

# **PREVENCION DEL DESARROLLO DE SIBILANCIAS Y DE ASMA BRONQUIAL EN NIÑOS DE ALTO RIESGO CON KETOTIFENO (\*)**

**Dr Eleodoro Freyre Roman y Dr Rodolfo Rebaza Gonzales, Arequipa (\*\*)**

## **RESUMEN**

Con el propósito de evaluar la eficacia profiláctica del Ketotifeno en la prevención del desarrollo ulterior de episodios de sibilancias en niños no asmáticos, pero de alto riesgo según una escala elaborada con anterioridad, se estudiaron dos grupos de 21 niños cada uno, similares entre sí respecto a la edad, distribución por sexo y puntaje de riesgo al inicio del estudio. A los niños de uno de los grupos se les administró Ketotifeno y a los del otro no, siguiéndoseles durante 12 meses para estimar el desarrollo de sibilancias en ese período.

Se investigó, también, la frecuencia de factores ambientales del hogar como la presencia de fumadores, de animales domésticos, de cuartos alfombrados y el número de hermanos menores de 10 años. Estos factores fueron similares en ambos grupos.

Al encontrarse una alta correlación entre el puntaje de riesgo y el número de episodios de sibilancias en el grupo no tratado con Ketotifeno, se confirmó el valor de la escala empleada.

El grupo tratado con Ketotifeno presentó un número significativamente menor de niños que hicieron sibilancias y de episodios de sibilancias para el grupo, siendo las diferencias más marcadas a partir del tercer mes de seguimiento.

Se concluye que el Ketotifeno es eficaz reduciendo el desarrollo de sibilancias en niños no asmáticos de alto riesgo y se recomienda su uso.

## **SUMMARY**

With the purpose to assess the prophylactic effectiveness of Ketotifen in the prevention of the development of wheezing episodes in non-asthmatic children clasified in a high-risk category according to a previousley prepared scale, two groups of 21 children, both similar with respect to age, sex, and risk rating, were studied. The children of one group received ketotifen and those of the other group did not, both groups being followed during a 12-month period to estimate the development of wheeziness during that time.

The enviromental factors at home, such as the presence of smokers, pets, carpeted floors, and the number of siblings under 10 years of age, were similar in both groups.

A high correlation between the risk rating and the number of episodes of wheeziness in the group not treated with ketotifeno was encountered, thus confirming the value of the scale used.

In the group treated with ketotifen there was a significant lower number of children affected by wheeziness and also of the number of wheezing episodes for the group as compared with the non-treated group. The differences became more obvious from the third month of follow-up.

It is concluded that ketotifeno is effective in reducing the development of wheeziness in high-risk, non-asthmatic, and its use is recommended.

## INTRODUCCION

En el tratamiento del Asma Bronquial (AB) del niño se utilizan, en la actualidad, una serie de fármacos que, por diversos mecanismos, reducen la frecuencia de episodios agudos o crisis asmáticas (1). Entre éstos el ketotifeno es uno de los más empleados en niños pequeños, tanto por su comprobada eficacia, como por su inocuidad (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)

En un estudio que publicamos recientemente (9), se demostró que los niños que sufren de infecciones respiratorias frecuentes desde los primeros meses de vida y que tienen antecedentes familiares de AB o de atopias, son de alto riesgo para el desarrollo posterior de episodios de sibilancias (ES) y, eventualmente de AB, por lo que propusimos, en base a dichos elementos, el empleo de una Escala de Riesgo para el primer año de vida (9). El 36,4% de los niños que en esa escala alcanzaron puntaje de riesgo alto (RA), presentó ES en los siguientes 19 a 25 meses de observación, por lo que planteamos, en esa ocasión, la adopción de medidas profilácticas tendientes a reducir tan elevado porcentaje (9).

