

54

11226



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 8
I. M. S. S.

Utilidad del uso de Medicamentos Profilácticos (Ketotifeno y Cromoglicato Disódico) en Pacientes con Asma Bronquial

299634

T E S I S
Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
P r e s e n t a
DRA. PATRICIA AMOR / GARDEA ISLAS



México, D. F. 2001 Febrero



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



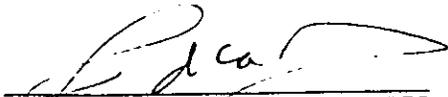
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

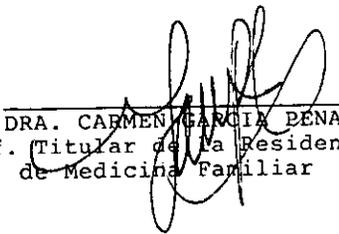
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

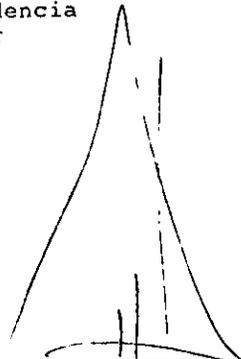
UTILIDAD DEL USO DE MEDICAMENTOS PROFILACTICOS
(KETOTIFENO Y CROMOGLICATO DISODICO)
EN PACIENTES CON ASMA BRONQUIAL



DR. JORGE DE LA FUENTE PARRÉS
Jefe de Enseñanza e Investigación del
Hospital General de Zona #8



DRA. CARMEN GARCÍA PENA
Prof. Titular de la Residencia
de Medicina Familiar



DR. ALEX HERRERA MALDONADO
Prof. Adjunto de la Residencia de
Medicina Familiar



DR GENARO CRUZ ESPARZA
Asesor de Tesis

DRA. PATRICIA AMOR GARDEA ISLAS
Investigador Responsable

A LA MEMORIA DE MI MADRE:
QUE ME ENSEÑO A CAMINAR
POR LA VIDA SIN TEMOR Y A
REALIZAR MIS SUEÑOS.

A TI JOSE LUIS:

QUE ME AYUDASTE Y SIEMPRE
ESTUVISTE A MI LADO EN LOS
MOMENTOS MAS DIFICILES DE
MI CARRERA.

A MI PEQUENA CLAUDIA AMOR
PARA QUE ESTO SEA UN EJEMP
PLO Y ME SUPERE EN LO FU-
TURO.

A MIS HERMANOS CON CARINO
POR SU EJEMPLO DE SUPERA-
CION.

ESPECIAL AGRADECIMIENTO

AL DR. GENARO CRUZ ESPARZA
MAESTRO Y AMIGO QUIEN CON
SU IMPULSO Y EJEMPLO HIZO
POSIBLE ESTE TRABAJO.

A LA DRA. CARMEN GARCIA PENA
POR SU VALIOSA AYUDA PARA LA
COORDINACION DE LA TESIS Y -
SU AMISTAD.

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
OBJETIVO DEL ESTUDIO	16
HIPOTESIS	17
PROGRAMA DE TRABAJO	18
MATERIAL Y METODO	20
RESULTADOS	22
ANALISIS DE RESULTADOS	26
CONCLUSIONES	28
COMENTARIOS	29
ANEXOS	30
BIBLIOGRAFIA	31

INTRODUCCION

Dia con dia en el consultorio el Médico Familiar trata con pacientes con diagnostico de Asma Bronquial ya sea con etiología inmunológica (habitualmente alérgica) y no inmunológica (generalmente infecciosa), pero que en la práctica diaria es Mixta con predominio de una y otra.

Existen también en el asma factores no específicos en los que no hay un mecanismo de acción inmunológico o es difícil de probar. Entre ellos tenemos aspirina, infecciones de todo tipo, ejercicio, irritantes, stress emocional, alteraciones endócrinas, deficiencias nutricionales e inmunológicas, alteraciones del sistema AMP-GMP y otras muchas que de igual manera pueden desencadenar crisis asmáticas.

En vista de la heterogeneidad en la etiología y factores agravantes, es de esperar que la respuesta al tratamiento médico en el asma, también sea variable: así por ejemp. los esteroides disminuyen la inflamación y la secreción, pero no previenen la respuesta inflamatoria a la exposición del alérgeno. Los broncodilatadores son útiles en el momento del espasmo, pero no deben ser administrados como preventivos, ni por periodos prolongados de tiempo por sus efectos indeseables y colaterales, así como por el desarrollo de resistencia farmacológica como resultado del bloqueo de los receptores beta adrenérgicos.

El ketotifeno es un derivado del cicloheptatofeno que ha demostrado tener efecto antianafiláctico inhibiendo la liberación de mediadores químicos en la célula cebada y basófilos. Este efecto es similar al de las xantinas inhibiendo la fosfodiesterasa, propiciando el aumento de AMOC y favoreciendo la broncodilatación. Aumenta también con una acción bloqueadora de los receptores H₁ de histamina y posee además un efecto antagonista del calcio en el músculo liso despolarizado, por lo que es probable que el ketotifeno tenga un efecto directo en la contracción de las fibras lisas provocado por diversos estímulos.

El ketotifeno está desprovisto de propiedades antiserotoninérgicas por lo que no existe la posibilidad de efectos secundarios debidos a estas acciones.

El presente trabajo es un estudio prospectivo con grupo control y doble ciego para valorar la efectividad y tolerancia de los profilacticos del Asma Bronquial y observar si existe o no reducción en la frecuencia, intensidad y duración de los síntomas o signos, y así también probar que no hay dificultad para ser manejados en la consulta diaria del MEDICO FAMILIAR.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El asma bronquial parece seguir la tendencia de otras enfermedades en el sentido de ser un síndrome causado por múltiples mecanismos desencadenantes. En este caso, básicamente -- por el fenómeno de liberación de mediadores celulares de células cebadas. Recientemente se menciona el importante papel -- que juega el ion calcio así como los medicamentos que bloquean sus canales lentos, (1) lo que demuestra que se desconocen aún los mecanismos íntimos de patogénesis y fisiopatología de esta enfermedad.

Con tantas variables descritas, resultaría primitivo pretender controlar esta enfermedad con medicamentos sintomáticos broncodilatadores solamente. En la actualidad se requiere de tratamiento integral, como sería aparte de los medicamentos -- sintomáticos adecuados, control de medio ambiente y, en el caso de asma alérgica, de la que se informa tiene frecuencia global de hasta 50%, (2) con el uso de dietas de eliminación e inmunoterapia. Un aspecto importante ha sido el desarrollo de terapéutica farmacológica preventiva a nivel de liberación de mediadores de células cebadas. Para este trabajo seleccionamos a Ketotifeno y Cromoglicato Disódico para anadirlo al tratamiento integral básico y valorar su utilidad en el control - del asma bronquial.

