

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS.  
"DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"  
SANTA CLARA, VILLA CLARA

USO DEL KETOTIFENO EN LA ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD.

Por:

MSc. Yumara Pozo Balmaseda<sup>1</sup>, Dra. Migdalia Rodríguez Rivas<sup>2</sup>, MSc. Eligio Barreto Fiú<sup>3</sup> y Dra. Lisbel López Guerra<sup>4</sup>

1. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Master en Salud Pública.
2. Especialista de II Grado en Farmacología. Asistente. ISCM-VC.
3. Licenciado en Cibernética. Master en Computación Aplicada. Asistente. ISCM-VC.
4. Especialista de I Grado en Farmacología. Instructor. ISCM-VC.

**Resumen**

El asma bronquial es la enfermedad crónica no transmisible que constituye en nuestro país la principal causa de ingresos hospitalarios. Los medicamentos empleados para su control son varios, y para el Ministerio de Salud Pública es una prioridad lograr su uso racional. Las altas tasas de prescripción del ketotifeno (tabletas 1 mg) en la provincia de Villa Clara representan un problema para los directivos de salud en el territorio, por lo que se realizó una investigación en servicios de salud de tipo descriptiva sobre el comportamiento de la prescripción de este fármaco en el área de salud correspondiente al Policlínico Docente "Santa Clara", en la ciudad del mismo nombre, durante el año 2000. Se revisaron los certificados médicos controlados en las farmacias pertenecientes a dicha área. Fue encuestado el 30 % (muestreo estratificado aleatorio) de los pacientes mayores de 15 años de edad que consumen el medicamento, así como el personal de salud responsable de la prescripción del mismo, y se halló que la indicación-utilización del ketotifeno tabletas no fue recomendable. Un alto por ciento de indicaciones se relacionó con el tratamiento del asma bronquial, a pesar de no haberse demostrado la eficacia del mismo en esta enfermedad. Se comprobó un nivel de competencia no adecuado del personal médico en relación con el uso del medicamento, y se recomendó investigar las causas de esta insuficiencia por parte del personal médico con relación al ketotifeno tabletas, para aplicar medidas específicas al respecto.

**Descriptor DeCS:**

CETOTIFEN/uso terapéutico  
ASMA/quimioterapia  
ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD

**Subject headings:**

KETOTIFEN/therapeutic use  
ASTHMA/drug therapy  
PRIMARY HEALTH CARE

**Introducción**

La farmacoepidemiología consiste en la aplicación de los conocimientos, métodos y razonamientos epidemiológicos al estudio de los efectos de los medicamentos en una población, y su objetivo fundamental es alcanzar el uso racional del medicamento. El estudio de utilización de medicamentos como instrumento de valoración farmacoepidemiológica, se emplea en el análisis

de la terapéutica de muchas enfermedades, entre ellas el asma bronquial. En Cuba, esta enfermedad crónica no transmisible constituye la principal causa de ingresos hospitalarios, con un costo económico y social considerable, asociados a los frecuentes episodios de descompensación<sup>1</sup>.

Nuestro trabajo persigue centrar la atención en el ketotifeno (tabletas 1 mg), medicamento cuyo uso es causa de debate en la actualidad. Ha sido considerado un fármaco con propiedades antiasmáticas, aunque estudios clínicos han evidenciado que su eficacia no está bien demostrada, por lo que su administración debe ser racional. Inhibe la liberación de histamina y de las sustancias de reacción lenta de la anafilaxia, por lo que posee propiedades antihistamínicas H<sub>1</sub> por excelencia<sup>2</sup>. Se plantea que es un medicamento con propiedades antialérgicas, basadas en su actividad como antihistamínico y estabilizador de los mastocitos, y demora varias semanas en aparecer su efecto<sup>3,4</sup>. Generalmente es indicado por sus propiedades en el tratamiento de la dermatitis, urticaria, asma en niños que por su corta edad no puedan utilizar el cromoglicato de sodio, niños con bronquitis crónicas o agudas con sibilantes, y conjuntivitis alérgica.

