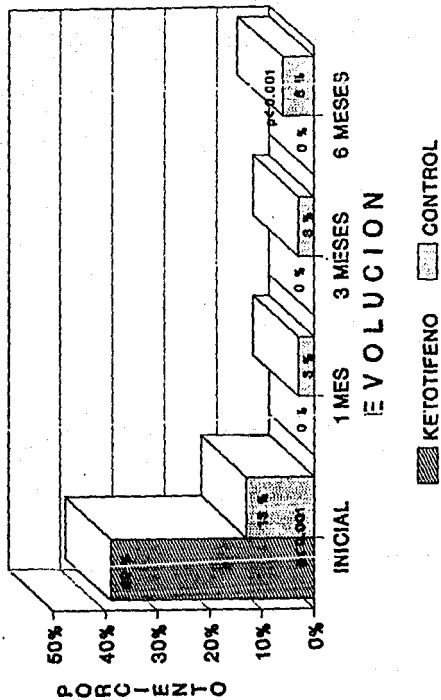
**T A B L A N ° 2**

P A R A M E T R O		GRUPO CONTROL N = 31	GRUPO KETOTIFENO N = 31
FRECUENCIA DE LAS CRISIS (NÚMERO DE ESTAS POR MES)		1.74 ± 0.51	1.55 ± 0.68
INTENSIDAD DE LAS CRISIS	LEVES	17 (54.8%)	17 (54.8%)
	MODERADAS	14 (45.2%)	14 (45.2%)
AUSENTISMO A GUARDERIAS	POSITIVO	11 (35.4%)	7 (22.5%)
	NEGATIVO	13 (41.9%)	24 (77.4%)
	NO REGISTR.	7 (22.5%)	
TERAPEUTICA PREVIA	NINGUNA	1 ( 3.2%)	
	2 MED.	1 ( 3.2%)	
	3 ó MÁS MEDICAMENT.	29 (93.5%)	31 (100%)
RADIOGRAFIA * DE TORAX	NORMAL	13 (41.9%)	8 (24.8%)
	PATRÓN BRONQUIAL	11 (35.4%)	19 (61.2%)
	SOBRE DIS- TENSION PUL- MONAR	5 (16.1%)	4 (12.9%)

\* 2 CASOS DEL GRUPO CONTROL NO TUVIERON Rx.

Respecto a la sintomatología, la disminución de la intensidad de todos los síntomas, rinorrea, tos, sibilancias, respiración estertorosa, disnea, fiebre e hipoxemia, fueron estadísticamente significativos a favor del Ketotifeno (p 0.001 en cada síntoma) a pesar de que prácticamente en todos estos síntomas (excepción hecha de la respiración estertorosa) al inicio del estudio el grupo de Ketotifeno tenía mayores porcentajes de afectación.

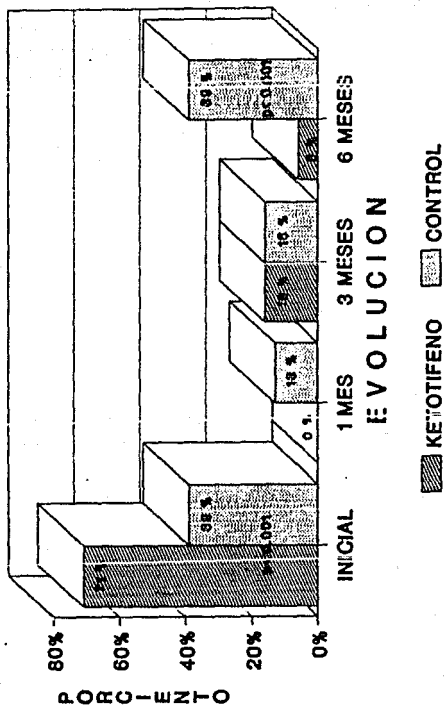
# HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL EN LACTANTES



DISNEA



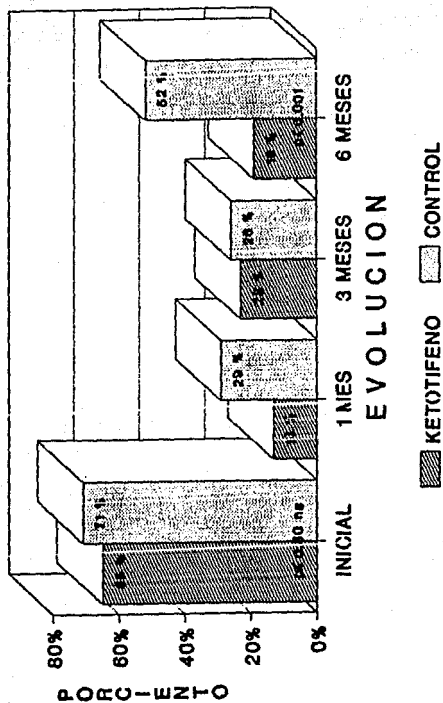
# HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL EN LACTANTES