Ketotifeno El ketotifeno es un compuesto benzociclo-heptatiofénico: hidrogenofumarato de 4-(1metil-4-piperidilideno)-4 H-benzo (4,5) ciclohepta (1,2b) tiofen-10 (9H) ona.

Es el primer fármaco preventivo del asma, activo por vía oral.

El efecto antiasmático del ketotifeno es muy interesante y no se establece sólo en virtud de propiedades antialérgicas, (3). Estudios clínicos a largo plazo, (4) han demostrado que - el ketotifeno disminuye la frecuencia, intensidad y duración de las crisis de asma bronquial, llegando en algunos casos a ha--

cerlas desaparecer. Su acción preventiva es más intensa y más rápida en el asma extrínseca, con un porcentaje global de éxito del orden del 60%. Paralelamente a la mejoría de las reacciones asmáticas hay una mejoría de la tos y una disminución de la expectoración,(5)(6)(7)(8). Las pruebas funcionales respiratorias confirman objetivamente en la mayoría de casos el aumento del volumen espiratorio máximo segundo (VEMS) y de la capacidad vital (CV). Esta mejoría de los trastornos respiratorios del asmático determina paralelamente una disminución en el consumo de broncodilatadores y corticoides, llegando incluso a veces a su supresión total,(7) (4). En estos estudios se redujeron también las teofilinas.

La bibliografía de registro del preparado incluye estudios en los que se pudo disminuir la terapia con corticoides orales (en el 46% de enfermos) en casos sometidos a tratamiento continuo.

Frank,(9) demostró que la acción protectora del ketotifeno aumenta con la duración del tratamiento. En un estudio utilizado para el registro del preparado se administró el ketotifeno a 105 enfermos durante un mínimo de 12 meses, y en un 84% de estos casos se mantuvo constante el efecto profiláctico considerado como "muy bueno" o "bueno".

FARMACOLOGIA:

A) Actividad antianafiláctica.-

El ketotifeno ejerce un efecto antianafiláctico diferente del que presenta el cromoglicato e independiente de la acción antihistamínica. Esta acción antianafiláctica podría explicarse en parte por un antagonismo funcional con la "slow reacting -- substance of anaphylaxis" (SRS-A)

Se ha demostrado que el ketotifeno:

- 1.- Inhibe la anafilaxia cutánea pasiva en la rata, con una intensidad superior a la del cromoglicato,(11).
- 2.- Inhibe el aumento de la resistencia de las vías aéreas --

por administración intravenosa de antígeno en la rata -- previamente sensibilizada. En este efecto el ketotifeno es 50 veces más activo que el cromoglicato, (11).

- 3.- Inhibe el shock anafiláctico inducido por suero equino en el cobayo sensibilizado, (11).
- 4.- Inhibe la liberación provocada de histamina de los mastocitos por el 48/80 (concentrado de N-metil homoanisil-formaldehído) "in vitro", exactamente igual que el cromoglicato disódico, por descenso del flujo intracelular de calcio, (12).

También inhibe la liberación de histamina de los basófilos, como ha demostrado, (13) en su estudio de la liberación de histamina de los basófilos en sujetos con asma extrínseca.

- 5.- Confiere protección frente al broncoespasmo provocado por el ácido acetilsalicílico y el ácido benzoico. Se ha comparado en este efecto protector el ketotifeno -- con el cromoglicato disódico valorando las oscilaciones - del VEMS, (14). La protección conferida por el cromoglicato. Se ha estudiado además el broncoespasmo por tartrazina, ha hallado una buena protección por el ketotifeno y no por el cromoglicato en estos casos, (15).
- 6.- Inhibe el broncoespasmo provocado por los neuroalérgenos en el hombre en el test de provocación bronquial. (16) - valoraron la acción protectora de una dosis única de 2mg. de ketotifeno "per os", comparándola con un placebo, respecto a la disminución del VEMS y los resultados fueron estadísticamente significativos a favor del ketotifeno. (14) en unos tests parecidos comparan el ketotifeno con el cromoglicato disódico y la clemastina, y sacan la conclusión de que la acción protectora del ketotifeno es parecida a la del cromoglicato. También Wüthrick, (15) llega a la misma conclusión.

El ketotifeno no induce taquifilaxia y no presenta - taquifilaxia cruzada con el cromoglicato. En cambio el cromoglicato y sus derivados se caracterizan, por administración re

petida en el animal, por una disminución de su eficacia antina
filáctica,(17).

Los valores del tiffeneau después de la hiperventilación
mejoran después de un tratamiento de 7 días con ketotifeno, --
(15).

En el estudio de Van Durme y colabs. (18) hallan una efi-
cacia comparable del ketotifeno y del cromoglicato en la inhi-
bición del asma inducida por hiperventilación y que sólo se po-
ne de manifiesto en las asmas menos graves.

B) Actividad antihistamínica.-

El ketotifeno ejerce una acción inhibitoria prolongada de las -
reacciones histaminicas, por bloqueo de los receptores H_1 , que
que sin embargo, no puede ser el fundamento de su actividad --
protectora en el asma humana porque la clemastina, antihista-
mínico potente, no la posee.

Charipin, en un estudio realizado para el registro del --
preparado, investigó el efecto del ketotifeno sobre la respues-
ta cutánea a la histamina y a dos liberadores de histamina de
los mastocitos, el clorhidrato de petidina y el 48/80, y obser-
vó una intensa reducción del tamaño de las reacciones cutáneas
bajo la acción del ketotifeno.

(14)(15) estudiaron el grado de protección por el ketoti-
feno del broncoespasmo provocado por un aerosol de histamina y
este ensayo demostró una acción protectora muy intensa.

Radermecher,(19) llegó a la conclusión de que la acción -
antidegranulante del ketotifeno es independiente de sus propie-
dades antihistaménicas. También inhibe la respuesta cutánea a
la histamina en el ratón sin modificar la respuesta a la sero-
tonina,(11). El cromoglicato no posee esta acción.

C) Reducción del número de eosinófilos.-

(6)(8) han observado la disminución rápida de tasas elevadas -
de eosinofilia en el curso de tratamientos con ketotifeno.

D) Ausencia de acción anticolinérgica y antiserotonínica.-
En el test de provocación bronquial con acetilcolina el ketotifeno no ejerce acción protectora alguna. Solamente se observa una cierta acción protectora en los tratamientos a largo plazo, (14)(15). Tampoco modifica la respuesta a la serotonina, (11).

E) Acción preventiva del asma inducida por ejercicio.-
Esta acción protectora parece evidente en algunos de los estudios de registro del preparado y así se le augura una profilaxis eficaz del asma de esfuerzo. (20) han comprobado el efecto inhibitor del asma de esfuerzo por el ketotifeno, y (15) lo comprueba también y lo compara en eficacia al cromoglicato, aunque no lo observa en todos los pacientes con regularidad. Kennedy, (21) no observó esta acción protectora.

F) Acción inhibitoria de la fosfodiesterasa.-
Esta acción es función de las concentraciones y de la naturaleza del soporte biológico utilizado, (11).