Encontramos en la población adulta las mayores dificultades en el empleo de este fármaco, pues otros antiasmáticos han demostrado eficacia en ensayos clínicos durante el tratamiento intercrisis<sup>5</sup>. De aquí que centrar la atención del consumo del ketotifeno (tabletas 1 mg) en la población de mayores de 15 años, nos permitirá conocer con profundidad por qué el mismo está tan elevado y su producción genera cada día más gastos a la Industria Médico-Farmacéutica. En Cuba se regulan, mediante el Programa Nacional de Medicamentos, diversos fármacos, entre ellos el que será objeto de este estudio, cuyas tasas de prescripción son elevadas en la provincia de Villa Clara y municipio Santa Clara. La alta tasa de prescripción de este fármaco, específicamente en el área de salud del Policlínico Docente "Santa Clara" con la mayor tasa municipal (13,27 por 100 habitantes), constituye un problema para los directivos de salud a escala municipal y provincial, por lo que nos proponemos esclarecer si resulta o no adecuada la utilización del ketotifeno (tabletas 1 mg) en nuestra población.

## **Métodos**

Se realizó una investigación en servicios de salud sobre el comportamiento de la prescripción del ketotifeno (tabletas 1 mg) en el área de salud del Policlínico Docente "Santa Clara" en esa ciudad, durante el año 2000. El universo lo constituyeron los 249 pacientes adultos que consumen este fármaco en el área de salud y la muestra fue el 30 % (75 pacientes por muestreo estratificado aleatorio con fijación proporcional). También formaron parte del universo de estudio todos los médicos facultados para la prescripción del ketotifeno (tabletas 1 mg) (inmunólogos, neumólogos, alergólogos). Se realizó una revisión de los datos contenidos en los certificados médicos controlados, existentes en las unidades de farmacia vinculadas a esta área de salud. Se realizaron encuestas a los médicos facultados para prescribir el medicamento (se recogió motivo de la indicación, dosis, diagnósticos para los cuales indica el medicamento, interacciones con otros medicamentos, etc.) y a los pacientes (para conocer el diagnóstico para el cual se lo indicaron, la dosis, si se administraban otros fármacos, la aparición de efectos indeseables, entre otros).

Se valoró la tasa de consumo del ketotifeno (tabletas 1 mg), como información aproximada de la prescripción del mismo, por ser este fármaco un producto del Programa Nacional de Medicamentos Controlados, que sólo se emite y expende mediante un certificado médico dado por los especialistas autorizados para ello.

Las variables operacionalizadas en el trabajo fueron:

1. Uso del ketotifeno: Prescripción que hace el facultativo sobre este fármaco y su administración al paciente. Se operacionalizó en:
  - Recomendable: Cuando este fármaco se emplea en el tratamiento de la rinitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis, urticaria, síntomas asociados a la fiebre del heno. Bronquitis alérgica y tratamiento del asma bronquial en niños pequeños, en períodos de intercrisis<sup>2-4,6</sup>.

- No recomendable: Cuando se emplea el medicamento en el tratamiento del paciente asmático adulto en el período de intercrisis, pues pueden emplearse otros antiasmáticos conocidos de eficacia comprobada en esta enfermedad, o en período de crisis.
2. Nivel de competencia: Conocimiento que tiene el personal médico, facultado para la prescripción del ketotifeno (tabletas 1 mg), sobre el uso de este medicamento. Se operacionalizó en:
- Adecuada: 15-20 puntos obtenidos a partir de la evaluación de un cuestionario realizado al personal médico.
  - Inadecuada: menos de 15 puntos obtenidos.

La información fue procesada mediante el sistema estadístico SPSS versión 9.0, y se utilizó la prueba de Chi cuadrado para determinar posibles asociaciones entre variables.

