

11237

2ej

235



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL CENTRAL SUR ALTA ESPECIALIDAD**

**PETROLEOS MEXICANOS**



**“KETOTIFENO CONTRA CROMOGLICATO DE SODIO EN LA  
PREVENCION DE RECAIDAS DE CRISIS ASMATICAS EN  
NIÑOS QUE VIVEN EN UNA AREA DE ALTA  
CONTAMINACION AMBIENTAL”**

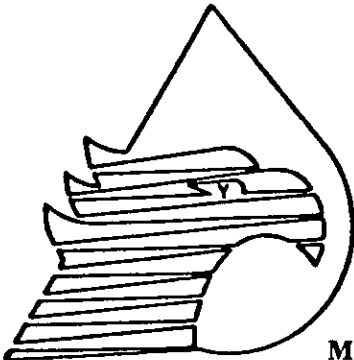
**T E S I S**

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

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

**DR. OTHON ROMERO TERAN**

**TUTOR DE TESIS: DR. GUILLERMO WAKIDA KUSUNOKI**



**MEXICO, D.F.**

**1998**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

2576 00



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.

HOSPITAL CENTRAL SUR ALTA ESPECIALIDAD  
PETROLEOS MEXICANOS

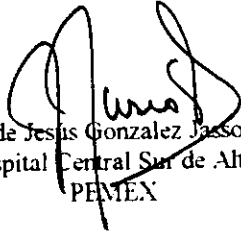
"KETOTIFENO CONTRA CROMOGLICATO DE SODIO EN LA PREVENCIÓN DE  
RECAIDAS DE CRISIS ASMÁTICAS EN NIÑOS QUE VIVEN EN UNA ÁREA DE  
ALTA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL"

Autor de la Tesis  
Dr. Othón Romero Terán  
Residente de 3er año de la especialidad de  
PEDIATRÍA

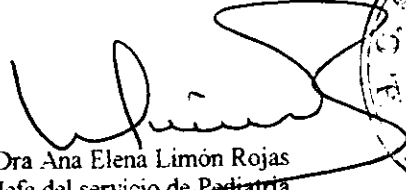
Tutor de la Tesis  
Dr. Guillermo Wakida Kusunoki  
Dra. Ana Elena Limón Rojas

Asesor de la Tesis  
Dra. Carmen Lara

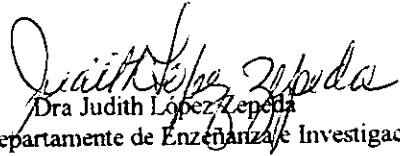
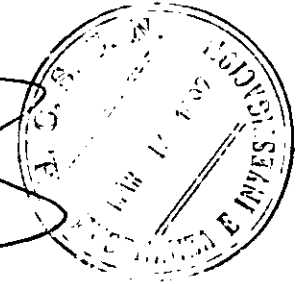
México. DF. Febrero de 1997



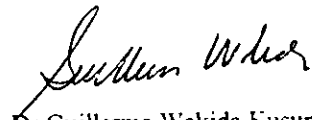
Dr José de Jesús González Jasso y Silva  
Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
PEMEX



Dra Ana Elena Limón Rojas  
Jefe del servicio de Pediatría



Dra Judith López Zepeda  
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación



Dr Guillermo Wakida Kusunoki  
Dra Ana Elena Limón Rojas  
Tutor de Tesis

## DEDICATORIA :

A Dios. por permitirme alcanzar una meta más.

A mis padres :

Sr. Othón Romero Pichardo.

Sra Valeriana Terán de Romero.

A quienes debo todo lo que he logrado. mi gratitud eterna.

A mis hermanos :

Rubén, Cruz, Leonor, Rosa, Ramón y Alejandra.

Los cuales me brindan su apoyo incondicional. Gracias.

A mis sobrinos :

Isacc, Luisa, Ivan, Leslie, Alfredo, Othón, Valeriana y Ubaldo.

Con cariño.

A mis cuñados :

Elvira, Rafael, Miguel, Maru y Francisco. Gracias.

A mi querida novia :

Srita. Miroslava de Jesús Pulido Osorio.

Quien me dio la fortaleza y fé, para salir adelante en los momentos difíciles.

A mis compañeros :

Jorge Felipe Mendez, Teresita de Jesús Alanís G., Ma.Ines A.Ugalde Ugalde.,

Claudia Martínez Acosta, Rodolfo López Garay, Jesús Reyna Figueroa.

Hector Mellado, Miguel A. Gonzalez, Rogelio Nolasco, Gustavo Castrejón

Por compartir momentos gratos y alegres.

A mis maestros :

Dra. Ana Elena Limón Rojas.

Dra Ma del Carmen Obregón Mondragón.

Dra Adriana A.Valenzuela Flores.

Dra Sofía Peña Blancas.

Dra Patricia Zárate Castañón.

Dr Guillermo Wakida Kusunoki.

Dr Octavio Orihuela Chávez.

Dr Carlos Romero Flores.

Dr Rodolfo E. Risco Cortes.

Dr Jose L.Cervantes Petersen.

Dr Jacobo Hálabe Smeke.

Dr Sergio Hernandez R.

Dr Antelmo Martínez Osorio.

Dr Eduardo Sicilia V.

Dr Juan C. Medina Gonzalez.

Por sus enseñanzas, experiencias y amistad.

A mi asesor de Tesis :

Por su aportación de sus grandes conocimientos, para la elaboración de éste trabajo.

A los niños :

Que gracias a ellos, me brindaron la oportunidad de formarme como Pediatra.