INDICACIONES:

El ketotifeno está indicado en la profilaxis continua -- del asma bronquial o de las rinitis por mecanismo inmunológico, o sea de origen alérgico mediado por reagentes con hipersensibilidad tipo I. No está indicado en el tratamiento de la -- reacción asmática aguda.

DOSIS Y DURACION DEL TRATAMIENTO:

La dosis habitual del ketotifeno es de 1 mg. dos veces al día (los primeros días se administra sólo 1 mg. por la noche, - con lo que se intenta cierto acostumbramiento del adulto a la posible somnolencia durante los primeros días del tratamiento)

El efecto preventivo habitualmente se consigue al cabo de

cuatro semanas de haber iniciado el tratamiento con un efecto preventivo máximo a las 8-12 semanas, y en los tratamientos a largo plazo parece que la protección va en aumento proporcionalmente a la duración del tratamiento. No hay ningún inconveniente en esta administración a largo plazo por la ausencia de efecto acumulativo.

EFFECTOS COLATERALES:

Los efectos secundarios son escasos, y no se han observado alteraciones de presión arterial, pulso y peso, y tampoco de ninguna constante analítica en los estudios de registro ni en ningún trabajo publicado, (16). En estos mismos estudios y trabajos aparecen algunos trastornos subjetivos a veces agrupados. Un efecto secundario descrito en algunos casos en ciertos estudios clínicos hay cierta sedación o somnolencia durante los primeros días de tratamiento, que luego desaparece completamente. (Se presenta en un 10-15% de los casos, según Craigs, (22).

Cromoglicato Disódico (CGDS) El CGDS fue descubierto por Altounyan en Inglaterra en 1965, -- (23) y se comercializó a partir de 1968, (24).

QUIMICA:

La estructura química del CGDS no se parece a la de ninguna otra medicación antiastmática. Se presenta en forma de un polvo blanco, ligeramente higroscópico, insoluble en alcohol y moderadamente soluble en agua. Es insípido en principio, pero deja en la boca un regusto ligeramente amargo.

FARMACOLOGIA:

El CGDS impide la liberación de los mediadores en las --

reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por la IgE a través de su efecto protector sobre la superficie del mastocito. También determina el mismo efecto si los mediadores deben liberarse por un mecanismo no inmunológico, (25) como demostró Marshall, (26) en los mastocitos peritoneales del ratón.

No se conoce su mecanismo de acción. Seguramente el CGDS establece cambios en la permeabilidad de la membrana al calcio (27) y por ello interfiere la degranulación

También se ha indicado que disminuye la sensibilidad de los receptores de la irritación en las vías aéreas, (28) con la disminución consiguiente de los reflejos vagales broncoespásticos. Por este mecanismo disminuiría la sensibilidad de los pacientes que presentan asma inducida por el ejercicio.

ABSORCION Y ELIMINACION:

No es válida la absorción por vía oral, pues sólo se absorbe un 1%.

Por inhalación, mediante el turboinhalador especial, sólo un 10% alcanza las vías aéreas inferiores, donde sufre una rápida absorción, con ulterior eliminación por bilis y por orina con una vida media de 46-99 min., (29), mientras que el resto se deposita en la boca y en la faringe, es deglutido y luego se elimina por las heces.

EFICACIA CLINICA:

Si se administra antes de la exposición a un antígeno el CGDS puede disminuir o incluso anular por completo el broncoespasmo que generalmente determina el antígeno, y tanto en la reacción inmediata como tardía, (30). En cambio no se produce este efecto protector si se inhala después de administrar el antígeno. El efecto protector previo al antígeno se prolonga unas dos horas y luego disminuye rápidamente para anularse en cinco horas, (31). Sin embargo si al cabo de cinco horas se --

administra el mismo antígeno tampoco hay broncoespasmo, como resultado de una desensibilización transitoria para este antígeno. En cambio, si se administra otro antígeno diferente a las cinco horas ya hay broncoespasmo.

El CGDS también inhibe el broncoespasmo producido por mecanismos no inmunológicos, como el asma inducida por ejercicio, (32), por aspirina, (34) el asma por hiperventilación, (33), por bebidas alcohólicas (35), Etc. Hay discusión y opiniones contrarias respecto a su efecto protector frente a la provocación con histamina, (36) (37) y con acetilcolina, (37) (38).

Respecto al asma inducida por ejercicio el efecto inhibitor del CGDS parece variable y en la mayoría de casos inferior a la protección con teofilinas, (39) o simpaticomiméticos en aerosol, (40).

El CGDS puede ser útil para salvar una época o situación peligrosa, por contacto probable con un alérgeno por ejemplo - en una estación polínica determinada que provoca molestias o - en la visita a una casa donde hay un animal o sustancia a la que sabemos que el paciente es alérgico. En este caso la inhalación del CGDS durante toda la estación polínica o bien antes de desplazarse al lugar peligroso puede evitar la reacción asmática, (41).

En la profilaxis continua del asma crónica el CGDS es efectivo en muchos pacientes, tanto en los casos de mecanismo - inmunológico como no inmunológico, (42) (43) (44). Sin embargo, los niños y adolescentes parecen proporcionar resultados más favorables que los adultos, (45). Si se administra adecuadamente en pacientes bien seleccionados se observan resultados favorables en porcentajes elevados de casos, que oscilan entre el 65 y el 85 por ciento, (46) (47) (48) (49) (50).

TOXICIDAD:

La toxicidad crónica es prácticamente nula, incluso en estudios multicéntricos a largo plazo, (51) (52).

Los efectos colaterales inmediatos son el broncoespasmo - transitorio, la tos, y la sequedad y regusto amargo de boca. - El broncoespasmo y la tos pueden evitarse con la inhalación -- previa de un broncodilatador (por este motivo algunas presentaciones del producto se asocian con isoprenalina). Se ha observado alguna vez dermatitis facial o general, gastroenteritis aguda y miositis, atribuidas a una reacción alérgica al producto,(53) que posteriormente se comprobó en otras observaciones,(54).

INDICACIONES:

El CGDS es una medicación preventiva que puede usarse para la profilaxis continua del asma crónica.

No es útil en el tratamiento de la reacción asmática aguda. Para que su acción se desarrolle en toda su plenitud se requiere que las vías aéreas no estén obstruidas y por ello, a veces, debe recomendarse el uso de un broncodilatador simpaticomimético en aerosol diez minutos antes del CGDS.

DOSIS:

La dosis usual es una cápsula de 20 mg. administrada cuatro veces al día mediante un turboinhalador especial. Es indispensable demostrar a los pacientes el sistema correcto de inhalación y la cápsula debe quedar vacía en tres o cuatro aspiraciones.

Con el tiempo puede observarse que algunos pacientes aparentan estar bien protegidos con dos o tres dosis al día, y otros, en cambio, en determinados períodos de agravación necesitan seis cápsulas diarias. Si la sintomatología es sobre todo, nocturna deben administrarse dos cápsulas antes de ir a dormir.

