

## KETOTIFENO: EVALUACION EN EL MANEJO DE LA RINITIS ALERGICA CRONICA NO-POLINICA

F. MONTOYA

### RESUMEN

Se describe un estudio abierto sobre la efectividad y tolerancia del ketotifeno, primer estabilizador de mastocitos de administración oral disponible comercialmente, en cuarenta individuos adultos con rinitis alérgica crónica no-polínica.

Se estudiaron veinte pacientes con sintomatología refractaria a otros tratamientos y veinte adicionales con un cuadro no-refractario. La dosis usual fue de 1 mg de sustancia activa cada doce horas. Se presentó mejoría sintomática total o parcial en el 79% de los casos no-refractarios, y en el 50% de los refractarios. La sedación fue uno de los efectos secundarios más frecuentes e incluso obligó a discontinuar el tratamiento en tres casos.

### INTRODUCCION

El ketotifeno es el primer estabilizador de mastocitos de administración oral, disponible comercialmente (1). Químicamente es un derivado del cicloheptatofeno, que combina potentes propiedades antianafilácticas y antihistamínicas (2).

Diversos estudios han demostrado la actividad del ketotifeno en fenómeno de hipersensibilidad mediada por IgE, al interactuar con el alérgeno específico sobre la membrana celular del mastocito, o de su equivalente sanguíneo, el basófilo. Muy especialmente se ha comprobado su poder preventivo en enfermedades como el asma, donde se reconoce la participación fisiopatológica de la hipersensibilidad tipo I (3-5).

Los estudios sobre la utilidad del ketotifeno en otras enfermedades donde participan

los mismos mecanismos, han sido fragmentarios y se requiere de un mayor número de evaluaciones. Algunas observaciones han demostrado la utilidad del producto en la rinitis alérgica. Así, Phillips, Ollier y Davis (6) compararon los efectos inhibidores de ketotifeno, cromoglicato disódico y clemastina en la reacción de la mucosa nasal a la histamina y a un alérgeno, usando rinomanometría. Los autores demostraron el efecto antialérgico superior del ketotifeno. Sabbah (7) en seis adultos con rinitis alérgica, como cuadro único o asociado a otra patología, logró mejorías satisfactorias en todos los casos tratados, administrándola hasta por seis meses en dosis de 2 mg diarios.

Dado que la rinitis alérgica es la principal causa de consulta en la clínica alérgica y que los recursos disponibles para su manejo son limitados, es de interés evaluar una sustancia como la anteriormente descrita, para definir con claridad su valor terapéutico en la enfermedad.

Esta publicación describe un estudio abierto sobre la efectividad y tolerancia del ketotifeno en un grupo de cuarenta pacientes adultos con rinitis alérgica crónica no-polínica.

### MATERIAL Y METODOS

Entre marzo de 1982 y abril de 1983 se seleccionaron en el servicio de alergología de adultos, del hospital universitario San Vicente de Paúl, de la ciudad de Medellín (Colombia), cuarenta pacientes con rinitis alérgica de más de seis meses de evolución, con el objeto de evaluar la efectividad clínica y la tolerancia del ketotifeno administrado en forma de tabletas de 1 mg de sustancia activa cada doce horas. Esta dosis estuvo sujeta a cambios según la respuesta terapéutica y la tolerancia del paciente. Se administró desde un

---

Dr. Fernando Montoya: Profesor titular, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.  
Solicitud de separatas al Dr. Montoya.

mínimo de 1 mg cada 24 horas hasta un máximo de 4 mg con el mismo intervalo. Los cambios en la dosificación se hicieron al momento de la evaluación mensual, de acuerdo a las manifestaciones del paciente. La evaluación fue eminentemente clínica y se hizo antes de comenzar el tratamiento y al mes, dos y tres meses de iniciado. Los pacientes que a este término no mejoraron clínicamente se consideraron como fracasos terapéuticos.

La información recolectada de cada paciente se consignó en protocolos de historia especiales, diseñados para tal fin.

Los síntomas evaluados fueron: estornudos, obstrucción nasal, prurito auricular, prurito faríngeo, prurito nasal y rinorrea. En cada cita mensual se calificó la intensidad de los síntomas del paciente en una escala de 0 a 3, de acuerdo con el siguiente esquema: INTENSIDAD 0: Síntoma no relatado por el paciente.

INTENSIDAD 1: Síntoma de presentación intermitente u ocasional.

INTENSIDAD 2: Síntoma de presentación permanente que no compromete la actividad diaria del individuo.