En base a esa experiencia y a dicho planteamiento, es que se delineó el presente estudio para evaluar la eficacia profiláctica del Ketotifeno en la prevención de ES en esos niños.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 42 niños de consulta privada, vistos exclusivamente por uno de los autores (EFR) desde su nacimiento o desde los 2,5 meses de edad como mínimo. El criterio de inclusión en el estudio fue el haber alcanzado puntaje de RA, esto es de 3 a 6 puntos, en la Escala de Riesgo para el primer año de vida elaborada por los autores (Cuadro Nº 1) y que nunca hubiesen presentado sibilancias anteriormente. Se les dividió en dos grupos de 21 niños cada uno, los grupos «A» y «B». El grupo «A», conformado por 16 varones y 5 mujeres, cuyas edades, al momento de iniciarse el estudio, fluctuaron de 9,3 a 18,2 meses, con una edad promedio de 13,3 meses. A los niños de este grupo se les administró Ketotifeno a la dosis de 0,025 mg por kilo y por día distribuída en tomas de cada 12 horas. A los padres se les indicó que el tratamiento debía durar 6 meses, pero, como no todos cumplieron con dicha indicación, la duración real del tratamiento varió de 3,5 a 6 meses, con un tiempo promedio de 4,8 meses. El grupo «B» estuvo conformado por 15 varones y 6 mujeres, cuyas edades, al iniciarse el estudio, fluctuaron de 8,5 a 17,4 meses, con una edad promedio de 13,9 meses. Estos niños no recibieron Ketotifeno.

Todos los niños fueron seguidos durante un período de 12

---

\* KETOTIFENO = «ZADITEN» SANDOZ

\*\* Dr. Eleodoro Freyre Roman.  
- Médico Pediatra  
- Director del Instituto de Asmatología y Alergia, Arequipa.  
- Profesor Principal del Dpto. de Pediatría y Medicina Social de la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.

Dr. Rodolfo Rebaza Gonzales.  
- Médico Cirujano.  
- Especialista en Salud Pública.

\* KETOTIFENO = «ZADITEN» SANDOZ

\*\* Dr. Eleodoro Freyre Roman.  
- Doctor in Pediatrics.  
- Director of the Institute of Asthmatology and Allergies, Arequipa.  
- Senior Lecturer in the Department of Pediatrics and Social Medicine at the National University of San Agustín, Arequipa.

Dr. Rodolfo Rebaza Gonzales  
- Doctor of Medicine  
- Specialist in Public Health

CUADRO N° 1

## ESCALA DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ASMA BRONQUIAL CON DATOS DEL PRIMER AÑO DE VIDA

INDICADOR	CRITERIO	PUNTAJE
ASMA EN LOS PADRES	NO	0
	SI	1
OTRAS ATOPIAS EN LOS PADRES	NO	0
	SI	1
EPISODIOS DE RINOFARINGITIS EN EL PRIMER AÑO	0 A 2	0
	3	1
	4 ó MAS	2
EPISODIOS DE BRONQUITIS EN EL PRIMER AÑO	0 A 1	0
	3	1
	4 ó MAS	2

RIESGO BAJO = 0 PUNTOS;  
 RIESGO MEDIO = 1 A 2 PUNTOS;  
 RIESGO ALTO = 3 A 6 PUNTOS.

meses, tiempo durante el cual fueron vistos regularmente una vez por mes y, obligatoriamente, en todos y cada uno de sus procesos respiratorios durante el período de seguimiento, registrándose en detalle los datos clínicos pertinentes, con especial referencia al hallazgo de sibilancias. Cuando éstas se presentaron, se les administró broncodilatadores B2-adrenérgicos por vía oral o inhalatoria, según la necesidad, y en ningún caso corticoides ni preparados conteniendo antihistamínicos. Ningún niño presentó, ni antes, ni durante el período de observación, Bronquiolitis o Pseudocrup.

En todos los casos se investigó la presencia de algunos factores ambientales del hogar que pudieran tener influencia en el aparato respiratorio y alterar la observación comparativa entre los grupos, tales como: el hábito de fumar de los familiares, la existencia de animales domésticos, cuartos alfombrados y número de hermanos menores de 10 años que vivían con el paciente y que pudieran constituirse en fuente de contagio de infecciones respiratorias. Respecto a los fumadores, se averiguó si se trataba de la madre, del padre, o de otros familiares y al comprobarse que no existían diferencias específicas entre unos u otros, entre los grupos, por razones prácticas, se consideró éste antecedente sin hacer tal distinción. En ningún caso se indicó que se modifiquen estos factores ambientales para que el medio ambiente del hogar continúe igual durante el período de seguimiento.