BRONCODILATADORES

En los procesos de labilidad bronquial aparece como uno de los trastornos fundamentales la broncoconstricción. Por ello en el momento de establecer un tratamiento el clínico debe luchar contra ella, y por tanto debe conocer todas las posibilidades de lograr una broncodilatación. Los broncodilatadores pueden clasificarse en tres tipos, según su mecanismo de acción:

SIMPATICOMIMETICOS

TEOFILINICOS

ANTICOLINERGICOS

BRONCODILATADORES SIMPATICOMIMETICOS:

La farmacología clínica ha recorrido un fructífero camino a lo largo del cual se han introducido múltiples fármacos, tanto por vía oral, como por vía parenteral y por inhalación. Los más modernos medicamentos de este grupo se han distinguido por la mayor duración de su efecto y por su especificidad sobre los receptores bronquiales.

QUIMICA:

Todas las aminas simpaticomiméticas tienen como núcleo la feniletilamina. Se diferencian por el número y situación de los radicales OH en posición 3, 4 o 5 del anillo benzénico, en la cadena lateral del carbonof o en los radicales unidos al nitrógeno terminal. Estas diversas estructuras determinan funciones farmacológicas distintas (resistencia a la degradación biológica, aumento de la especificidad beta-2, etc.)

La degradación biológica de los simpaticomiméticos naturales viene determinada por la catecol O-metil transferasa (COMT) o por la monoamino oxidasa (MAO), mientras que los sintéticos son degradados por sulfonación.

FARMACOLOGIA:

Ahlquist (1948) dividió los receptores adrenérgicos en alfa y beta, y luego Lands y colabs.,(55) diferenciaron los receptores beta en dos tipos: beta 1 y beta 2.

Los efectos beta adrenérgicos parecen ser mediados por estimulación de la adenilciclase con la consiguiente elevación del AMPc intracelular,(56). Su acción farmacológica consiste en mejorar el transporte mucociliar e inhibir la broncoconstricción. Para obtener un efecto beta estimulante estos fármacos deben llegar a los correspondientes receptores en forma activa, lo cual depende de su estructura química y de su degradación intermedia, y, por ello, de su vía de administración. -- Por vía oral la mayoría de simpaticomiméticos antiguos son degradados en gran proporción en la fase intestinal, y habitualmente también en la fase hepática. Sólo la efedrina es activa por vía oral. También los simpaticomiméticos más recientes como el metaproterenol, la terbutalina y el fenoterol poseen actividad farmacológica por vía oral. También muchos son útiles en aerosol, puesto que esta vía transporta directamente el fármaco a sus receptores en el órgano efector, y entonces se --- muestran activos a dosis inferiores.

USO TERAPEUTICO:

VIA ORAL.- La eficacia terapéutica por vía oral viene restringida por los efectos secundarios (temblor, palpitaciones, ansiedad), que ya pueden aparecer a dosis pequeñas, que, por otra parte, aún tienen poco efecto broncodilatador,(57). Muchos de estos fármacos tienen una vida media muy corta en algunos pacientes, lo cual obliga a administrar dosis muy repetidas para mantener el efecto.

AEROSOLES:- Para conseguir efecto terapéutico el tamaño de las partículas debe oscilar entre las 0.5 y las 3 micras,

porque partículas de mayor tamaño quedan depositadas en tramos superiores del aparato resp. Las partículas de mayor tamaño 30 mic. o más se depositan en la tráquea, las de 10 a 30 mic. en los bronquiolos terminales, las de 3 a 10 mic. en los conductos alveolares, y los de 0.5 a 3 mic. en los sacos alveolares.

Los aerosoles consiguen un acceso directo a los pulmones con posibilidad de obtener elevadas concentraciones del fármaco en la mucosa, y asimismo determinan una absorción intensa de medicación por el pulmón con su correspondiente repercusión en los niveles sanguíneos.

Las ventajas de los beta-adrenérgicos en aerosol son múltiples: su rápido efecto, la mayor rareza de efectos colaterales respecto a la vía oral o parenteral, su facilidad de aplicación, de gran utilidad en la profilaxis del asma inducida por ejercicio, o en cualquier otra reacción asmática inesperada.

EL SALBUTAMOL, B₂ estimulante, inicia su efecto en tres o cinco minutos, consiguiendo el efecto máximo en 15 min. y prolongando su acción durante cuatro o seis horas. También se puede aplicar con nebulizador ultrasónico o similar, 5 mg. en 5 ml. en 10-20 minutos, (58). Su presentación en comprimidos de 2 mg. o de 4 mg. y en jarabe con 2 mg. en 5 ml.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la practica cotidiana de Medicina Familiar el tratamiento con medicamentos profilacticos para Asma Bronquial es poco usual y en algunos casos desconocido lo cual motiva su envio frecuente a segundo y tercer nivel. Es posible disminuir - la morbilidad de los pacientes utilizando estos medicamentos en forma profiláctica?

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Corroborar los beneficios de la medicación profiláctica actual, en los pacientes con Asma Bronquial con sustrato inmunológico y no inmunológico o mixto a nivel de la consulta externa de Medicina Familiar.

HIPOTESIS GENERAL:

El uso de medicamentos profilácticos (ketotifeno y cromoglicato disódico), influyen favorablemente en el control del paciente adulto con Asma Bronquial, disminuyendo la frecuencia de las crisis agudas del padecimiento y algunos posiblemente puedan curar totalmente.

HIPOTESIS DE NULIDAD:

El uso de medicamentos profilácticos (ketotifeno y cromoglicato disódico), no influye favorablemente en el control del paciente adulto con Asma Bronquial.

HIPOTESIS ALTERNA:

El uso de medicamentos profilácticos (ketotifeno y cromoglicato disódico), influyen favorablemente en el control del paciente adulto con Asma Bronquial, disminuyendo la frecuencia de las crisis agudas del padecimiento y algunos posiblemente puedan curar totalmente.

PROGRAMA DE TRABAJO

Se realizó la recopilación bibliográfica nacional e internacional del tema en los meses de diciembre, enero y febrero - de 1989 por el autor del trabajo.

Se diseño el protocolo de de investigación con la bibliografía obtenida, aplicando los lineamientos para su elaboración y análisis en los meses de enero y febrero por el autor - del trabajo.

La captación de pacientes se realizó por medio de los servicios de Urgencias y Consulta Externa de Medicina Familiar -- tras haber llenado los requisitos de inclusión en los meses de marzo, abril, mayo. Estos pacientes fueron derivados al autor del protocolo por los Médicos de Base y Residentes.

Durante la captación de cada paciente incluido en el protocolo se le realizó Histori Clínica completa (ver anexo), estudios de laboratorio y gabinete, en los meses de marzo, abril y mayo por el autor del protocolo.