INTENSIDAD 3: Síntoma de presentación permanente que compromete la actividad diaria del paciente.

Se anotaron igualmente los siguientes síntomas de reacción adversa: sedación, resequedad bucal, resequedad nasal, vahídos y otros (ansiedad y opresión precordial). A los pacientes que presentaron intolerancia severa se les suspendió la medicación, pero se incluyeron en la evaluación final.

Los pacientes se seleccionaron luego de explicarles los objetivos del trabajo y de dar su consentimiento.- Se incorporaron sólo individuos con rinitis alérgica que reunieran los siguientes criterios:

1. Historia familiar actual o pasada de enfermedades como rinitis, asma, eczema atópico o urticaria.
2. Historia personal de otras enfermedades alérgicas.
3. Eosinofilia mayor al 5% en sangre o en moco nasal.
4. Pruebas positivas para aeroalergenos usu-

les diferentes a pólenes, usando extractos comerciales (Hollister Stier, Spokane, USA).

De los cuarenta pacientes seleccionados, veinte pertenecían a un grupo de rinitis alérgicas crónicas, refractarias a diversos tratamientos médicos y/o quirúrgicos. Los veinte restantes fueron individuos no-refractarios que habían obtenido resultados satisfactorios transitorios al utilizar diferentes modalidades terapéuticas.

Se escogieron pacientes mayores de once años y de ambos sexos. Ninguno había tomado antialérgicos o utilizado corticosteroides, durante el mes previo a la evaluación y durante el tiempo que duró el estudio no se administraron antihistamínicos, esteroides locales o sistémicos, ni vasoconstrictores. Se excluyeron de la investigación las mujeres embarazadas o en lactación y los pacientes con problemas nasales anatómicos.

En ambos grupos se promedió la intensidad de las diferentes manifestaciones estudiadas al final de cada uno de los períodos de seguimiento y de acuerdo con la escala ya mencionada, para obtener lo que denominamos puntajes sintomáticos, que nos permitieron una evaluación matemática de los resultados. El valor de los puntajes sintomáticos podría oscilar entre un mínimo de 0 indicando que ninguno de los pacientes analizados presentó determinado síntoma y un máximo de 3 cuando todos lo presentaron al máximo de intensidad.

Los análisis de significación se realizaron mediante la prueba de Chi cuadrado en una calculadora programable TI-59 de la Texas Instruments.

## RESULTADOS

Las características generales de los pacientes con rinitis refractaria y no-refractaria se aprecian en las tablas 1 y 2. Se observa un predominio marcado del sexo femenino y de individuos en la tercera década de la vida. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue mayor de tres años, en los casos refractarios, y de 1.8 años en los no-refractarios. En su orden los síntomas predominantes fue-

ron la obstrucción nasal, los estornudos, el prurito nasal y la rinorrea.

Tabla 1. *Características generales de 10 pacientes con rinitis alérgica crónica refractaria, tratados con ketotifeno.*

CARACTERÍSTICAS	SEXOS	
	Masculino	Femenino
Edad ( $\bar{X}$ , años)	41.3	26.5
Edad mínima (años)	34	13
Edad máxima (años)	48	63
Evolución ( $\bar{X}$ , años)	3.3	8.8
Evolución mínima (años)	2	1
Evolución máxima (años)	4	35
No. de pacientes	4	16

Tabla 2. *Características generales de 20 pacientes con rinitis alérgica crónica no-refractaria, tratados con ketotifeno.*

CARACTERÍSTICAS	SEXOS	
	Masculino	Femenino
Edad ( $\bar{X}$ , años)	21.3	28.1
Edad mínima (años)	15	12
Edad máxima (años)	35	54
Evolución ( $\bar{X}$ , años)	1.8	2
Evolución mínima (años)	1	0.5
Evolución máxima (años)	3	3
No. de pacientes	6	14

En ambos grupos se logró una reducción significativa de los síntomas ( $p < 0.03$ ), tal como se muestra en las tablas 3 y 4, con una tendencia a un mejor efecto en el de los no-refractarios, sin que fuera significativa. El

síntoma más rebelde al tratamiento fue el prurito.

Tabla 3. *Evolución de los puntajes sintomáticos durante el tratamiento con ketotifeno, en 18 pacientes con rinitis alérgica crónica refractaria.*

SINTOMA EVALUADO	PUNTAJES*			
	1a. visita	1er. mes	2do. mes	3er. mes
Estornudo	2.7	1.8	1.7	1.6
Obstrucción	2.7	1.9	1.8	1.7
Rinorrea	2.4	1.6	1.3	1.4
Prurito nasal	2.6	1.6	1.6	1.6
Prurito faríngeo	1.6	1.1	0.9	1.0
Prurito ótico	1.6	1.1	1.1	1.1
Promedio Sintomático Total	2.3	1.5	1.4	1.4

\* Calculados como la sumatoria de la multiplicación de la frecuencia de los síntomas por la intensidad de los mismos y dividido por 18.