## INDICE

1.- Antecedentes	1
2.- Planteamiento del problema	5
3.- Hipotesis	6
4.- Objetivos	6
5.- Metodología	
a) Diseño	7
b) Criterios de inclusión	8
c) Criterios de exclusión	8
d) Criterios de eliminación	8
6.- Definición de variables	10
7.- Técnicas y procedimientos	11
8.- Análisis estadístico	12
9.- Consideraciones éticas	12
10.- Resultados	13
11.- Discusión	14
12.- Conclusiones	16
13.- Bibliografía	17



**ANTECEDENTES:** El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. Se estima que entre el 5º y el 10º de los niños padecen esta enfermedad y parece claro que va en aumento. Según el Concenso Internacional se trata de una enfermedad con participación de numerosas células, principalmente mastocitos y eosinófilos, que en individuos susceptibles provoca síntomas propios de una obstrucción variable al flujo aéreo, reversible espontáneamente o con tratamiento, y una hiperrespuesta bronquial a diversos estímulos (1)

La fisiopatología del asma se caracteriza por un proceso inflamatorio pulmonar crónico en la que interactúan diversos grupos celulares y mediadores químicos responsables del cuadro condicionado por la presencia de hiperreactividad bronquial, definida como la respuesta exagerada de los bronquios ante diversos estímulos que ocasionan obstrucción al flujo de aire, y cuya alteración principal está dada por inflamación peribronquial y broncoespasmo. El asma es una enfermedad crónica de intensidad variable que cursa con periodos de exacerbaciones, pudiendo ir desde síntomas y signos inaparentes hasta condicionar obstrucción total de las vías aéreas. (2).

La crisis asmática se caracteriza por obstrucción y dificultad respiratoria progresiva, súbita, reversible de manera espontánea o por medicamentos, manifestada por lo general por sibilancias y estertores, ocasionada por broncoespasmo, edema e hipersecreción de la mucosa bronquial. Dentro de los factores importantes que pueden desencadenar crisis asmática están los procesos infecciosos, tanto virales como bacterianos, irritante como la contaminación ambiental y el tabaco. El ozono es un componente del medio ambiente capaz de producir hiperreactividad bronquial por un mecanismo de liberadores inflamatorios y a la acumulación y activación de eosinófilos y neutrófilos que incrementan la respuesta inflamatoria (3).

En la evaluación clínica del paciente con crisis asmática es muy importante tomar en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad y de inicio de la enfermedad y de los síntomas, así como el uso de medicamentos en las últimas 24 a 48 horas. Se han propuesto varias clasificaciones para evaluar la intensidad de la crisis de acuerdo a los síntomas que se presenten. Para fines prácticos se clasifica en: leve, moderada y severa, dependiendo del número de crisis, síntomas nocturnos, tolerancia al ejercicio, pico de flujo medido con peak flow meter (PEFR), episodios intercrisis, etc. (2,3)

En el diagnóstico del asma es importante la anamnesis. La presencia de dificultad respiratoria, tos, disnea y dolor torácico son comunes durante las exacerbaciones agudas. La dificultad respiratoria puede no estar presente entre los episodios, pero una historia clínica de tos persistente nocturna o inducida por el ejercicio, tras la exposición al frío deben sospechar de asma. Durante la exploración física se pone de manifiesto un tórax hiperinsuflado e hiperresonante a la percusión, también se observa taquipnea, taquicardia, tos, dificultad inspiratoria y espiratoria, prolongación de la fase espiratoria. A medida que progresa el cuadro aparecen los signos de cianosis, sudoración profusa, respiración difícil y reducida, pulso paradójico. (4).

Para el tratamiento de esta enfermedad existen diversidad de medicamentos, los cuales se dividen en tres grupos: a) los que actúan en la fase inmediata y cuyo efecto principal es la broncodilatación, siendo sintomáticos, sin tener efecto sobre la hiperreactividad bronquial y por lo tanto no modifican la enfermedad, b) los que actúan en la fase inflamatoria tardía de las crisis y c) los preventivos o antiinflamatorios tópicos, que no han demostrado que una vez desencadenada la crisis, la controlen o modifiquen, sin embargo, a largo plazo disminuyen la hiperreactividad bronquial cambiando la intensidad de la enfermedad (5).

En el primer grupo están los agonistas beta 2, cuya acción relajante sobre el músculo liso se obtiene al estimular los receptores beta, con cierto efecto sobre la liberación de mediadores y en la eliminación del moco. Otros broncodilatadores son los derivados de las metilxantinas, los cuales actúan en la inhibición de la fosfodiesterasa aumentando la concentración de AM estimulando la contractibilidad del músculo estriado diafragmático e interactúan con la adenosina. Los otros fármacos de acción broncodilatadora son los anticolinérgicos, mediante su efecto principal de bloquear la vía eferente vagal (6).

En el segundo grupo están los esteroides cuyo mecanismo de acción es modificar la síntesis de proteínas, con incremento de la respuesta de los receptores beta, disminución de la producción de ácido araquidónico con aumento de la producción de lipocortina, lo que inhibe la síntesis de mediadores proinflamatorios (leucotrienos, prostaglandinas, tromboxano). (7).