Una vez realizada la Historia Clínica y haber recabado estudios de laboratorio y gabinete se inició el tratamiento, tanto para el grupo experimental (ketotifeno y cromoglicato disódico) como para el grupo control (se continuo con Broncodilatador), con una duración de 8 meses entre los meses de marzo y - octubre.

La recopilación de resultados se obtuvo mediante la "sábana" en la que se concentraron todos los resultados obtenidos en la Historia Clínica y tarjeta diario de cada paciente en el mes de noviembre por el autor del protocolo.

El análisis estadístico se obtuvo mediante la metodología estadística que se empleo en el proyecto. Se inició con el enunciado de la hipótesis general y de las hipótesis estadísticas (nula y alterna) y terminó con el tipo de prueba que se u-

tilizó para rechazar la hipótesis de nulidad, así como el criterio para rechazar dicha hipótesis, en el mes de diciembre -- por el autor del protocolo.

La presentación de la tesis fue en el mes de enero por el el investigador responsable y el asesor del proyecto.

MATERIAL Y METODO

Este estudio prospectivo, doble ciego se realizó durante el período comprendido entre marzo y octubre de 1989.

Cuarenta pacientes con el Dx. clínico de Asma Bronquial - fueron estudiados en la consulta externa del servicio de Medicina Familiar del Hospital General de Zona Núm. 8 del I.M.S.S.

Pacientes Asmáticos entre los 16 a 40 años, de ambos sexos, con evolución nínima de su padecimiento de un año, sin medicación anterior con ketotifeno o cromoglicato disódico.

Todos los pacientes tenían una Historia Clínica de episodios recurrentes de disnea y sibilancias de por lo menos un mes de duración y recibían medicación con broncodilatadores en -- forma regular y con ingresos frecuentes a Urgencias Adultos -- con una estancia de 12-24 hrs. y algunos siendo necesario su - internamiento a piso de Medicina Interna.

Fueron excluídos del estudio aquellos pacientes que presentaron enfermedad broncopulmonar asociada o de cualquier otro aparato, también fueron excluídos los pacientes que hubieran recibido ketotifeno o cromoglicato disódico con anterioridad.

Los pacientes siguieron un protocolo previamente establecido, según el cual durante los 3 primeros meses se captaron y se les realizó Historia Clínica, fueron divididos en forma aleatoria en fos grupos de características similares. El primer grupo estaba integrado por 20 pacientes que recibieron ketotifeno (grupo experimental), los 20 pacientes restantes formaron el segundo grupo, ellos recibieron broncodilatadores durante todo el estudio (grupo control).

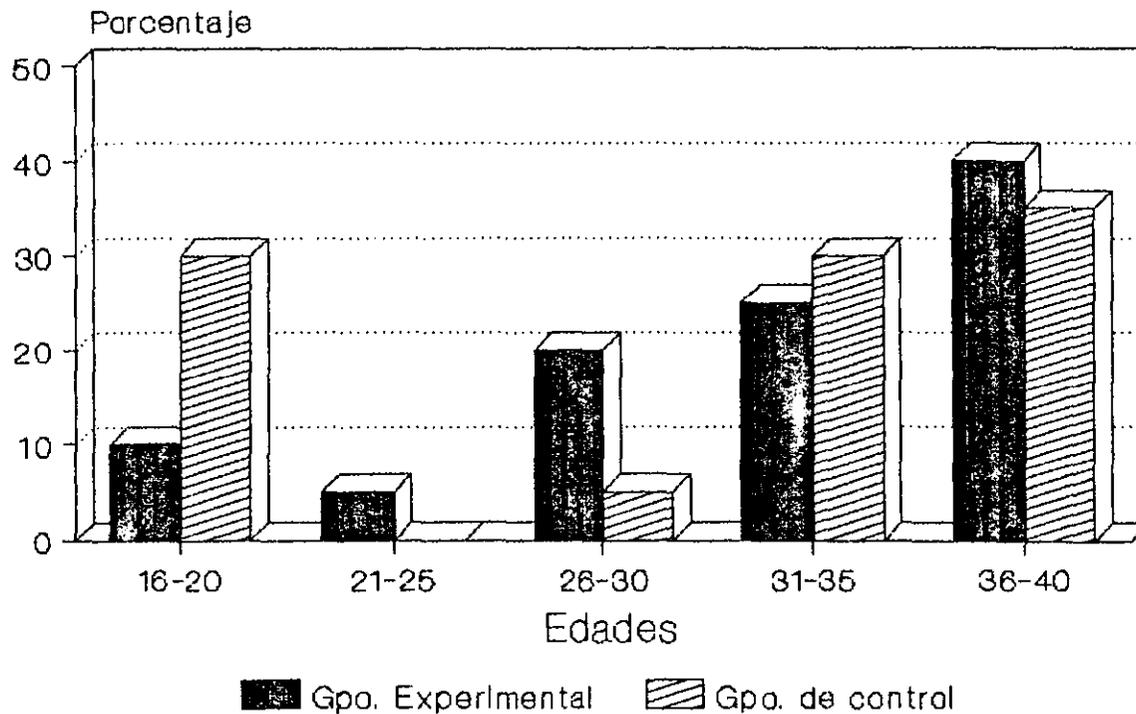
La duración del estudio fue de 8 meses y los pacientes -- fueron evaluados cada mes. Al inicio del estudio y durante ca da visita los pacientes informaban en cuanto a variaciones de sus síntomas tales como disnea, tos, expectoración, crisis asmática, rinitis y la impresión subjetiva en cuanto al progreso de su enfermedad.

Al concluir el estudio se procedió a realizar las gráficas, realizándose las comparaciones estadísticas.

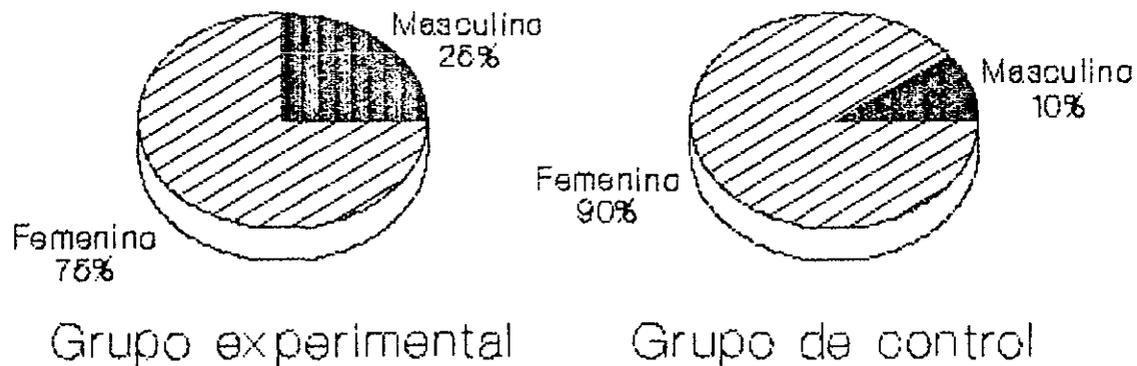
Se analizaron los datos en base a una prueba χ^2 con el siguiente criterio de rechazo:

Se rechaza H_0 si $\chi^2_{exp.}$ es mayor que 7.82

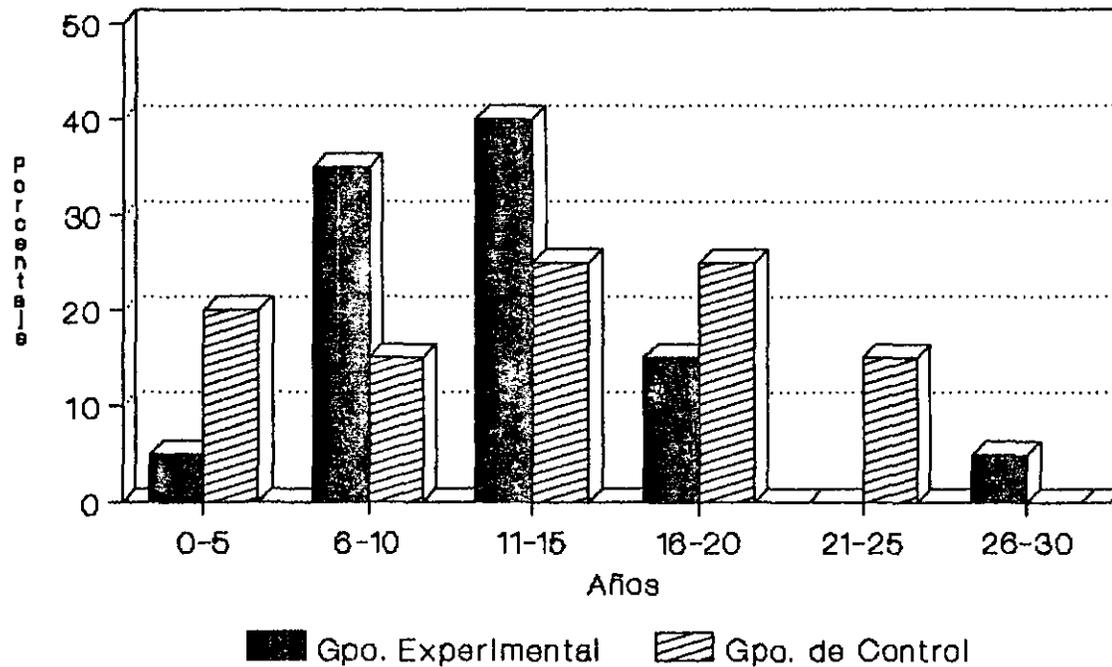
EDAD DE LOS PACIENTES DEL GRUPO EXPERIMENTAL Y DE CONTROL



SEXO DE LOS PACIENTES DEL GRUPO EXPERIMENTAL Y DE CONTROL

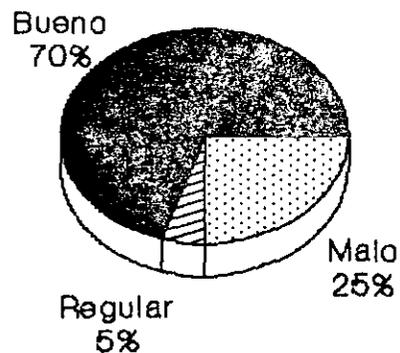


TIEMPO DE EVOLUCION DEL PADECIMIENTO EN LOS GRUPOS EXPERIMENTAL Y DE CONTROL (Asma bronquial)

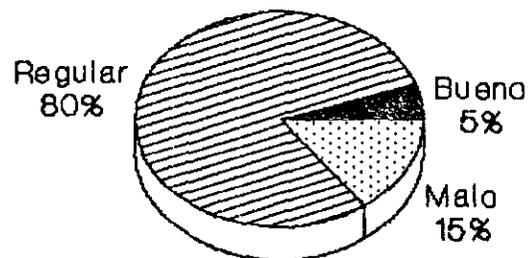


RESULTADOS GLOBALES CON KETOTIFENO Y BRONCODILATADORES

(Diferencia estadística)



Grupo
Experimental



Grupo de
Control

BUENO	1	CRISIS
REGULAR	2-3	CRISIS
MALO	4 ó +	CRISIS

GRAFICA 4

ANALISIS DE RESULTADOS

De los pacientes incluidos en el estudio 20 pacientes recibieron ketotifeno y 20 continuaron con su broncodilatador.

En el grupo experimental encontramos una edad media de 32.6 años con una desviación standar de 6.77 y para el grupo control con una edad media de 30.75 años y una desviación standar de 8.43 (gráfica 1). El grupo experimental estuvo formado por 5 pacientes del sexo masculino (25%) y 15 del sexo femenino (75%) comparado con 2 masculinos (10%) y 18 femeninos (90%) en el grupo control (gráfica 2). En el tiempo de evolución se encontro un promedio de 14.25 años y en el grupo control un promedio de 15 años (gráfica 3).

Para valorar la disminución de la frecuencia de las crisis agudas del padecimiento se midieron en:

BUENO	1	CRISIS
REGULAR	2-3	CRISIS
MALO	4 ó +	CRISIS

En nuestro estudio encontramos en el grupo experimental que de los 20 pacientes un 70% solo presentaron una crisis durante los 8 meses del estudio, comparado con el grupo control que solo de los 20 pacientes un 5% presentaron una crisis durante el estudio.

Cabe mencionar que uno de los pacientes del grupo experimental tubo 5 crisis que requirieron manejo en el Serv. de Urgencias de las cuales 3 fue necesario su Hospitalización al Piso de Medicina Interna, por lo cual en los resultados globales nos da 25% de malo por este paciente.

La tolerancia fue excelente en el grupo experimental (ketotifeno) ya que los escasos efectos secundarios que se presentaron como somnolencia y sequedad de boca, no fueron importantes en cuanto a la severidad de los mismos y fueron de carácter transitorio.

Los resultados fueron distribuidos en la siguiente tabla como sigue:

	BUENO	REGULAR	MALO	TOTAL
GRUPO EXPERIMENTAL	14	1	5	20
GRUPO CONTROL	1	16	3	20
TOTAL	15	17	8	40

Dado que más del 20% de las casillas obtuvieron una frecuencia menor que 5 se tuvo que realizar una modificación en la distribución de los datos para fines de la prueba de hipótesis aplicandose la prueba Probabilidad Exacta de Fisher dado que el total de la muestra fue de 40 pacientes, con un α de 0.01.