SIBILANCIAS

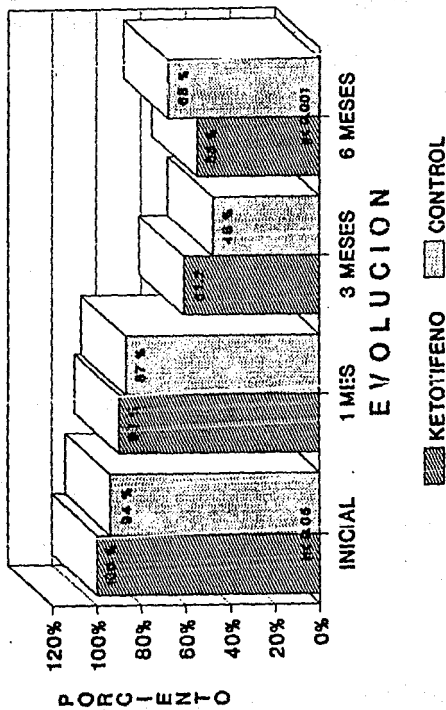
GRAFICA N° 2

# HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL EN LACTANTES



RESPIRACION ESTERTOROSA

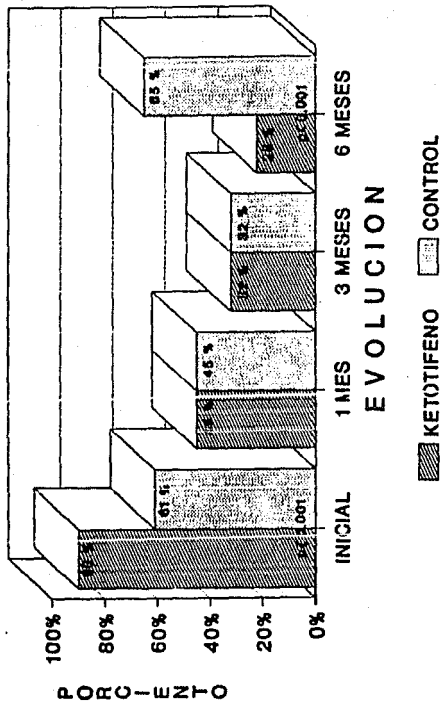
# HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL EN LACTANTES



RINORREA

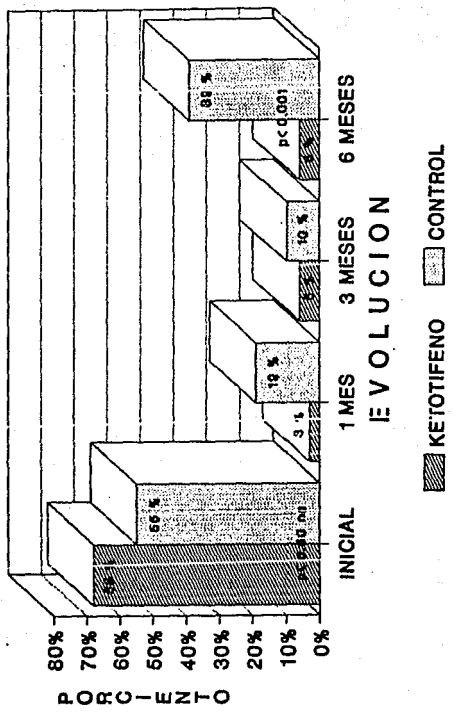
GRAFICA 4

# HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL. EN LACTANTES



TOS NOCTURNA

# HIPERRE:ACTIVIDAD BRONQUIAL EN LACTANTES



HIPOREXIA

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Se debe mencionar también, que el grupo de pacientes que -  
recibieron KETotifeno durante el estudio, tuvieron una dig-  
minución importante del ausentismo a las guarderfas.

La evolución de los casos fue calificada por el familiar,-  
quien manifestó que fue buena en el 74.2% de los casos -  
(23 pacientes) en el grupo de Ketotifeno y regular en el -  
25.8% de los mismos (8 pacientes), y en el grupo control -  
se calificó como buena al 48.3% de los sujetos (15 pacien-  
tes) y regular al 51.7% de casos (16 pacientes), por lo -  
que resulta muy favorable para el Ketotifeno esta aprecia-  
ción de los familiares.