## **Resultados**

Existió en la muestra un franco predominio del sexo femenino. El mayor porcentaje de mujeres (24,53 %) que utilizan el ketotifeno (tabletas 1 mg) está comprendido entre las edades de 48-58 años, mientras que en el sexo masculino las edades estuvieron comprendidas entre 15 y 25 años (tabla 1).

Tabla 1 Distribución de pacientes que usan ketotifeno (1 mg tabletas) según edad y sexo.

Edad (años)	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
15-25	7	13,21	6	27,27	13	17,33
26-36	9	16,98	2	9,09	11	14,67
37-47	11	20,75	5	22,73	16	21,33
48-58	13	24,53	4	18,18	17	22,67
59-69	9	16,98	4	18,18	13	17,33
70 y más	4	7,55	1	4,55	5	6,67
<b>TOTAL</b>	<b>53</b>	<b>70,67</b>	<b>22</b>	<b>29,33</b>	<b>75</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Certificado médico controlado.

% femenino VS % masculino

$$\chi^2 = 12,81 \quad p = 0,0003$$

En las encuestas realizadas se encontró que el mayor porcentaje de pacientes que emplean el ketotifeno (tabletas 1 mg) (81,33 %) tienen diagnóstico de asma bronquial. Otros diagnósticos: rinitis, conjuntivitis alérgica y alergia en general, también estaban reflejados, pero en menor cuantía. Aparecieron cinco pacientes con diagnóstico de bronquiectasia que utilizaban el medicamento en cuestión (tabla 2). Teniendo en cuenta las enfermedades en las que se indicó, se clasificó el uso de este fármaco como no recomendable en un porcentaje significativamente superior (Figura).

Tabla 2 Diagnósticos médicos realizados a pacientes que usan el ketotifeno (tabletas 1 mg).

Diagnósticos	No.	%
Asma bronquial	61	81,33
Alergia	22	29,33
Bronquiectasia	5	6,67
Conjuntivitis alérgica	1	1,33
Rinitis alérgica	1	1,33

Fuente: Encuesta a pacientes.

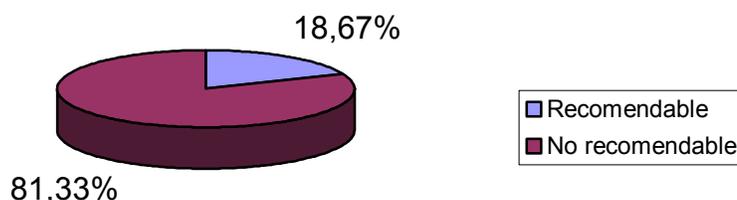


Figura Valoración del uso del ketotifeno (tabletas 1 mg) en pacientes tratados con el mismo.

Fuente: Encuesta a pacientes.

$$X^2 = 24,37 \quad p = 0,0000$$

En la tabla 3 se valoró la dosificación del medicamento, y se encontró adecuada al asociarla con el tiempo de tratamiento, aunque se señala la situación de un paciente con cuatro tabletas diarias durante un período de seis años o más, y dos pacientes con tres tabletas diarias durante similar período de tiempo.

Tabla 3 Asociación entre la dosis diaria de ketotifeno y el tiempo de consumo del mismo.

Dosis diaria	Tiempo de tratamiento						Total	
	≤ 1 año		2-5 años		6 años y más		No.	%
1 tab	4	28,57	2	6,25	3	10,34	9	12,00
1½ tab	1	7,14	2	6,25	2	6,90	5	6,67
2 tab	8	57,14	21	65,63	21	72,41	50	66,67
3 tab	0	0	7	21,88	2	6,90	9	12,00
4 tab	1	7,14	0	0	1	3,45	2	2,67
TOTAL	14	18,67	32	42,67	29	38,67	75	100,00

Fuente: Certificado médico controlado y encuesta a pacientes.

$$X^2 = 11,39 \quad p = 0,1807$$

En la tabla 4 se hallaron relaciones significativas en el nivel de conocimiento de los especialistas, con un franco predominio de profesionales con conocimiento inadecuado (86,67 %). No obstante, se encontraron dos especialistas con un nivel de conocimiento adecuado, y ambos pertenecían al grupo con más de cinco años de graduados como especialistas (un alergista y un inmunólogo).