Se comparó, entre los grupos, el número de niños que hicieron sibilancias y el número de ES por grupo, tanto desde el primer día del estudio, como a partir del tercer mes, por haberse notado diferencias muy marcadas a partir de ese momento. Igualmente, se comparó la frecuencia de los factores ambientales investigados.

Como el puntaje de RA en la escala varía de 3 a 6 puntos, con el propósito de establecer correlación entre el número de ES y el puntaje de 3, 4, 5 ó 6 puntos, en el grupo «B» se calculó el número de ES por niño y el puntaje correspondiente.

Para evaluar las diferencias entre frecuencias absolutas de los grupos estudiados, se empleó la prueba de Ji Cuadrado y para evaluar las diferencias entre razones y promedios, la de «t» Student (10, 11).

## RESULTADOS

En el cuadro N° 2 se incluye el número de niños que presentaron sibilancias durante el período de 12 meses de observación y el número de ES por grupo, con la significación estadística de las diferencias.

CUADRO N° 2

## NUMERO DE NIÑOS CON SIBILANCIAS Y EPISODIOS DE SIBILANCIAS EN DOCE MESES DE SEGUIMIENTO.

CARACTERISTICAS	GRUPO "A"	GRUPO "B"	DIFERENCIA
	(21 niños)	(21 niños)	
NIÑOS CON SIBILANCIAS	4	8	$\chi^2=1,05 P>0,30$
EPISODIOS DE SIBILANCIAS	5	15	$t=3,0896 P<0,01$

En el grupo «A», los niños que presentaron sibilancias son la mitad que los del grupo «B», pero las diferencias no alcanzan significación estadística. En cambio, si se considera el número de ES, que en el grupo «A» son la tercera parte que en el grupo «B», la diferencia sí es estadísticamente significativa.

Se observó que en los primeros 2 meses del seguimiento hubo niños del grupo «A» que presentaron 4 ES entre todos ellos y 4 niños del grupo «B», que también hicieron 4 ES entre ellos, sin que esta pequeña diferencia fuese significativa (Cuadro N° 3).

## GRUPO N° 3

## NUMERO DE NIÑOS CON SIBILANCIAS Y EPISODIOS DE SIBILANCIAS EN LOS DOS PRIMEROS MESES DE SEGUIMIENTO.

CARACTERISTICAS	GRUPO "A"	GRUPO "B"	DIFERENCIA
	(21 niños)	(21 niños)	
NIÑOS CON SIBILANCIAS	3	4	$\chi^2=0,0 P>0,90$
EPISODIOS DE SIBILANCIAS	4	4	$t=0,0 P<0,90$

En el cuadro Nº 4, se consigna lo ocurrido a partir del tercer mes, apreciándose que el grupo «B» presenta tanto el número de niños con sibilancias, como el número de ES, mucho mayor que el grupo «A» y las diferencias son francamente significativas.

CUADRO Nº 4

NUMERO DE NIÑOS CON SIBILANCIAS Y EPISODIOS DE SIBILANCIAS DESDE EL TERCER AL DUODECIMO MES DE SEGUIMIENTO.

CARACTERISTICAS	GRUPO "A" (21 niños)	GRUPO "B" (21 niños)	DIFERENCIA
NIÑOS CON SIBILANCIAS	1	7	$Ji^2 = 3,8603$ $P < 0,05$
EPISODIOS DE SIBILANCIAS	1	11	$t = 3,4157$ $P < 0,01$

En el cuadro Nº 5, se incluyen los datos correspondientes a: sexo; edad al inicio del estudio; puntaje de riesgo; presencia de fumadores, animales domésticos y alfombras en el hogar; y, el número de hermanos menores de 10 años, para ambos grupos, apreciándose gran similitud entre ellos con pequeñas diferencias sin significación estadística.