Con los fármacos descritos se maneja el cuadro agudo, pero ¿que se debe hacer en el periodo intercrisis? . Dentro de este grupo tenemos fármacos antiinflamatorios de uso tópico que actúan a largo plazo principalmente las cromonas y el derivado del cicloheptatofeno, dentro del primer grupo pertenece el cromoglicato disódico, sintetizado a mediados de los años sesenta, el cual interfiere con el transporte de la membrana celular inhibiendo la liberación de mediadores y la activación del calcio libre intracelular, dentro de los mecanismos de acción destacan los siguientes: a) estabilizador de membrana de los mastocitos impidiendo su degranulación. b) efecto antiinflamatorio al limitar la migración celular. c) suprime los reflejos neuronales bloqueando la broncoconstricción inducida por estimulación de las fibras C, mediada por el nervio vago y por neuropéptidos, d) papel protector al inhibir el broncoespasmo secundario al ejercicio y a la exposición a alérgenos, dentro de los efectos colaterales se relacionan más con irritación local, vómitos, urticaria, cefalea e infiltrados pulmonares (8).

Hay varios estudios que demuestran la eficacia del cromoglicato disódico en la profilaxis de las crisis asmática actuando en la fase tardía de la enfermedad (8,9,10).

El ketotifeno es un potente profiláctico del asma bronquial, su absorción es rápida y completa, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de dos a tres horas de haberse administrado por vía oral, impide la liberación de mediadores químicos de la célula cebada y del basófilo, inhibiendo la fosfodiesteras y propiciando con esto el aumento de AMP, así mismo reduce la liberación de la histamina por interacción de leucotrienos liberados por basófilos y neutrófilos . interfiriendo con éstos últimos aún cuando ya han sido liberados, inhibe el intercambio de iones de calcio a nivel celular en el tracto respiratorio (11).

En un estudio multicéntrico en Canadá en donde se maneja 1000 niños portadores de asma bronquial crónica con ketotifeno, siendo controlado, doble ciego, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la profilaxis de crisis asmática. Así mismo Benjamín Volovitz y col estudiaron 30 niños con edades de 1 a 12 años, con asma bronquial crónica encontrando disminución de la sintomatología y de la crisis con el uso del ketotifeno. (12,13)

Hay pocos estudios controlados en los que se comparan el ketotifeno contra el cromoglicato disódico en la profilaxis de crisis asmática.

K. Mattson y cols. en 1980, comparó el ketotifeno y el cromoglicato en el tratamiento ambulatorio en pacientes con asma bronquial extrínseca, encontrando en el grupo del ketotifeno mejor tolerancia y prevención de los ataques de asma que en grupo del cromoglicato disódico. (14)

Szczeklik y cols. en un estudio doble ciego, controlado, estudiaron 56 pacientes a quienes se les dividió en dos grupos, el primero recibió tabletas conteniendo ketotifeno 1mg y un placebo inhalado idéntico al cromoglicato, el otro grupo recibió 20 mg de cromoglicato y placebo en tabletas idénticas al ketotifeno, observando mejor respuesta significativa ( $p < 0.05$ ) en el grupo del ketotifeno en comparación con el grupo del cromoglicato. (15).

Fink y cols. determinaron la inhibición de la actividad leucocitaria en pacientes asmáticos con el uso de ketotifeno, cromoglicato y verapamil, encontrando que tanto el ketotifeno como el cromoglicato disódico tiene efecto sobre la inhibición de la actividad leucocitaria. (16).

Croce y cols en 1995, compararon tres tratamientos, cromoglicato disódico 5mg en aerosol y tabletas placebo (39 pacientes), ketotifeno tabletas y placebo en aerosol (39 pacientes) y placebo en aerosol y tabletas (36 pacientes), el tratamiento fué dado por espacio de 3 meses, durante los cuales observó que el cromoglicato disódico fue superior al ketotifeno en la disminución de síntomas nocturnos, síntomas diarios, y tolerancia al ejercicio, así mismo disminución del uso de broncodilatadores en el grupo del cromoglicato que en el del grupo del ketotifeno. (17)

Por lo que podría considerarse que el cromoglicato disódico al ser un antiinflamatorio que inhibe la degranulación de los mastocitos y actúa en la fase tardía alérgica, tendrá un efecto mejor en aquellos pacientes asmáticos dependiente de IgE. (18).

No encontramos bibliografía sobre el uso de éstos preventivos en zonas de alta contaminación ambiental.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :**

El asma bronquial es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. Se estima que entre el 5 y el 10% de los niños padecen esta enfermedad, que alteran las actividades cotidianas de los pacientes causando un gran ausentismo a nivel escolar y parece claro que esta incidencia va en aumento. En los últimos años los adelantos en el terreno fisiopatológico han considerado a la inflamación como el fenómeno básico subyacente, por lo que ha adquirido un papel fundamental en el tratamiento los antiinflamatorios, a ello se ha unido la disponibilidad de nuevos y potentes fármacos broncodilatadores y la utilización de fármacos preventivos para lograr una mejor respuesta terapéutica. Dentro de éstos últimos esta el ketotifeno y el cromoglicato disódico. Se han realizado pocos estudios en los que se comparan estos dos medicamentos, en los cuales el cromoglicato tiene una efectividad aparentemente menor frente al ketotifeno. Por lo que el fin de este estudio es comparar los efectos preventivos del cromoglicato disódico y el ketotifeno en niños con asma bronquial extrínseca expuestos a concentraciones altas de contaminación ambiental y orientar hacia que medicamento será más efectivo en el tratamiento del asma bronquial.

## **HIPOTESIS:**

Si el cromoglicato disódico tiene un efecto tanto en fase asmática temprana como tardía, así como en la prevención de hiperreactividad bronquial luego entonces tendrá un efecto preventivo mejor que el ketotifeno en los niños asmáticos expuestos a niveles altos de ozono.