Tabla 4 Distribución del personal médico según el nivel de conocimiento sobre el uso del ketotifeno (tabletas 1 mg) y tiempo de graduado como especialista.

Tiempo de graduado como especialista	Nivel de conocimiento				Total	
	Adecuado		Inadecuado		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
≤ 5 años	0	0	10	100,00	10	66,67
> 5 años	2	40,00	3	60,00	5	33,33
TOTAL	2	13,33	13	86,67	15	100,00

Fuente: Encuesta a facultativos.

% adecuado vs % inadecuado  
 $\chi^2 = 8,07$   $p = 0,005$

Nivel de conocimiento vs Tiempo de graduado.  
 $\chi^2 = 4,62$   $p = 0,032$

Analizando la aparición de reacciones adversas con el empleo del ketotifeno, se encontró que la somnolencia fue la más frecuente (89,33 %). Once pacientes no informaron reacciones adversas, y coincidió con aquellos individuos que consumían el fármaco en altas dosis por un período de dos a seis años.

## Discusión

El predominio del sexo femenino en la muestra analizada se atribuye a la selección aleatoria de la muestra, ya que no aparecen informes que hagan referencias a asociaciones de enfermedades alérgicas y sexo<sup>7</sup>. El mayor porcentaje de mujeres y hombres que utilizan el ketotifeno (tabletas 1 mg) en relación con sus edades, se justifica por la influencia de los cambios fisiológicos hormonales en la historia y evolución de las enfermedades, como el asma bronquial<sup>7</sup>. Esto concuerda con los datos encontrados, ya que la menopausia en la mujer y el paso hacia la adultez en el hombre, ocurren precisamente en esas edades.

El alto porcentaje de pacientes con diagnóstico de asma bronquial que utilizan el ketotifeno es llamativo. Esta asociación (enfermedad-indicación) no es incorrecta, pero resulta notorio que siendo la muestra analizada una población adulta y conociéndose la mayor efectividad de otros fármacos antiasmáticos en el control de la enfermedad durante la intercrisis, exista un porcentaje tan elevado de uso del mismo<sup>8,9</sup>. Los diagnósticos de conjuntivitis alérgica, rinitis y alergia, en general, coinciden con lo planteado en la bibliografía consultada, pero los pacientes con diagnóstico de bronquiectasia que consumen ketotifeno no presentan una justificación real para ello<sup>2,10,11</sup>. Los pacientes asmáticos adultos no deben utilizar como elección el ketotifeno (tabletas 1 mg) como antiasmático, pues se ha demostrado que existen otros fármacos más eficaces y con resultados favorables, como es el caso del cromoglicato de sodio, cuyos ensayos clínicos han evidenciado su superioridad y efectividad<sup>9</sup>.

Existe bibliografía actualizada que recomienda la reevaluación del uso de este fármaco a partir de la información actual disponible<sup>8</sup>, y se plantea como recomendable su administración en niños asmáticos que no pueden emplear el cromoglicato de sodio por su técnica inhalatoria. En EE.UU. se realizó un estudio multicéntrico, y al no demostrarse su eficacia, la Food and Drug Administration (FDA) no autorizó su comercialización. Este medicamento se recomienda por excelencia como antihistamínico en diferentes enfermedades alérgicas y como estabilizador de

mastocitos<sup>11</sup>. A pesar de todos los elementos anteriormente mencionados, en algunos países el ketotifeno se consume considerablemente como fármaco antiastmático<sup>8</sup>, y ocurre similar situación en nuestro país.