Tabla 4. *Evolución de los puntajes sintomáticos durante el tratamiento con ketotifeno, en 19 pacientes con rinitis alérgica crónica no-refractaria.*

SINTOMA EVALUADO	PUNTAJES*			
	1a. visita	1er. mes	2do. mes	3er. mes
Estornudo	2.6	1.4	0.8	0.5
Obstrucción	3.0	1.7	1.2	0.9
Rinorrea	2.8	1.7	1.1	0.8
Prurito nasal	2.8	1.3	0.8	0.6
Prurito faríngeo	1.9	0.9	0.6	0.6
Prurito ótico	2.8	1.2	0.8	0.5
Promedio Sintomático Total	2.7	1.4	0.9	0.7

\* Calculados como la sumatoria de la multiplicación de la frecuencia de los síntomas por la intensidad de los mismos y dividido por 19.

Al término del tercer mes de tratamiento, en el grupo de pacientes refractarios cua-

tro (22%) presentaron mejoría total, cinco (28%) mejoría marcada y nueve (50%) no mejoraron. Dos pacientes de este grupo no fueron evaluados, dada la intolerancia marcada a la droga. En el grupo de los no-refractarios al tercer mes, trece pacientes (68%) mejoraron totalmente, dos (11%) tuvieron mejoría parcial y cuatro (21%) permanecieron sin cambios. Un paciente de este grupo suspendió la terapia por intolerancia marcada. Ningún paciente empeoró a consecuencia del ketotifeno.

Reuniendo ambos grupos, obtuvimos un 65% de mejorías totales o parciales y un 35% de fracasos. La mayoría de las respuestas al ketotifeno se obtuvieron en el primer mes y su número no se incrementó significativamente en controles posteriores. Tampoco se logró mayor respuesta con dosis superiores a 2 mg (Tablas 5 y 6).

**Tabla 5.** Resultados terapéuticos, de acuerdo a la dosificación de ketotifeno, en el grupo de riniticos refractarios.

RESULTADO	DOSIFICACION UTILIZADA (Mgr)		
	2	3	4
Mejoría total	3	1	—
Markada mejoría	2	—	3
Sin mejoría	3	0	6
Total pacientes	8	1	9

**Tabla 6.** Resultados terapéuticos, de acuerdo a la dosificación de ketotifeno, en el grupo de riniticos no-refractarios.

RESULTADO	DOSIFICACION UTILIZADA (Mgr)		
	2	3	4
Mejoría total	10	2	1
Markada mejoría	2	—	—
Sin mejoría	2	4	1
Total pacientes	14	3	2

Con respecto a la tolerancia al ketotifeno, tres pacientes (7.5%) tuvieron que ser retirados durante el estudio, por la gran sedación producida por la droga, efecto que tuvo la mayor incidencia especialmente en el grupo de casos no refractarios (Tabla 7). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a los efectos secundarios y estos se redujeron o desaparecieron con el transcurso del tiempo, o al disminuir la dosis. Paradójicamente, los pacientes que recibieron dosis superiores a 2 mg no se quejaron de mayores molestias. Aquellos que se retiraron recibían dosis de 2 mg y a pesar de la disminución de la droga, no toleraron el tratamiento.

**Tabla 7.** Efectos secundarios al ketotifeno en adultos con rinitis alérgica crónica refractaria o no a tratamientos previos.

EFECTOS	GRUPO TERAPEUTICO	
	Refractarios*	No-refractarios*
Sedación	3	8
Resequedad nasal	1	0
Resequedad oral	1	0
Vahídos	2	1
Otros	1	1
Total pacientes	8	10

\* Los efectos secundarios se contabilizaron como el promedio observado en los tres meses de seguimiento.

De los 18 pacientes con efectos secundarios, sólo cuatro (10%) aún los referían al término del tratamiento, especialmente la sedación, pero en menor intensidad.

### DISCUSION

79% de los pacientes con rinitis alérgica crónica no-refractaria, respondieron favorablemente al ketotifeno y resultó ser un tratamiento valioso en 50% de los casos refractarios a otras terapias. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por otros autores.