	BUENO	REGULAR + MALO	TOTAL
GRUPO EXPERIMENTAL	14	6	20
GRUPO CONTROL	1	19	20
TOTAL	15	25	40

El criterio de rechazo de H_0 fue:

Rechazo H_0 con p que 0.01. Se aplicó el procedimiento que sigue:

$$P = \frac{(A+B)!(C+D)!(A+C)!(B+D)!}{N!A!B!C!D!}$$

Obteniendo el siguiente resultado: $P = 0.000019$

Por lo que p menor que 0.01 por lo tanto rechazamos H_0 concluyendo que si existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos y el tratamiento con medicamentos -- profilácticos es mejor al tratamiento con broncodilatadores únicamente.

CONCLUSIONES

De los resultados que acabamos de exponer se pueden extraer las siguientes conclusiones.

- 1.- Se realizó un estudio prospectivo, comparativo y doble -- ciego en un grupo de pacientes adultos asmáticos PERENNES del Hospital General de Zona #8 del I.M.S.S.
- 2.- Ambos grupos fueron comparados estadísticamente en número, sexo, edad, tiempo de evolución, además el número de crisis durante el estudio.
- 3.- Existe diferencia estadísticamente significativa en favor del grupo tratado con profilácticos en el siguiente parámetro: número de ataques asmáticos.
- 4.- Si bien el grupo tratado con profilácticos presentó una - disminución en el número de visitas al Serv. de Urgencias donde esté alcanzó un valor estadísticamente significativo.
- 5.- En la valoración global de ltratamiento con ketotifeno se obtuvieron resultados excelentes y buenos en un 70% de -- los pacientes, mientras que el grupo control, los resultados fueron solamente del 5%, porcentaje que concuerda con lo esperado.

COMENTARIOS

El uso prolongado de profilácticos en pacientes adultos asmáticos es un arma terapéutica importante y segura en el control de síntomas asmáticos, y sobre todo mejora la calidad de vida de estos pacientes asmáticos.

La tolerancia fue excelente en el grupo experimental por lo que el ketotifeno puede ser administrado sin riesgo alguno para el paciente, ya que los escasos efectos secundarios que se presentaron como somnolencia y sequedad de boca, no fueron importantes en cuanto a la severidad de los mismos y fueron de carácter transitorio.

Así pues en el presente estudio he querido demostrar que el MEDICO FAMILIAR puede y debe manejar a estos pacientes en la práctica diaria sin necesidad de enviarlos a 2o. nivel de atención, requiriendo envío sólo a los pacientes con mala respuesta al manejo con profilácticos o bien en casos que se requiera desensibilización por el servicio de Alergología.

REGISTRADO EN EL INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
BOGOTÁ, COLOMBIA

HISTORIA CLINICA

NOMBRE _____ CEDULA _____
FECHA NAC. _____ EDAD _____ ESCOLARIDAD _____
DOMICILIO _____ TEL. _____
EMPRESA _____ TEL. _____
FECHA DE INGRESO AL ESTUDIO _____

ANTECEDENTES FAMILIARES:

- Asma
- ECCema atópico
- Urticaria
- Intolerancia a alimentos
- Intolerancia a Medicamentos
- Rínitis alérgica
- Choque anafiláctico
- Otros

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS:

- Habitación
- Alimentación
- Hábitos

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:

- Bronquitis recurrente
- Amigdalitis
- Parasitosis
- Eccema atópico
- Urticaria
- Intolerancia a alimentos
- Intolerancia a medicamentos
- Rínitis alérgica
- Cuadros de obstrucción bronquial recurrente a pesar de las medidas de prevención y uso adecuado de broncodilatadores.

PADECIMIENTO ACTUAL:

- Tiempo de evolución

- Características de los accesos (forma de inicio)
- Síntomas iniciales y asociados
- Duración
- Frecuencia
- Ritmo estacional
- Respuesta a broncodilatadores
- Relación causal con:
 - Infección de vías aéreas sup.
 - Clima
 - Ejercicio
 - Estación
 - Polvo
 - Animales domésticos
 - Plantas
 - Alimentos
 - Tensión emocional

EXPLORACION FISICA:

{Características de la mucosa nasal, secreción, cornetes, amígdalas, tórax}.

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE

(Todo paciente al cual se elabora h.c. por primera vez se practicarán los siguientes estudios)

- BHC
- Citología en moco nasal
- CPSC de tres
- Cultivo de exudado faringeo (opcional)
- Rx. de Tórax PA

CLASIFICACION ETIOPATOGENICA DEL ASMA:

- Inmunológica
- No Inmunológica

DIAGNOSTICOS:

TRATAMIENTOS:

BIBLIOGRAFIA

1. Barnes, P.J.: Editorial: Calcium channel blockers and asthma. *thorax*: 38:481-85;1983.
2. McFadden, E.R.: Pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin Immunol.* 73:413-434,1984.
3. Cabanieu, G. y Poirier, C.H. Etude clinique du Kétotiféne dans l'asthme et appréciation de ses effets sur la symptomatologie associée. En asthme bronchique. Colloque de Paris. Paris, Laboratoires Sandoz, 1981, pp. 143-145.
4. Craps, L. cinq ans d'investigations cliniques internationales de Kétotiféne dans l'asthme. En Asthme bronchique. Colloque de Paris. Paris, Laboratoires Sandoz, 1981, pp. - 119-127.
5. Frank, A. A comparison between the efficacy of ketotifen -- and disodim cromoglycate. *Allergol. Immunopathol.* (Suppl.5) 39-42,1977.
6. Gobel, P. The protective effect of ketotifen in bronchial asthma. *J. Int. Med. Res.* 6: 79-85,1978.
7. Dubois de Montreynaud, J. M. Le kétotiféne dans le traitement de fond de la maladie asthmatique. *Rev. Franc. Allergol.* 19: 101-104, 1979.
8. Csajkas, G. Prophylaxie médicamenteuse de l'asthme bronchique. Etude de longue durée avec le kétotiféne. *Therapiewoche* 29: 1872 y 1875-1976, 1979.
9. Frank, A. Nouveaux aspects d'un traitement antiasthmatique a long terme. *Wiener Mediz. Woch.* 129 (Suppl. 54), 1979.
10. Bretz, U. y cols. Nouvelles observations sur l'action antianaphylactique du kétotiféne chez l'animal. En Asthme bronchique. Colloque de Paris. Paris, Laboratoires Sandoz, 1981, pp. 91-99.
11. Martin, U. y Roemer, D. Propriétés anti-allergiques du kétotiféne en expérimentation animale. *Triangle* 19: 2/3,1977.
12. Martin, U. y Roemer, D. Ketotifen, a new type of antianaphylactic agent. *Allergol. Immunopathol.* (Suppl.5) 5-10, 1977