**TABLA N° 3**

PARAMETRO		GRUPO CONTROL N = 31	GRUPO KETOTIFENO N = 31
AUSENTISMO A LA GUARDERIA DURANTE EL ESTUDIO	POSITIVO	9 (29%)	2 ( 6.5%)
	NEGATIVO	22 (71%)	29 (93.5%)
EVOLUCION DE LOS PACIENTES (APRECIACIÓN DEL FAMILIAR)	BUENA	15 (48.3%)	23 (74.2%)
	REGULAR	16 (51.7%)	8 (25.8%)
	MALA	-----	-----

En cuanto a los efectos secundarios, prácticamente estos - no tuvieron importancia y solo se presentaron en 2 pacientes (6.4%) del grupo de Ketotifeno, siendo el efecto secundario reportado, la somnolencia, de carácter leve, y que desapareció sola conforme avanzó el estudio sin necesidad de hacer ajuste de dosis o retiro del fármaco.

#### DISCUSION:

El hallazgo por parte del médico, de pacientes en edad pediátrica con hiperreactividad bronquial, se ha constituido en un problema de salud que aparece cada vez con mayor frecuencia, con la consecuente aparición de asma bronquial, cuando estos episodios de hiperreactividad bronquial se hacen de repetición (5,8,12).

En un ambiente contaminado como el que se tiene en la Ciudad de México, la aparición del síndrome de hiperreactividad bronquial, exagera las tasas de morbilidad por enfermedades del sistema respiratorio, tal y como se ha consigna do por otros autores (13,15).

En este trabajo, los grupos de pacientes analizados, que sufren de hiperreactividad bronquial, fueron pacientes en su



gran mayoría residentes de la Ciudad de México, por lo que la exposición a los diversos contaminantes de la atmósfera de la Ciudad ( NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, CO, etc.) favoreció sin lugar a dudas la aparición de hiperreactividad bronquial - (14,15).

En el grupo de pacientes revisados, los hábitos higiénicos dietéticos también representaron un papel preponderante en la aparición de esta patología. así, podemos apreciar que de acuerdo con Zeiger R. S. (4) y Cortés J. L. (11), la lactancia al seno materno corta y/o la ablactación temprana, van a favorecer la aparición de hiperreactividad bronquial, además de otros padecimientos alérgicos (3,4,11,15)

Como se aprecia en nuestro estudio, el uso de varios fármacos en conjunto, es práctica común para el tratamiento de este tipo de pacientes, habiendo obtenido resultados parciales en la remisión de la sintomatología y curación del padecimiento, esto ya ha sido descrito con anterioridad por diversos autores (7,9).

Los métodos diagnósticos de esta enfermedad ya han sido bien establecidos en otros estudios clínicos (4, 5, 16) y fueron los que llevaron a cabo en este estudio.

Con relación al uso de medicamentos preventivos del lactante con asma o hiperreactividad bronquial; aún hay discrepancias en cuanto a su aplicación práctica, sin embargo en nuestro estudio, los resultados del grupo tratado con Ketotifeno, al compararlos con los obtenidos por el grupo control fueron muy halagadores y de significancia estadística lo cual evidentemente redundó en beneficio de los pacientes estos hechos han sido reportados en series anteriores por otros autores (2, 7-10, 13).

El poder restablecer la integridad de los sistemas y en este caso, del aparato respiratorio y sistema inmunológico, haciendo revertir el cuadro de hiperreactividad bronquial es fundamental, para que los pacientes se puedan reintegrar a su vida cotidiana libres de la sintomatología del cuadro que hoy nos ocupa, con estas acciones, el nivel de salud que se obtiene prácticamente es el normal, así, el uso del Ketotifeno como preventivo de la aparición de hiperreactividad bronquial independientemente de su génesis no deja lugar a dudas (2, 3, 6-10).

La administración de este medicamento se ha incrementado, debido a diversos factores a saber:

- El efecto terapéutico de prevención bien demostrado.

- Facilidad de administración tanto en niños como en adultos. (vía oral).
- Dosificación sencilla ( 1/2 a 1 mg cada 12 horas).
- muy escasos efectos secundarios, lo que lo hace un producto seguro.

Además de estas ventajas, el Ketotifeno ha probado ser muy efectivo aún en administraciones prolongadas, sin fluctuaciones o pérdida de su potencia y seguridad pues no tiene efectos acumulativos (2, 3, 6-10).