Al encontrar algunos pacientes sobredosificados (sin significación estadística), relacionamos esta situación con la alta tendencia a la automedicación por la población, y en especial, los pacientes que sufren procesos alérgicos, si bien no se exime la responsabilidad del facultativo, que pudo haber realizado una inadecuada prescripción o seguimiento del tratamiento.

El franco predominio de profesionales que poseen un inadecuado nivel de conocimiento pudiera estar relacionado con la carencia de bibliografía actualizada<sup>12</sup>, la ausencia de suficientes cursos de capacitación y actualización, la insuficiente formación farmacoepidemiológica del personal de salud e, incluso, la falta de motivación personal en algunos casos. Al analizar el nivel de conocimiento y el tiempo de graduado, también se encontraron relaciones significativas, donde no se descarta el innegable valor de la experiencia que la práctica diaria proporciona con el transcurso de los años.

Los efectos adversos encontrados en el trabajo se corresponden con los informados en la bibliografía consultada<sup>2</sup>.

### **Summary**

Bronchial asthma is the non-communicable chronic disease that constitutes in our country the main cause of hospital admissions. There are drugs used for its control and it is a priority for the Public Health Ministry to control their rational use. Higher rates of prescription of ketotifen (1 mg tablets) in the province of Villa Clara represent a problem for health directors in the territory. Therefore, a descriptive investigation was carried out in health services about the behaviour of prescription of this drug in the health area corresponding to "Santa Clara" teaching polyclinic in the city of Santa Clara during the year 2000. Controlled medical certificates were reviewed in the drug stores that belong to this area. Thirty per cent (randomized stratified sampling) of patients older than 15 years using the drug studied were interviewed, as well as the health personnel in charge of its prescription and it was found that the indication-use of ketotifen tablets was not adequate. A higher per cent of indications of this drug was related to the treatment of bronchial asthma, although its effectiveness against the disease has not been proved yet. An inadequate level of competence of the medical personnel involved in the use of the medication, and recommendations were made to investigate the causes of this insufficiency of the medical personnel in relation to ketotifen tablets, in order to take measures in this respect.

### **Referencias bibliográficas**

1. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa nacional de asma bronquial. La Habana: MINSAP; 2000.
2. Base de datos del medicamento [monografía en CD-ROM] Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos de España. Madrid; 1999.
3. Martindale W. Ketotifen Fumarate. En: The complete drug reference. 32<sup>a</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 1999. p. 745-75.
4. Goodman Gilman A, Goodman Louis S, Gilman A. Antagonistas de los receptores H<sub>1</sub>. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9<sup>a</sup> ed. México: Healthcare Group; 1996. p. 627-32.
5. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Public Health Service National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication 1997;(97):4051-55.
6. Rosenstein Ster E. Ketotifeno-1 mg tabletas. En: Diccionario de especialidades farmacéuticas. 41<sup>a</sup> ed. México: Ediciones PLM; 1996.p. 1077-1980.
7. Drazen JM. Asthma. En: Goldman L, Bennet JC. Cecil textbook of medicine. 21<sup>a</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 387-93. URL disponible en: <http://home.mdconsult.com/das/book/12391824/view/882>

8. Pérez Padilla JR. Ketotifen (Zaditen and K-Asthmal): a drug with sales disproportionate to its demonstrated effectiveness. *Gac Med Mex* 1999;135(2):165-70.
9. Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ, Tomioka H. A comparative study of the effects of Ketotifen, disodium cromoglycate and beclomethazone dipropionate on bronchial mucosa and asthma symptoms in patients with atopic asthma. *Respir Med* 1998;92(7):942-50.
10. Vergara Fabián E. Manejo terapéutico del asma bronquial en APS. *Bol Información APS* 1999;(11);1-8.
11. Rodríguez A. Ketotifeno-1mg Tableta (carta). Centro para el desarrollo de la farmacoepidemiología; 1998.
12. Jiménez Paneque R. La investigación científica y su metodología. En: *Metodología de la investigación: elementos básicos para la investigación clínica*. La Habana. Ciencias Médicas; 1998. p. 18-19.