En el cuadro Nº 6, se muestra la correlación entre el puntaje de riesgo y el número de ES en los niños del grupo «B». Hubo 7 niños con puntaje de 3 puntos, de los cuales tan solo uno presentó un ES. De los 10 niños con puntaje de 4 puntos, dos presentaron un ES cada uno y otros dos presentaron dos ES cada uno. De los 3 niños con puntaje de 5, uno presentó dos ES y otro presentó tres ES; y el único niño con puntaje de 6, hizo tres ES. Estos resultados revelan una clara correlación entre mayor puntaje y el mayor número de ES con una alta significación estadística.

CUADRO Nº 5

CARACTERISTICAS DE LOS NIÑOS ESTUDIADOS Y DE LOS FACTORES AMBIENTALES DEL HOGAR

CARACTERISTICAS		GRUPO "A" (21 NIÑOS)	GRUPO "B" (21 NIÑOS)	DIFERENCIA
SEXO	VARON MUJER	16 5	15 6	$Ji^2 = 0,0$ $P > 0,90$
EDAD AL INICIO DEL ESTUDIO	PROMEDIO DESVIACION ESTANDAR	13,329 2,238	13,986 2,301	$t = 0,9382$ $P > 0,30$
PUNTAJE DE RIESGO	PROMEDIO DESVIACION ESTANDAR	3,952 0,865	3,905 0,831	$t = 0,1820$ $P > 0,80$
FUMADORES EN EL HOGAR	SI NO	13 8	15 6	$Ji^2 = 0,1071$ $P > 0,70$
ANIMALES EN EL HOGAR	SI NO	10 11	10 11	$Ji^2 = 0,0$ $P > 0,90$
ALFOMBRAS EN EL HOGAR	SI NO	7 14	6 15	$Ji^2 = 0,0$ $P > 0,90$
HERMANOS MENORES DE 10 AÑOS	PROMEDIO DESVIACION ESTANDAR	1,857 0,964	2,429 1,121	$t = 1,7712$ $P > 0,05$

CUADRO Nº 6

## CORRELACION ENTRE EL PUNTAJE DE RIESGO Y EL NUMERO DE EPISODIOS DE SIBILANCIAS EN LOS NIÑOS SIN KETOTIFENO.

NUMERO DE EPISODIOS DE SIBILANCIAS	TOTAL		PUNTAJE DE RIESGO							
	Nº	%	TRES		CUATRO		CINCO		SEIS	
			Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
TOTAL	21	100,00	7	100,00	10	100,00	3	100,00	1	100,00
CERO	13	61,90	6	85,71	6	60,00	1	33,33	0	0,0
UNO	3	14,29	1	14,29	2	20,00	0	0,0	0	0,0
DOS	3	14,29	0	0,0	2	20,00	1	33,33	0	0,0
TRES	2	9,52	0	0,0	0	0,0	1	33,33	1	100,00

LINEA DE REGRESION:  $Y = -2,517241 + 0,827586X$ CORRELACION:  $r + 0,651462$   $P < 0,01$ 

## DISCUSION

La correlación encontrada entre el puntaje de riesgo y la frecuencia de ES en el grupo de niños que no recibió Ketotifeno, la misma que es estadísticamente significativa a pesar del reducido número de casos, confirma el valor de la escala empleada, ya planteado por nosotros anteriormente (9). En esa ocasión, se demostraron diferencias significativas entre el puntaje de RA y los de riesgo medio y riesgo bajo y ahora se demuestra que también existen entre los puntajes de 3, 4, 5 y 6 puntos de la escala de RA. Este hecho le otorga a la escala alto valor pronóstico para el desarrollo ulterior de ES y, eventualmente, de AB.

Nuestros resultados revelan que en el grupo de niños tratados con Ketotifeno hubo un número significativamente menor de casos con sibilancias, y de ES para el grupo, que en los niños no tratados. Las diferencias, sin embargo, recién se hacen evidentes después de los 60 días de seguimiento ya que en ese período inicial se encontró igual número de ES en ambos grupos. Esto sugiere que el Ketotifeno demoró ese tiempo en alcanzar su máxima acción, lo cual concuerda con lo reportado anteriormente en el sentido que su eficacia máxima se logra después de 6 a 12 semanas (4).