## **OBJETIVOS:**

Comparar los efectos preventivos del cromoglicato disódico y ketotifeno en niños con asma bronquial extrínseca expuestos a concentraciones altas de ozono

Evaluar la eficacia de los medicamentos cromoglicato disódico y ketotifeno en relación a los niveles altos de ozono.

## METODOLOGIA:

A.- Estudio experimental, aleatorio, prospectivo, longitudinal.

Al inicio del estudio se realizará una historia clínica, exploración física y los siguientes estudios para apoyar el diagnóstico de asma bronquial.

- a) Radiografía de tórax, electrocardiograma.
- b) Pruebas cutáneas.
- c) Biometría hemática, eosinofilia mayor de 400, glucosa, tgo, tgp, ego.
- d) Cuestionario que contengan las horas de exposición real al ozono (horas que permanecen en el hogar, escuela, calle, etc.)

se realizarán las siguientes mediciones en un lapso de tiempo de 3 meses.

- a) Cuantificar el número de recaídas y hospitalizaciones.
- b) Realizar mediciones diarias de Peak Flow.

## DEFINICION DE LA POBLACION:

### Criterios de inclusion:

1.- Pacientes del servicio de Pediatría del Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex con asma bronquial extrínseca con edad de 6 a 14 años, de ambos sexos.

### Criterios de exclusion :

- 1- Pacientes con tratamiento con corticosteroides o inmunoterapia.
- 2.-Pacientes con enfermedades agregadas como renal, hepática, que pudieran influir sobre la absorción, metabolismo, excreción de los fármacos.

### Criterios de eliminación:

- 1.- Pacientes que durante el tratamiento presenten asma bronquial severa
- 2.- Pacientes que presenten efectos adversos a los medicamentos utilizados.

Los pacientes se distribuirán al azar en 2 grupos :

Grupo I.- Pacientes que residan en una zona de alta contaminación (nivel de ozono por arriba de 100 puntos IMECA). Recibirán tabletas conteniendo el principio activo del ketotifeno (1mg) cada 12hrs por vía oral, por espacio de 3 meses.

Grupo II.- Pacientes que residan en una zona de alta contaminación ambiental(nivel de ozono por arriba de 100 puntos IMECA). Inhalarán el componente activo del cromoglicato disódico(20mg) cada 6hrs por espacio de 3 meses.

Cada grupo tendrá un número de muestra de 72 pacientes.



El seguimiento es con citas semanales para la recolección de datos que el paciente anotará en una hoja especial de recolección que contiene:

- 1.- Nombre.
- 2.- Edad.
- 3.- Sexo.
- 4.- Ficha.
- 5.- Número de control en el estudio.
- 6.- Número y duración del ataque asmático por semana.
- 7.- Medición por el paciente del Peak Flow mediante el Wright Flow Meter, por la mañana(7am) y por la tardes(19pm), anotará la mejor de las 3 mediciones en cada horario.
- 8.- Número de recaídas y hospitalizaciones.
- 9.- Datos clínicos de dificultad respiratoria : Sibilancias ( ) Tos ( ) Disnea ( )  
Tiraje intercostal ( ) Retracción xifoidea ( )
- 10.- Número de horas de recreo.  
Número de horas en el hogar.  
Número de horas en la calle.

## DEFINICION DE VARIABLES :

Edad : 6 a 14 años.

Evaluación clínica de la severidad del asma :

Asma leve.- Baja frecuencia de disnea, sibilancia o tos(aproximadamente una vez por mes). Las exacerbaciones responden rápidamente a los broncodilatadores. La función pulmonar es normal o casi normal y la variación del PEF mínima (20%).

Asma moderada.- Exacerbaciones más frecuentes ( una vez por semana) en las que requieran el uso de broncodilatadores y la variabilidad del PEF es de 20 al 30%.

Asma grave.- Frecuencia alta de crisis asmática( más de una vez por semana), cronicidad de síntomas, alteración en la forma de vida, asistencia escolar y en la participación en juegos y actividades deportivas. La variabilidad del PEF es mayor del 30% y la respuesta a broncodilatadores es incompleta.

Flujo espiratorio pico.- (PEF) flujo máximo después de la espiración.

Síntomas nocturnos.- tos, sibilancias, disnea de predominio nocturno.

Zona de alta contaminación ambiental.- La contaminación atmosférica se entiende como la presencia en el aire de toda materia o energía en cualquiera de sus estados físicos, que al incorporarse a la atmósfera altera su composición y condición natural. El IMECA es el índice metropolitano de la calidad del aire, cuyos valores numéricos permiten relacionar el grado de contaminación atmosférica con los posibles efectos sobre la salud. Se reportan los valores del IMECA del 0 al 500 y se califica de la siguiente manera: 0-50= buena, 51-100= satisfactoria, 101-200= no satisfactoria, 201-300= mala, y de 301-500= muy mala.

La información la obtendremos mediante el sistema que conforma la red automática de monitoreo atmosférico(RAMA). La cual es un sistema que consta de 32 estaciones ubicadas en lugares estratégicos de la zona metropolitana de la Ciudad de México y proporciona la información minuto a minuto todos los días del año.

## TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS :

Se incluyeron en el estudio a todos aquellos pacientes que acudieron a la consulta externa de pediatría, entre los 6 y 14 años de edad y que tuvieron un cuadro clínico compatible con asma bronquial. Se les realizó una historia clínica y exploración física, así como estudios para apoyar el diagnóstico de asma bronquial: radiografía de tórax, pruebas cutáneas, biometría hemática.

