

Salbutamol y Ketotifen

POTENCIALIZACION DEL EFECTO BRONCODILATADOR  
DEL SALBUTAMOL POR EL KETOTIFEN

Drs. Plutarco Naranjo, Guadalupe  
Chaves y Magdalena de Naranjo

Centro de Investigaciones Alérgicas,  
Quito

Como en el campo terapéutico es posible y a veces necesario asociar dos o más drogas en el tratamiento sintomático del asma, es también necesario el investigar los efectos tanto terapéuticos como colaterales de las diferentes asociaciones. Se han utilizado, por ejemplo, asociaciones de dos broncodilatadores que actúan por diverso mecanismo (Wolfe, et al., 1.978) o un broncodilatador y un anticolinérgico (Ruffin, et al., 1.982).

El presente trabajo se diseñó con el objeto de estudiar el efecto combinado de una droga de carácter preventivo del asma, como el ketotifen (Zaditen) (Giesen y Fryd-Kaurimsky, 1.979; Groggins, et al., 1.981; Warner y Goldsworthy, 1.982; Agius, 1.984) con uno de los broncodilatadores beta-2-agonista como el salbutamol (Ventolin) (Larsson y Svedmyr, 1.977; Ruffin, Fitzgerald y Rebuck, 1.977 y 1.982 Ligthbody, et al., 1.978).

El efecto farmacodinámico se evaluó espirométricamente, midiendo 2 parámetros: el volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y el flujo en pico (PF).

#### MATERIALES Y METODOS

MUESTRA CLINICA.- Para el ensayo se seleccionaron niñas comprendidas entre 10 y 15 años de edad, con antecedentes de asma, de varios meses o años de duración pero que, al momento del ensayo, presentaban síntomas o signos leves, consistentes en disnea de esfuerzo, ocasionales roncos o sibilancias, generalmente nocturnos y sobre todo cuyos valores espirométricos eran sólo de 40 a 50% menos de lo normal.

Para establecer el valor normal, se estudió, en forma previa, un grupo de 35 niñas de igual edad y sin antecedentes de asma.



PROCEDIMIENTO.- Las pacientes fueron sometidas a la primera evaluación espirométrica y si sus valores oscilaban entre el 50 y el 60% del valor normal fueron seleccionadas para el ensayo clínico. Entonces se les administró el salbutamol y 5 minutos más tarde se repitieron las pruebas espirométricas. Los resultados del efecto broncodilatador se expresan en por ciento de aumento sobre los valores iniciales. En forma sucesiva se les ubicó en uno de los tres grupos experimentales: a) tratamiento con sólo salbutamol, administrado en forma de aerosol, con dosis parciales de 100 microgramos, repetidas cada 12 horas; b) tratamiento con salbutamol más ketotifen en forma de cápsulas, administradas a la dosis de 1 miligramo, cada 12 horas y c) tratamiento con salbutamol más placebo, en forma de cápsula, cada 12 horas.

Diez y veinte días después de iniciado el tratamiento, se volvieron a efectuar las pruebas espirométricas.

APARATOS.- Para la determinación del  $FEV_1$  se utilizó el espirómetro Schiller sp-1A con registro electrónico y para la determinación del PF, se utilizó el fluómetro mini-Wright.

### RESULTADOS

VALORES NORMALES.- En la Tabla I se presentan los promedios de varios parámetros obtenidos en el grupo de las pacientes normales y la figura 1 se puede apreciar la correlación entre los valores de  $FEV_1$  y de PF.

VALORES INICIALES EN ASMATICOS.- En la Tabla II se presentan los promedios espirométricos iniciales en los tres grupos que sirvieron para la experiencia clínica. Fueron 40 a 50% menores que en las pacientes normales.

#### AUMENTO DEL $FEV_1$

Los cambios que se produjeron en el valor del  $FEV_1$  se

presentan en la figura 1. Como puede observarse, el salbutamol produjo el 14,76% de aumento sobre el valor basal o inicial de  $FEV_1$ , en la primera inhalación. A los 10 y 20 días de tratamiento con sólo esta droga, se registraron valores ligeramente superiores al del primer día.

Cuando se administró a más del salbutamol el placebo, los resultados fueron semejantes a los obtenidos con sólo la droga broncodilatadora.

En cambio, cuando se administró el ketotifen durante los 20 días de tratamiento, la inhalación del salbutamol produjo un mayor incremento del  $FEV_1$ , superior al de los dos tratamientos anteriores, tanto a los 10 días, cuanto en especial a los 20. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

AUMENTO DEL PF.- Los cambios registrados en cuanto al PF, se presentan en la figura 2. Como puede apreciarse, fueron muy semejantes a los que se han descrito con relación al  $FEV_1$ . Es decir el efecto broncodilatador del salbutamol fue muy superior en los pacientes que habían sido tratados con el ketotifen. El aumento del PF fue mayor a los 20 días que a los 10 y en cuanto a las diferencias con los grupos de tratamiento con sólo salbutamol o esta droga más placebo, fueron estadísticamente significativas.