En nuestro anterior reporte (9), se informó que el 36,4% de los niños de RA desarrolló ES en un período de observación de 19 a 25 meses, a diferencia del 5% de los de riesgo bajo. En el presente trabajo, el 38% de los niños que no recibieron ketotifeno presentaron sibilancias, porcentaje similar al del estudio anterior, lo cual refuerza el valor pronóstico de la escala; y en el grupo tratado con Ketotifeno, solo el 5% de

niños desarrolló ES, porcentaje idéntico al de los casos de riesgo bajo del otro estudio (9).

Los grupos estudiados son muy similares y comparables entre sí, en lo que respecta a la edad, distribución por sexo y al puntaje de riesgo promedio al momento de iniciarse el estudio. Así mismo, no existen diferencias significativas respecto al número de fumadores, animales domésticos, cuartos alfombrados y número de hermanos menores de 10 años. Estos factores fueron incluidos por su potencial repercusión en el aparato respiratorio de los niños en estudio y, por lo tanto, en una probable influencia en los resultados, ya que se reconoce la capacidad asmogénica del humo del cigarrillo, así como la frecuente reacción alérgica bronquial a la caspa de los animales domésticos y el acúmulo de polvo de casa que representan las alfombras (12, 13). En lo que respecta al número de hermanos menores de 10 años, éstos fueron considerados porque a esas edades la frecuencia de infecciones respiratorias es alta y se constituyen en fuente de contagio para sus hermanos menores (14). En este sentido, el número promedio de hermanos fue superior en el grupo que no recibió Ketotifeno, pero la diferencia no es significativa. Desde que estos factores fueron similares entre los grupos y desde que no se modificaron a lo largo del período de observación, consideramos que fue el Ketotifeno el que estableció la diferencia entre los grupos reduciendo la frecuencia de ES.

El Ketotifeno tiene potentes propiedades anafilácticas debido a su efecto inhibitor de la Sustancia de Reacción Lenta de la Anafilaxis (SRS-A) y del Factor de Agregación Plaquetaria (PAF) a partir de los mastocitos, basófilos y tejido pulmonar (4, 5). Tiene, así mismo, la capacidad de bloquear la

captación de iones de calcio en los mastocitos y en las fibras del músculo liso bronquial, impidiendo la acción broncoconstrictora de la SRS-A (4, 5). Inhibe la acumulación de eosinófilos inducida por el PAF en las vías aéreas y parece también influir en el mantenimiento de la actividad normal de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos impidiendo su desensibilización (8) y, reduciendo la hiper-reactividad bronquial (3). De esa manera, el Ketotifeno es eficaz en la profilaxis de episodios agudos, o crisis, en los niños asmáticos.

Hasta donde conocemos, esta es la primera ocasión en la que se demuestra la acción preventiva del Ketotifeno en el desarrollo ulterior de sibilancias en niños de alto riesgo que nunca antes los habían presentado, vale decir, en niños no asmáticos. Dado que los elementos comunes en los niños estudiados es un elevado número de infecciones respiratorias virales y la existencia de antecedentes familiares de AB y atopías, podemos asumir que el mecanismo por el cual el Ketotifeno resulta eficaz como preventivo de ES es por su acción preventiva de la broncoconstricción que muchos virus producen (15, 16) y en la reducción, o impedimento, del desarrollo de hiperreactividad bronquial duradera que las infecciones virales pueden originar, especialmente en los

niños predispuestos por razones hereditarias (15, 16, 17), pero también en los que no lo están (18, 19).

Desde que el diagnóstico clínico de AB en niños pequeños se basa en el hecho de haber padecido de 3 ó más episodios de sibilancias no atribuibles a otra causa (12, 20) y desde que el Ketotifeno reduce dramáticamente el desarrollo ulterior de sibilancias en niños de alto riesgo, no asmáticos, entonces este fármaco es capaz de evitar, o reducir, la probabilidad de desarrollar AB. Por lo tanto, recomendamos su uso en todo niño que, de acuerdo a nuestra escala, tenga puntaje de RA y con mayor razón mientras más alto sea el mismo. Así mismo, sugerimos estudiar el efecto del Ketotifeno en aquellos niños que tengan antecedentes de procesos como Bronquiolitis, Pseudocrup Recurrente, tos prolongada o desencadenada por el ejercicio, que son reconocidos como condiciones que se asocian a una elevada frecuencia de AB (21, 22, 23).