Se distribuyeron en 2 grupos en forma aleatoria : El grupo número uno recibió ketotifeno en tabletas de 1 mg cada 12hrs por vía oral, durante 3 meses. El grupo número dos inhaló cromoglicato de sodio (20 mg), cada 6 hrs durante 3 meses.

El seguimiento se realizó con citas semanales para recolección de datos, en un formato especial, en donde el paciente anotó lo siguiente : Número y duración del ataque asmático por semana, número de recaídas y hospitalizaciones, datos clínicos de dificultad respiratoria: aleteo nasal, retracción xifoidea, tiraje intercostal, sibilancias, disnea y tos, número de horas de exposición al medio ambiente, en la escuela, hogar y calle.

#### ANALISIS ESTADISTICOS :

Descripción por promedios y porcentaje.

Pruebas de t de Student por número de recaída.

Pruebas de Chi cuadrada.

Prueba exacta de Fisher doble cola.

#### CONSIDERACIONES ETICAS :

El presente estudio de investigación se sujetó a las recomendaciones éticas normadas por la declaración de Helsinki y sus modificaciones de Tokyo, y alas disposiciones de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.

No se solicitó la autorización de los padres de los pacientes dado que los medicamentos utilizados fueron parte de su tratamiento médico indicado.

## RESULTADOS :

Se incluyeron a un total de 120 pacientes que radican en zonas de alta contaminación ambiental ( nivel de ozono por arriba de los 100 puntos INECA ), de los cuales 48 pacientes integraron al grupo con ketotifeno y 72 pacientes al grupo con cromoglicato de sodio.

De los 48 pacientes integrados al grupo con ketotifeno, 26 (12.4%) fueron niños y 22 (10.5%) niñas, como se muestra en la gráfica número 1. La edad promedio fue de 8.2 años. A este grupo de pacientes se le administró ketotifeno por vía oral a dosis de 1 mg cada 12 hrs durante 3 meses.

El segundo grupo integrado por 72 pacientes, de los cuales 38(27.3%) fueron niños y 34 (24.4%) niñas, como se muestra en la gráfica número 2. La edad promedio fue de 8.2 años. Los pacientes se les indicó cromoglicato de sodio inhalado a dosis de 20 mg cada 6 hrs durante 3 meses

Al evaluar el número de recaídas en ambos grupos, se reportó un porcentaje mayor de recaídas en el grupo con ketotifeno que en el grupo con cromoglicato de sodio, siendo del 20% ( 10 pacientes ), en el grupo con ketotifeno y sólo 2.7% ( 2 pacientes ), en el grupo con cromoglicato de sodio, como se observa en la gráfica número 3.

En relación a la eficacia en la prevención de recaídas en ambos grupos, se observaron que la respuesta preventiva fue mejor en el grupo de pacientes con cromoglicato de sodio ( 70 de 72, 97% ) que en el grupo con ketotifeno ( 38 de 48, 80% ), con un riesgo relativo = 7.5 y una  $X^2$  para recaída = 11.38, reportándose una diferencia estadísticamente significativa a favor del cromoglicato de sodio con una  $p < 0.001$ , como se muestra en la gráfica número 4.

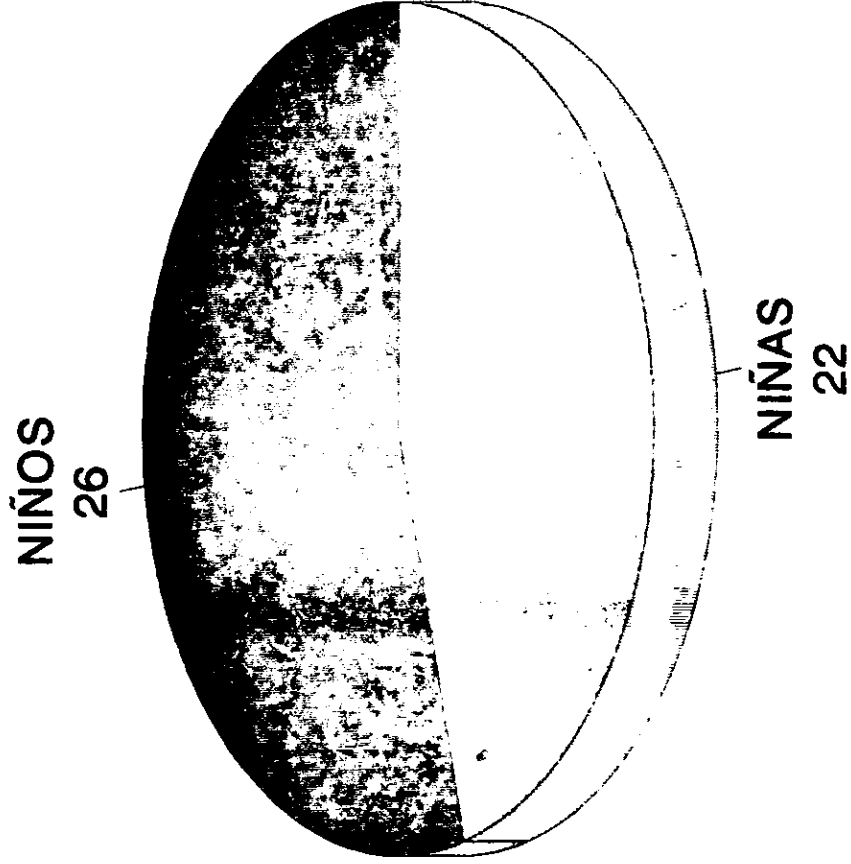
Para el número de hospitalizaciones, sólo requirieron 2 pacientes para el grupo con ketotifeno y 0 pacientes para el grupo con cromoglicato de sodio, reportándose una  $X^2$  para hospitalización = 3.05 y una  $p > 0.05$ , siendo no significativa estadísticamente como se observa en la gráfica 3.