En conclusión, el ketotifen administrado durante varios días a pacientes asmáticos con síntomas leves, produce un efecto potenciativo de la broncodilatación ocasionada por la inhalación del salbutamol.

EFFECTOS COLATERALES.- Aunque el ensayo no estuvo dirigido al estudio de los efectos colaterales, se puso atención en registrar tales efectos. El ketotifen produjo sedación en 3 de las 12 pacientes y en 2 de las 12 sequedad de la boca; en una, trastorno del sueño, en los primeros



días. En los dos grupos que recibieron salbutamol solo o en asociación al placebo no se observaron estos efectos colaterales, por lo que se deduce que la asociación de ketotifen y salbutamol no produce otros efectos colaterales que los debidos a cada droga aisladamente.

La administración combinada de ketotifen y salbutamol, no dio efectos colaterales mayores que los que producen cada una de estas drogas, aisladamente.

#### DISCUSION

El ensayo clínico relatado revela que la asociación del ketotifen y el salbutamol no ofrece inconvenientes terapéuticos y por el contrario ofrece una apreciable ventaja que se traduce en un mayor efecto broncodilatador.

Como es sabido el ketotifen inhibe la liberación de mediadores químicos de la alergia, por lo cual se indica como una droga preventiva del acceso, pero por sí misma tiene también efecto antihistamínico, que puede contribuir al efecto terapéutico global.

El ketotifen, como es conocido, no produce efecto broncodilatador y cuando se administra a los pacientes que sufren de acceso asmático, no es capaz de yugular el acceso, cosa que sí ocurre con la administración de los broncodilatadores o los corticoesteroides. En cambio, su asociación rinde un efecto favorable, mucho más evidente a los 20 días de administración continuada de la droga que a los 10, lo cual demuestra, tal como se menciona en la literatura, que los mejores efectos del ketotifen se obtienen después de varias semanas de administración continuada.

#### R E S U M E N

En pacientes de sexo femenino, de 10 a 15 años de edad, con antecedentes de asma, pero que presentaban síntomas leves, se ensayó el salbutamol en aerosol. Se seleccionaron pacientes con 40 a 50% menos del valor normal del

FEV<sub>1</sub>. En tales pacientes la droga produjo un aumento sobre el valor basal, de 14,76% del FEV<sub>1</sub> y 12,8% del P.F. Un grupo fue entonces tratado con sólo salbutamol 100 mcg cada 12 horas y el otro con ketotifen 1 mg cada 12 horas. A los 10 y 20 días se repitió la prueba del salbutamol. Se encontraron los siguientes aumentos, en el 1er grupo: 16,2 del FEV<sub>1</sub> y 15,3% del P.F. a los 10 días; y en el 2do grupo: 25,36% y 24,8%. A los 20 días, los aumentos fueron: 20,3% y 24,8% para el 1er grupo y 35,2 y 37,3 para el 2do grupo. Otro grupo fue tratado con salbutamol y placebo y los resultados fueron muy semejantes a los obtenidos con sólo el salbutamol. Se concluye que el ketotifen determinó un aumento del efecto broncodilatador del salbutamol es decir, tuvo un efecto potenciativo. Las diferencias fueron significativas.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- AGIUS, J.: Ketotifen in the Oral Prophylaxis of Childhood Asthma: A Review. Presentado en: "Symposium on Bronchial Asthma and its Prevention with Zaditen". Basilea, 1983.
- GIESEN, H.K. and FRYDA-KAURIMSKY, Z.: Ketotifen, ein neues Asthmaprophylaktikum. Medizinische Klinik, 74: 1553, 1979.
- GROGGINS, R.C., HILLER, E.J., y colaboradores: Ketotifen in the Prophylaxis of Childhood Asthma. Archives of Diseases of Childhood, 56: 304, 1981.
- LARSSON, S.; SVEDMYR, N.: Bronchodilating effect and side effects of beta 2-adrenoreceptor stimulants by different modes of administration (tablets, metered aerosol, combinations thereof). A study with salbutamol in asthmatics. Am Rev Respir Dis. 116: 861, 1977.
- LIGHTBODY, IM., y colaboradores: Ipratropium bromide, salbutamol and prednisolone in bronchial asthma and chronic bronchitis. Br. J. Dis Chest 72: 181, 1978.
- RUFFIN, R.E., y colaboradores: A comparison of the bronchodilator activity of Sch 1000 and salbutamol. J. Allergy Clin. Immunol. 59: 136, 1977.
- RUFFIN, R.E., McINTYRE y colaboradores: Combination bronchodilator therapy in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 69: 60, 1982.
- WARNER, J.O. and GOLDSWORTHY, S.J.: Ketotifen in Childhood Allergic Disease. Clinical Allergy, 12 (Supl.): 21, 1982.