13. Sabbah, A Etude bioclinique du kétotiféne dans l'hypersensibilité réaginique. En Asthme bronchique. Colloque de Paris. Paris, Laboratoires Sandoz, 1981, pp.167-183.
14. Debelic. M. y colabs. The protective effect of a new oral antiasthma agent (ketotifen, HC 20-511) a against experimentally induced bronchospasm. Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 16: 424-429, 1978.
15. Wuthrich, B. Tests de provocation bronchique: effet protecteur du Kétotiféne dans différents modèles in vivo. En Asthme pronchique. Colloque de Paris. Paris, Sandoz, 1981, - pp. 133-142.
16. Girard, J. P. y Cuevas, M. Bronchial challenge in testing new antiasthmatic drugs. Allergol. Immunopathol. (Suppl. 5) 13-16, 1977.
17. Evans, D. P. y colabs. Int. Arch. Allergy 49: 417, 1977.
18. Van Durme, P. y colabs. Comparative study of the protective effect of ketotifen and disodium cromoglycate in polyresistant hyperventilation asthma. En Asthme bronchique. Colloque de Paris. Paris, Laboratoires Sandoz, 1981, pp. -- 157-165.
19. Radermecher, M. Mise en évidence de l'action antianaphylactique du kétotiféne sur des leucocytes et des fragments de poumon humain sensibilisés. En Asthme bronchique. Colloque de Paris. Paris, Laboratoires Sandoz, 1981, pp. 115-117.
20. Charipin, J. y colabs. Eviction des allergénes. En J. Charpin (Ed.), Allergologie. Paris, Flammarion, 1980, pp. 773-777.
21. Kennedy, J. D. y colabs. Comparación entre la acción del cromoglicato sódico y el ketotifeno en la broncoconstricción producida por el esfuerzo en el asma infantil. MTA-Pediatría 2: 90-91, 1981.
22. Craps, L. Cinq ans d'investigations cliniques internationales du kétotiféne dans l'asthme. En Asthme bronchique. Colloque de Paris. Paris, Laboratoires Sandoz, 1981, pp. 119-127.

23. Altounyan, R. E. C. Inhibition of experimental asthma by a new compound—disodium cromoglycate ((Intal)). *Acta Allergol.* 22: 487-489, 1967.
24. Weinbergber, M.M. y colabs. Clinical pharmacology of drugs used for asthma. *Pediatr. Clin. North Am.* 28: 47, 1981.
25. Orr, T.S.C. Mode of action of disodium cromoglycate. *Acta Allergol. (Suppl. 13)* 32:9-27, 1977.
26. Marshall, R. Protective effect of calcium on dextran-induced histamine release from isolated mast cells. *Br. J. Pharmacol.* 46: 767-769, 1972.
28. Jackson, D.M. y Richards, I.M. the further action of sodium cromoglycate. *Br. J. Pharmacol.* 58: 301-302, 1976.
29. Walker, S.R. y colabs. The fate of (¹⁴C) disodium cromoglycate in man. *J. Pharm. Pharmacol.* 24: 525-531, 1972.
30. Booij-Noord, H. y colabs. Immediate and late bronchial obstructive reactions to inhalation of house dust and protective effects of disodium cromoglycate and prednisone. *J. - Allergy Clin. Immunol.* 53: 228-297, 1973.
31. Kolotin, B.M. y colabs. Duration and specificity of sodium cromoglycate on allergen inhalation challenges in asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 48: 344-354, 1971.
32. Godfrey, S. The physiological assessment of the effect of DSCG in the asthmatic child. *Respiration* 27: 353-356, 1970
33. Clark, T. S. Effect of disodium cromoglycate on exacerbations of asthma produced by hyperventilation *Br. Med. J.* 1: 317-319, 1971.
34. Basomba, A. y colabs. The effect of sodium cromoglycate in preventing aspirin induced bronchospasm. *Clin. Allergy* 6: 269-275, 1976.
35. Breslin, A. B. X. y colabs. Effect of disodium cromoglycate on asthmatic reactions to alcoholic beverages. *Clin. Allergy* 3: 81-92, 1973.
36. Inque, S. y Nishima, S. Effects of disodium cromoglycate on airway histamine hypersensitivity and daily pulmonary function in asthmatic children. *En Congress (7th Interna-*

- tional) of Allergology. Florence, 1970.
37. Ryo, U. Y. y colabs. Cromolyn therapy in patients with bronchial asthma. J.A.M.A. 236: 927-931, 1976.
 38. Rosenthal, R. R. y colabs. Inhibition of methacholine challenge by disodium cromoglycate. Am. Rev. Resp. Dis. 121: 90, 1980.
 39. Pollock, J. y colabs. Relationship of serum theophylline concentration to inhibition of exercise-induced bronchospasm and comparison with cromolyn. Pediatrics 60: 840-844, - 1977.
 40. Anderson, S. S. y colabs. Inhaled and oral salbutamol in exercise-induced asthma. Am. Rev. Resp. Dis. 114: 493-500, 1976.
 41. Neuman, I. y Lutsky, I. Laboratory animal dander allergy. II. Clinical studies and the potential protective effect of disodium cromoglycate. Ann. Allergy 36: 23-29, 1976.
 42. Blumenthal, M. N. y colabs. Cromolyn in extrinsic and intrinsic asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 52: 105-114, - - 1973.
 43. Brompton Hospital Trial, 1972.
 44. König, P. Conflicting view points about treatment of asthma with cromolyn. Ann. Allergy 43: 293-296, 1979.
 45. König, P. A review of cromolyn. En B. A. Berman y K. F. MacDonald (Eds.), Differential diagnosis and treatment of - Pediatric allergy. Boston, Little Brown, 1981, pp. 251-58.
 46. Bernstein, I. L. y colabs. A controlled study of cromolyn sodium sponsored by the Drug Committee of the American Academy of allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 50: 235-245, -- 1972.
 48. McLean, W. L. y colabs. Cromolyn treatment of asthmatic children. An. J. Dis. Child. 125: 332-337, 1973.
 49. Crisp, J. y colabs. Cromolyn Sodium therapy for chronic perennial asthma. J. AM. A. 229: 787-789, 1974.
 50. Godfrey, S. y König, P. Inhibition of exercise-induced asthma by different pharmacological pathways Thorax 31: 137-

143, 1976.

52. Morrison-Smith, J: Prolonged use of disodium cromoglycate in children and young persons. En J. Pepys y A. M. Edwards (Eds.), Symposium - The mast cell: its role in health and disease. Tunbridge Wells, Pitman Medical, 1979, pp. 280--282.
53. Settipange, G. A. y colabs. Adverse reactions to cromolyn. J. A. M.A. 241: 811-813, 1979.
54. Scheffer, A. L. y colabs. Immunologic components of hypersensitivity reactions to cromolyn sodium. N. Engl. J. Med. 293: 1220-1224, 1975.
55. Lands, A. y colabs. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. Nature 214: 597-598, 1967
56. Robison, G. A. y colabs. Cyclic AMP. New York, Academic Press, 1971.
57. Dulfano, M. y GLASS, P. Evaluation of a new beta₂ adrenergic receptor stimulant, terbutaline, in bronchial asthma. Curr. Ther. Res. 15: 150-157, 1973.
58. Howarth, N. J. y Gadsby, R. Tratamiento del asma infantil con nebulizaciones de salbutamol. MTA-Pediatria 2: 90, 1981