Martín-du-pan (8) estudió el efecto profiláctico del ketotifeno en rinitis alérgica polínica obteniendo mejorías totales o parciales en el 80% de 15 niños entre seis y diez y seis años, con una dosis de 0.02 mg/kg/día, repartida en dos tomas, durante la estación de polinización de gramíneas en Suiza. No tuvo necesidad de suspender la terapia por efectos indeseables, ni se presentaron casos de sedación. Esto contrasta con nuestra casuística, donde la sedación se presentó frecuentemente y tres pacientes tuvieron que suspender la medicación por tal motivo.

Como los antihistamínicos han sido utilizados rutinariamente en el manejo de la rinitis alérgica, algunos autores han comparado estas drogas con el ketotifeno. Como tratamiento sintomático en crisis agudas de rinitis alérgica, Horak y Hussarek (9) demostraron la mejor tolerancia del ketotifeno sobre el maleato de dextroclorofeniramina de acción retardada, pero sólo alcanzó a igualar la potencia antialérgica de este antihistamínico a la dosis de 4 mg/día. Estos mismos autores demostraron la superioridad del ketotifeno frente a placebo, a las dosis de 2 y 4 mg/día, como tratamiento preventivo en las épocas de gran polinización en Viena. Sin embargo, Martín-du-pan (8) en una situación análoga, no demostró superioridad del ketotifeno sobre la hiposensibilización específica, que ha sido la terapia rutinaria en estos casos.

No se han informado estudios similares al presente, en rinitis perenne por alérgenos diferentes a los pólenes anemófilos, donde los más implicados son el polvo de habitación y los ácaros acompañantes.

Es importante señalar la incidencia inusualmente elevada de efectos secundarios en la presente evaluación, que difiere sustancialmente de la informada por los europeos. Quizás pudiéramos estar en presencia de una respuesta idiosincrásica de nuestra población. En nuestro medio la experiencia clínica ha demostrado también gran intolerancia a los antihistamínicos y por lo tanto este fenómeno no está restringido al ketotifeno.

La alta efectividad del ketotifeno, aun en casos refractarios a otras terapias, nos permi-

te señalarlo como una alternativa valiosa en el manejo de la rinitis alérgica crónica no polínica, con buenas respuestas a dosis de dos miligramos por día y resultados aparentes desde el primer mes de tratamiento.

### SUMMARY

An open therapeutic trial on tolerance and effectiveness of ketotifen in adult patients with chronic allergic rhinitis is reported. Twenty cases with refractory disease were studied. The medication was given by the oral route: 1.0 mg every 12 hours.

Seventynine percent of the non-refractory cases had some degree of symptomatic improvement while only 50% of the refractory patients had some relief.

Drowsiness was one of the most frequent side effects; in 3 patients it was severe enough to discontinue the treatment.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Compañía Sandoz Colombiana S.A. y muy especialmente al doctor Guillermo Cano Puerta por su amplia colaboración.

### BIBLIOGRAFIA

1. CRAPS L. El Ketotifeno en la profilaxis oral del asma bronquial: una reseña. *Pharmatherapèutica* 1981; 3: 18-35.
2. MARTIN U, ROEMER D. Ketotifen, a new type of anti-anaphylactic agent. *Allergol Immunopathol* 1977; 5: 461-464.
3. RADEMECKER M. L'action antianaphylactique du kétotifène, base de son effet prophylactique dans l'asthme. *Med Hyg* 1981; 39: 2686-2689.
4. CRAPS L. Prophylaxis of asthma with ketotifen in children and adolescents: a review. *Pharmatherapèutica* 1983; 3: 314-326.
5. MATTSO K, et al. Comparison of ketotifen, disodium cromoglycate and placebo in the treatment of adult patients with extrinsic asthma. *Respiration* 1980; 39 (Suppl. 1): 20-23.
6. PHILLIPS M, OLLIER S, DAVIS R. Anterior rhinomanometry in the evaluation of the effects of ketotifen, clemastine, disodium cromoglycate and placebo on nasal allergen and histamine provocation. *Abstr X Int Congr Allergol* 1979:67.
7. SABBAH A. Etude bioclinique du kétotifène dans l'hypersensibilité réaginique. En: *Asthme bronchique. Bases experimentales et nouvelle approche thérapeutique. Colloque de Paris* 1980:167-183.
8. MARTIN-DU-PAN R. Le traitement préventif de la rhinite pollinique. *Praxis* 1978; 67: 1085-1087.
9. HORAK F, HUSSAREK M. Etudes cliniques contrôlées avec un anti-allergique d'application bucale. *Praxis* 1977; 66: 1321-1324.