**CONCLUSION:**

Con el presente estudio, se puede concluir que el Ketotife no es un fármaco muy útil en la prevención y el tratamiento de lactantes con cuadros respiratorios recurrentes, especialmente en niños con hiperreacción bronquial, habiéndose demostrado una disminución importante de toda la sintomatología, y demostrado que este fármaco está prácticamente libre de efectos secundarios, y con una buena aceptación por los pacientes pediátricos, además de su fácil administración por vía oral.

Se sugiere que a los lactantes que se diagnostique como - H.B. o con bronquiolitis, se le inicie esquema preventivo con Ketotifeno durante un período no menor a 6 meses, con esta medida terapéutica se evitará la exacerbación o aparición de hiperreactividad bronquial.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Page CP, Coyle AJ, Robertson DN The role of PAF, platelets and eosinophils in bronchial asthma. iii: Proceedings of a symposium on: PAF (platelet activating factor) and airway hyperreactivity in asthma. Taipei Taiwan, Republic of China. S. Makino, 1987: 4-11.
- 2.- Makino S. Bronchial hyperreactivity, eosinophils and PAF in asthma, and their relations to prophylactic therapy. IN: Proceedings of a symposium on: PAF (platelet activating factor) and airway hyperreactivity in asthma. Taipei Taiwan, Republic of China. S. Makino, 1987: 4-11.
- 3.- Morley J, and Smith D: Lung inflammation, its significance for asthma therapy. In: Agents and Actions. 1989, 25; Vol. 1 31-35.
- 4.- Zeiger R S: Development and prevention of allergic disease in childhood. Busse W W and Reed Ch E: Asthma definition and pathogenesis. Thurlbeck W W and Hogg JC Pathology of asthma. Ellis E F: Asthma in infancy and childhood. EN: Middleton E Jr, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson NF Jr, and Yunginger J W, eds: Allergy, principles and practice St. Louis: The C.U. Mosby Company, 1988; Vol: 2 40, 930-968; 41, 969-998; 42, 999-1007; 43, 1008-1017; 45, 1037-1062.

- 5.- Hardgreave F K and Ramsdale E H Airway hiperresponsiveness to metacholine or histamine in asthma: Mechanisms. Barnes PJ, Rodger IW, and Jhonson NC. Pathogenesis of asthma IN: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC eds: Asthma basic mechanism and clinical management. London. Academic Press, 1988: 415-444.
- 6.- Morley J: PAF airway hyperreactivity: prospects for novel prophylactic antiasthma drugs. IN: PAF, platelets and asthma. eds: M. Schmitz-Schumann G, Menz, CP Page. Birkhäuser Verlag, 1987 Agents and Actions (suppl) Vol. 21, 87-95.
- 7.- Reid JJ: Double blind trial of ketotifen in childhood chronic cough and wheeze. Immunol. and Allergy Practice. 1989; 11: 143-150.
- 8.- Forche G, and Zenker G: Influence of drug therapy on bronchial hyperreactivity: Int. J. clin. pharmacol. ther. toxicol. 1985; 23: 320-322.
- 9.- González R, Girardi G: A clinical trial of ketotifen in the management of asthma in infants. Immunology and allergy practice. 1988; 10: 222-226.
- 10.- Tinkelman DG: Clinical management of childhood asthma. IN: Proceedings of a symposium on: PAF (platelet activating factor) and airway hyperreactivity in asthma. Taipei Taiwan, Republic of China. S. Makino, 1987: 28-35.

- 11.- Cortés JL: Importancia inmunológica de la lactancia materna. EN: Cortes JL ed: Sociedad de Alergia y Ciencias Afines: Alergia e inmunología en la clínica. México: Sociedad de Alergia y Ciencias Afines, 1979: 195-206.
- 12.- Woolcock AJ, Peat VA, Salome K, and Salome CM: Does bronchial hyper responsiveness equate with asthma? Triangle 1988; 27: 67-75.
- 13.- Löwhagen O, Rak S: Modificación de la hiperreactividad bronquial después de tratamiento con cromoglicato de sodio, durante la temporada de polinización. The jour. of allergy and clin. immunol. 1985; 75: 1-8.
- 14.- Berciano FA, Domínguez J, Alvarez FU: Influence of air pollution on extrinsic childhood asthma. Annals of allergy 1989; 62: 135-141.
- 15.- Massey LF: Medidas de protección vs la contaminación atmosférica en sujetos de alto riesgo. Neumol. y cir. de tórax 1988; 47: 17-28.
- 16.- Hetzel MR: Diurnal variation in peak expiratory flow rate: a diagnostic hallmark. Triangle 1988; 27: 77-94.