Así mismo, se observó que la respuesta en el grupo con cromoglicato de sodio fue superior al grupo con ketotifeno, en la disminución de síntomas nocturnos ( tos, disnea ), síntomas diarios, tolerancia al ejercicio y disminución del uso de broncodilatadores.

En relación a los efectos secundarios a la administración de ambos fármacos fueron escasos y siempre de carácter leve y transitorio, además de que desaparecieron con el tiempo, siendo la somnolencia el principal efecto en el grupo con ketotifeno y cefalea e irritación local en el grupo con cromoglicato de sodio.

No se encontró diferencias en cuanto al sexo, manteniendo una relación sexo masculino:femenino de 1:1.

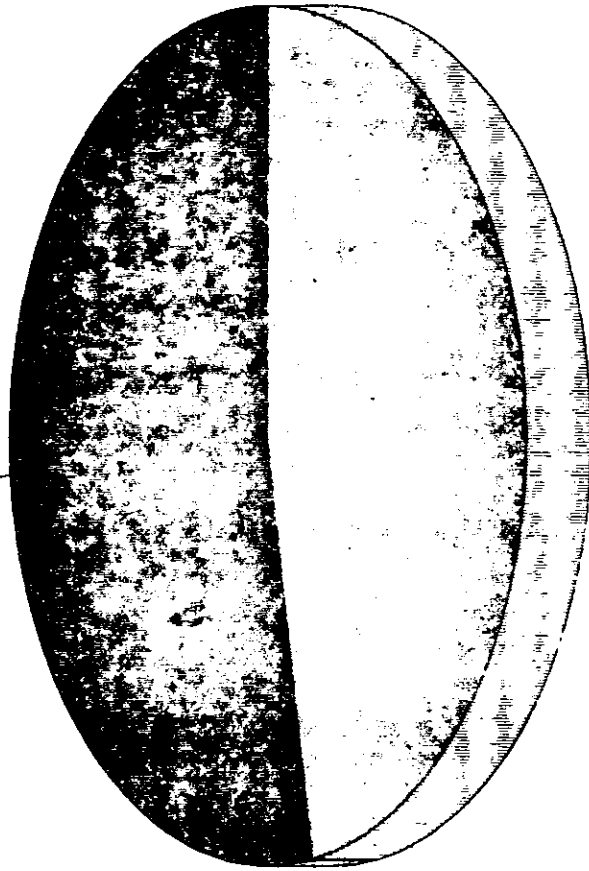
# DISTRIBUCION POR SEXO EN PACIENTES CON KETOTIFENO



GRAFICA 1

# DISTRIBUCION POR SEXO EN PACIENTES CON CROMOGLICATO

NIÑOS  
38



NIÑAS  
34

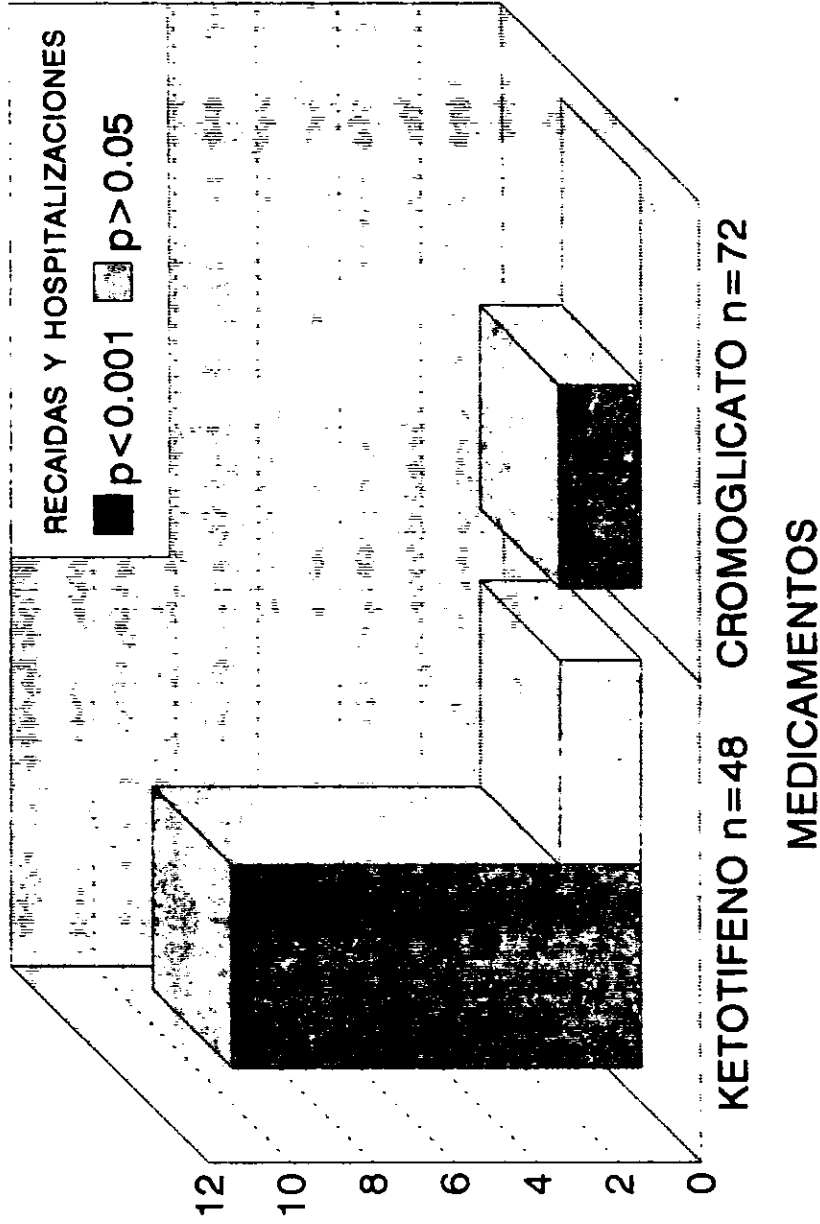
$n=72$

■ NIÑOS

□ NIÑAS

GRAFICA 2

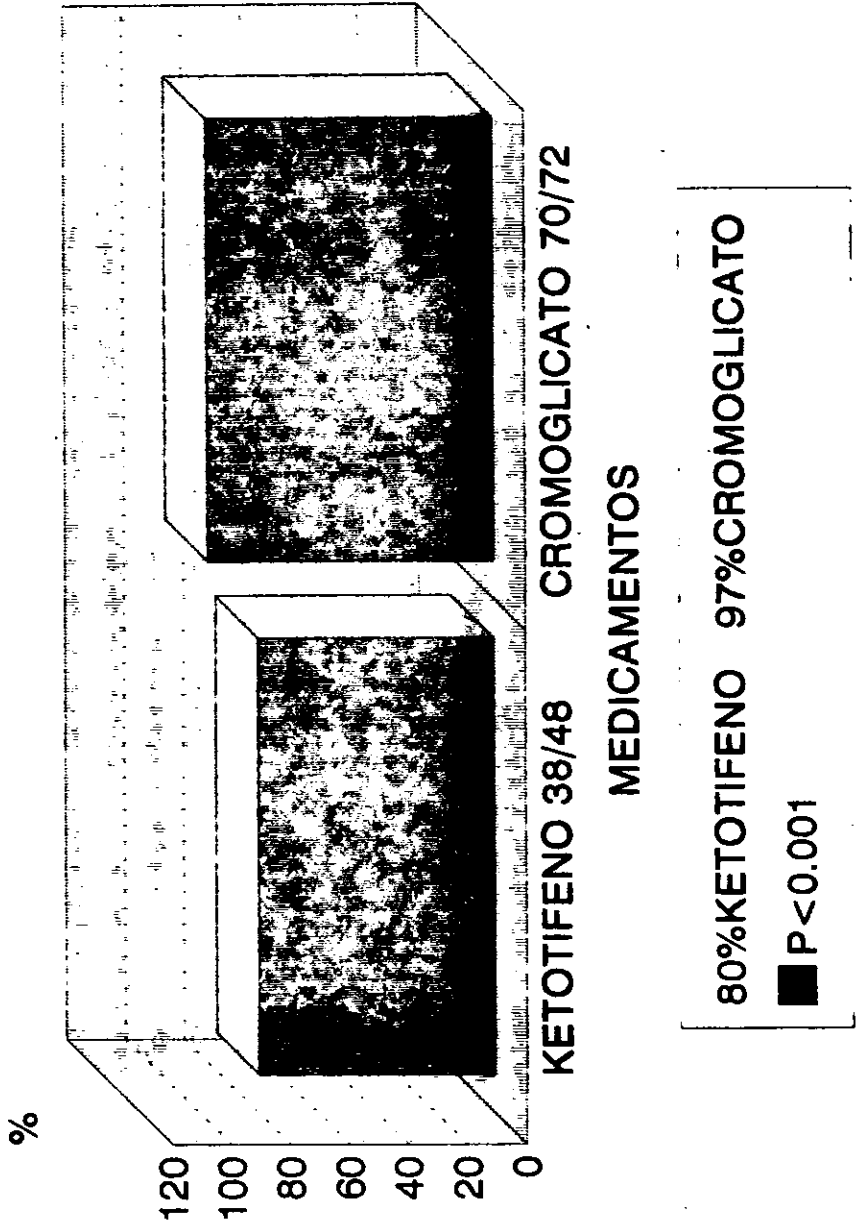
# PACIENTES CON RECAIDAS Y HOSPITALIZACIONES KETOTIFENO CONTRA CROMOGLICATO



GRAFICA 3



# PORCENTAJE DE EFICACIA (SIN RECAIDAS) KETOTIFENO CONTRA CROMOGLICATO



GRAFICA 4

## DISCUSION :

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, en el tratamiento preventivo de las crisis asmática con ambos fármacos fueron buenos, siendo mucho mejor con el uso del cromoglicato de sodio, resultado similar a otro estudio realizado en Sudamérica por Croce J. Negreidos y col. 17

A diferencia de lo reportado en la literatura, en donde el cromoglicato de sodio tiene una efectividad menor frente al ketotifeno. 13, 14, 15

Nuestro estudio es el primero que se realiza empleando a éstos dos fármacos preventivos en zonas de alta contaminación ambiental.

Siendo el Ozono un contaminante que más se ha asociado con las crisis asmática y con el incremento en la hiperreactividad en pacientes asmáticos atópicos, por un mecanismo de liberadores inflamatorios y a la acumulación y activación de eosinófilos y neutrófilos que incrementan la respuesta inflamatoria.