#### AGRADECIMIENTO

Los autores expresan su agradecimiento a Sandoz Perú S. A. por haber proporcionado el Ketotifeno (ZADITEN®) para la realización del estudio.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ellis, E. F.: Asthma: Current therapeutic approach. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1988; 35: 1041.
- 2.- Gobel, P.: Eficacia y tolerancia a largo plazo del ketotifeno por vía oral, en el tratamiento profiláctico del asma infantil. *Pharmatherapeutica* 1979; 2: 153.
- 3.- Girard, J. P.: Ketotifeno e hiperreactividad bronquial en pacientes asmáticos. *Clin Allerg.* 1981; 11: 449.
- 4.- Graps, L.: Ketotifeno en la profilaxis oral del asma bronquial: una revisión. *Pharmatherapeutica* 1981; 3: 18.
- 5.- Simons, F. E., Luciuk, G. H., Becker, A. B. and Gillespie, C. A.: Ketotifen: A new drug for prophylaxis of asthma in children. *Ann. Allergy* 1982; 48: 145.
- 6.- Spicak, V.: The prophylactic treatment of bronquial asthma in children with Ketotifen: a double blind comparison with placebo. *J. Int. Med. Res.* 1983; 11: 173.
- 7.- El-Hefny, A.: Treatment of wheezy infants and children with ketotifen. *Pharmatherapeutica* 1983; 3: 6.
- 8.- Villarán, C. y Accinelli, R.: Ketotifeno en la prevención del asma bronquial infantil: Estudio doble ciego. *Asma* 1985; 2: 41.
- 9.- Freyre, F. y Rebaza, R.: Escala de riesgo para el desarrollo ulterior de episodios de sibilancias y de asma bronquial en niños. *Acta Médica Peruana* 1992; 16: 13.
- 10.- Domenech, J.: *Bioestadística*. Editorial Herder, S. A. Cuarta Ed. Barcelona, 1983.
- 11.- Camel, F.: *Estadística Médica y de Salud Pública*. Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela. Talleres Gráficos Universitarios, 1970.
- 12.- Girardi, G.: Asma bronquial en el niño. *Rev. chilena de Pediatría* 1982 53: 371.
- 13.- Yunginger, J.: Allergens: Recent advances. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1988; 35: 981.
- 14.- Nelson, W., Vaughan, V., McKay, R. and Behrman, R.: *Nelson Textbook of Pediatrics*. W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto. 11th edition, 1979.

- 15.- Busse, W. W.: Viruses. En: Bousquet, M. J. and Godard, P. Eds. Highlights in Asthmology. Springer-Verlag, Berlín, New York, London, París, Tokio, 1987, p. 47.
- 16.- Skoner, D. and Caliguri, L.: The wheezing infant. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1988; 35: 1011.
- 17.- Welliver, R., Kaul A. and Ogra, P.: Cell-mediated immune response to respiratory syncytial virus infection: Relationship to the development of reactive airway disease. *J. Pediatr.* 1979; 94: 370.
- 18.- Empey, D., Laitinen, L., Jacobs, L. Gold, W. and Nadel, J.: Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 113: 131.
- 19.- Picken, J., Niewochner, D. and Chester, E.: Prolonged effects of viral infections of the upper respiratory tract upon small airways. *Am. J. Med.* 1972; 52: 738.
- 20.- Tabachnik, E. and Levison, H.: Infantile bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981; 67: 339.
- 21.- Clutier, M. and Loughlin, G.: Chronic cough in children: A manifestation of airway hyperreactivity. *Pediatrics* 1981; 67: 6.
- 22.- McIntosh, K.: Bronchiolitis and asthma: Possible common pathogenetic pathways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1976; 57: 595.
- 23.- Welliver, R., Wong, D., Middleton, E., Sun, M., Mc Carthy, R. and Ogra, P.: Role of Parainfluenza virus-specific IgE in pathogenesis of croup and wheezing subsequent to infection. *J. Pediatr.* 1982; 101: 889.