Es por eso, que a pesar de que el ketotifeno, impide la liberación de los mediadores químicos de la célula cebada y del basófilo, proporcionando un aumento del AMP, inhibición de la fosfodiesterasa, reducción de la liberación de histamina por interacción de leucotrienos y neutrófilos e inhibiendo el intercambio de iones de calcio a nivel intracelular en el tracto respiratorio, funciones similares al cromoglicato de sodio, pero a diferencia del ketotifeno, el cromoglicato de sodio actúa en la fase tardía alérgica, al alterar la respuesta de células involucradas en la respuesta asmática, como los neutrófilos, al incrementar el calcio libre intracelular que es el paso temprano en la activación de polimorfonucleares, el cual interfiere en el transporte a través de la membrana inhibiendo la liberación de mediadores, la activación y quimiotaxis de los PMN.

Esta acción puede relacionarse con su capacidad de inhibir la activación de leucocitos directamente, lo cual explica porqué el cromoglicato de sodio bloquea las reacciones asmática tardía, ya que en animales de experimentación y posiblemente en el hombre, la respuesta tardía parece ser dependiente de neutrófilos. 18

Así mismo, al aumentar la fagocitosis de los PMN humanos, los cuales en niños asmáticos tienen disminución de los receptores Fc y de complemento sobre su superficie, comparado con niños normales. 8

Nuestros resultados nos demuestran que es evidente que el cromoglicato de sodio, es más efectivo que el ketotifeno en el tratamiento preventivo de crisis asmática en una población infantil que radica en zonas de alta contaminación ambiental.

## CONCLUSIONES :

- 1.- El cromoglicato de sodio es un mejor preventivo en las recaídas de crisis asmática que el ketotifeno en una zona de alta contaminación ambiental (  $p < 0.001$  ).
- 2.- No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ambos fármacos en relación al número de hospitalizaciones (  $p > 0.05$  ).

## BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Pajarón de ahumada, M; Cabrera, GR.: Protocolo de tratamiento del asma infantil. *Anales españoles de pediatría* . 43(6), 439-446, 1995.
- 2.- Sienna-Monge JJ; Baeza-Bacab MA : Tratamiento del asma. *Bol Med Hosp Infant Mex* 52(7): 443-450, 1995.
- 3.- Ortega-Martell JA; Huerta-López JG: Crisis asmática en la infancia. *Criterios Pediátricos* 7(10) : 37-40, 1991.
- 4.- International Consensus Report on Diagnosis and Management of asthma. *Allergy*. 47 suppl. 13, 1992.
- 5.- Warner Jo, Götz M, Landau LI, Levison H, Milner D, Pedersen S, y col. Management of asthma; a consensus statement. *Arch Dis Child*. 64:1065-79, 1991.
- 6.- Szelter SF: Glucocorticoid therapy for asthma. *Clinical pharmacology .. J. Allergy Clin Immunol*. 1:147-65, 1991.
- 7.- A B Kay. Asthma and inflammation . *J. Allergy Clin Immunology*. 87: 893-909, 1991.
- 8.- Gómez-Castillo CA, Cisneros-Gonzalez N, Martínez-Cairo C: Efecto in vitro del cromoglicato disódico sobre la actividad fagocítica de los polimorfonucleares en pacientes asmáticos sanos. *Rev. Alergia Mex* 32(5), 89-95, 1995.
- 9.- Furfano, S, Spier Shelton, Monique R.: Efficacy of cromoglycate in persistently wheezing infants. *Arch Dis Child* . 71: 331-334, 1994.
- 10.- Blumenthal M.N., Selcow MD: A multicenter evaluation of the clinical benefits of cromolyn sodium aerosol by metered-dose inhaler in the treatment of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 81(4). 681-7, 1988.
- 11.- Huerta-Lopez JG: Ketotifeno en las enfermedades alérgicas. Estudio retrospectivo de 1.000 casos tratados en México. *Alergia e inmunología pediátrica*. 4(3) 74-79, 1995.

- 12.- Rackham, MA, Brown CA, Chandra, R.K.: A Canadian multicenter study with Zaditen(ketotifen) in the treatment of bronchial asthma in children aged 5 to 17 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 84: 286-96. 1989.
- 13.- Volovitz, MD, Varsano L: Efficacy and safety of ketotifen in young children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 81: 526-30. 1988.
- 14.- Mattson K, H, Poppius AA.: Comparison of ketotifen, Disodium cromoglycate and placebo in the Treatment of Adult Patients with Extrinsic Asthma. *Respiration* 39 (suppl 1) 20-23. 1980.
- 15.- Szczeklik, GA, Czerniawska-Mysik, T.: Ketotifen versus sodium cromoglycate in the Therapy of Allergic(Extrinsic) Bronchial Asthma. *Respiration* 39(suppl.1): 3-9. 1980.
- 16.- Fink, MA, Bibi MH: Ketotifen, disodium cromoglycate and verapamil inhibit leucotriene activity: determination by tube leucocyte adherence inhibition assay. *Annals of Allergy* 57: 103-106. 1986.
- 17.- Croce J, Negreidos EB, Mazzei GA: A double-blind, placebo-controlled comparison of sodium cromoglycate and ketotifen in the treatment of childhood asthma. *Allergy.* 50:524-527. 1995.
- 18.- Kay AB, Walsh GM, Moobel R. : Disodium cromoglycate inhibits activation of human inflammatory cells in vitro. *J. Allergy Clin Immunol.* 80: 1-8. 1987.