

El Ketotifeno (Zaditen y K-asma): medicamento con ventas desproporcionadas para su efectividad demostrada

José Rogelio Pérez-Padilla*

Recepción: 21/04/98

aceptación: 29/04/98

Resumen

El ketotifeno (Zaditen y K-Asma) es un antihistamínico sedante que se promueve intensamente como antiasmático. La revisión de los estudios controlados muestran resultados inconsistentes: algunos no lo encuentran mejor que el placebo o el cromoglicato. No se han publicado estudios controlados con grupos tratados con corticosteroides inhalados, la comparación más estricta y justa para conocer la eficacia real del ketotifeno. Por otro lado, el ketotifeno ha sido ineficiente para evitar el asma inducida por ejercicio y para disminuir la hiperreactividad bronquial. Son también inconvenientes para su recomendación la sedación que produce y el retraso en el efecto terapéutico. Debido a la información disponible, los lineamientos internacionales del tratamiento de asma no lo consideran un medicamento de primera línea. A pesar de ello, el ketotifeno representó 17% de la venta de antiasmáticos en México en 1996, cantidad claramente desproporcionada para la efectividad demostrada. El efecto antiasmático del ketotifeno puede ser sustituido con ventaja por otros medicamentos inhalados y como antihistamínico sedante resulta demasiado costoso. Con base en la evidencia científica disponible, es recomendable revalorar la publicidad autorizada al ketotifeno para tratamiento del asma.

Palabras clave: Ketotifeno, asma bronquial, industria farmacéutica, medicamentos esenciales

Summary

Ketotifen is a sedative antihistamine promoted heavily for asthma treatment. Controlled trials are inconsistent: several did not find ketotifen better than placebo or cromoglycate. We do not have published controlled trials against inhaled steroids, the comparison most important to evaluate the efficacy of ketotifen. Ketotifen is poorly effective against exercise-induced asthma, and unable to reduce bronchial hyperactivity. The sedation and delay in therapeutic effect is also bothersome. Because of the uncertainties of its effect, ketotifen is not a first line drug against asthma, according to several international guidelines. Despite this information, ketotifen represented 17% of all antiasthmatic drug sales in Mexico in 1996, clearly exaggerated for the efficacy demonstrated. Ketotifen for asthma can be substituted with advantage by inhaled cromoglycate or corticosteroids. As a sedative antihistamine it is very expensive. The authorized publicity concerning ketotifen should be reevaluated with the current information available

Key words: Ketotifen, asthma, drug industry, essential drugs

*Jefe del Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. José Rogelio Pérez Padilla. Jefe del Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Tlalpan 4502, 14080 México, D.F. Fax 665 4748. Correo electrónico: perezpad@servidor.unam.mx

El patrón de prescripción de medicamentos tiene fundamentos científicos pero quizá la minoría. El patrón de venta de medicamentos es aun más complejo ya que incluye la venta sin prescripción médica. Uno de los determinantes más importantes tanto del patrón de prescripción, como de la venta de medicamentos, es la estrategia publicitaria de las compañías farmacéuticas. La mercadotecnia es capaz de incrementar las prescripciones y las ventas de medicamentos independientemente de su utilidad, seguridad y costo. Los laboratorios hacen un esfuerzo de diversa magnitud, para ajustar su publicidad a la verdad y se tiene un filtro y aprobación de la misma por la Secretaría de Salud. A pesar de ello, la información que los laboratorios farmacéuticos ofrecen a los médicos suele ser vaga y en ocasiones inexacta o desorientadora. Un ejemplo claro de un patrón de prescripción inexplicable en base a la evidencia científica actual es la del ketotifeno, nombre farmacológico del Zaditen y K-asmal.

El ketotifeno es un antihistamínico, comparte con el cromoglicato acciones *in vitro* descritas como "estabilización de células"^{1,2} y se promueve intensamente como antiasmático en muchos países. De 1979 a agosto de 1997, se encontraron 929 artículos en MEDLINE en los que "ketotifen" aparecía en el texto o era la palabra clave. De esos, 392 también incluían la palabra clave "asma bronquial". Los estudios clínicos controlados constituían la minoría y los artículos originales son citados en esta revisión. También se consultaron libros estándares de texto de especialidades relacionadas con el asma, revisiones recientes y consensos internacionales de tratamiento.

Los estudios no controlados consistentemente encontraron útil al ketotifeno, pero no son citados en el presente trabajo por sus limitaciones metodológicas. Muchos de esos trabajos fueron publicados en revistas médicas de escasa circulación a pesar de lo cual son utilizados ampliamente en la publicidad del medicamento.

Los estudios clínicos controlados, con placebo, son inconsistentes ya que describen resultados que van desde la ausencia de efecto³⁻⁵ hasta una mejoría objetiva.⁶⁻¹⁸ Los estudios que encuentran útil al ketotifeno cuando se compara contra placebo generalmente son estudios en niños o adolescentes con asma leve o moderada. Al ver la larga lista

de estudios en los cuales el ketotifeno es mejor que el placebo, se puede generar la impresión de que la eficacia es indudable. Sin embargo, es relevante recordar que hay una tendencia a publicar en revistas científicas los trabajos que encuentran útil a un medicamento y a no publicar los que la encuentran inútil. Por otro lado, no es suficiente que un medicamento sea mejor que el placebo para que tome un lugar en la terapéutica del asma, si no que su eficacia tiene que contrastarse contra los tratamientos estándares.

Es bastante consistente la ineficacia del ketotifeno para contrarrestar el asma por ejercicio¹⁹⁻²¹ y la incapacidad para disminuir a largo plazo la hiperreactividad bronquial.^{4,22,23} Otros estudios encuentran comparable al ketotifeno con otros antihistamínicos²⁴⁻²⁷ lo que apoya la idea de que mucho del efecto antiasmático del ketotifeno, si no es que todo, es indiferenciable de su efecto antihistamínico. Una comparación que también preocupa es encontrar al salmeterol mejor que el ketotifeno mas teofilina en un estudio controlado,²⁸ ya que se considera al salmeterol un antiasmático preventivo de segunda línea y más que nada un adyuvante al uso de corticosteroides inhalados.

Los estudios más satisfactorios y estrictos del ketotifeno, desgraciadamente pocos, son aquellos en los que se les compara contra los antiinflamatorios inhalados (cromoglicato, nedocromil y corticosteroides). Los estudios comparativos del ketotifeno contra el cromoglicato muestran resultados variables; algunos no encuentran efectos benéficos^{3,29-35} y otros lo hallan comparable al cromoglicato, sobre todo en niños con asma leve o moderada.³⁶⁻⁴² Recordemos, sin embargo, que los antiasmáticos preventivos o antiinflamatorios estándares son los corticosteroides inhalados, mas eficaces que el cromoglicato. No se encontró en la revisión ningún estudio controlado doble ciego del ketotifeno y corticoides inhalados. Un estudio retrospectivo encuentra al ketotifeno sin efecto en comparación a la beclometasona,⁴³ y otros estudios no muestran beneficio de añadir ketotifeno a pacientes que estaban recibiendo beclometasona⁴⁴ o cromoglicato.¹⁶

Por la recopilación de estudios controlados en las líneas anteriores se puede concluir que hay duda inclusive de que el ketotifeno sea tan eficaz como el cromoglicato, medicamento que no es el

más útil antiasmático actual. La ausencia de estudios publicados de ketotifeno contra esteroides inhalados puede deberse al sesgo editorial de rechazar estudios negativos o al poco interés de hacer tales estudios, dada la limitada eficacia mostrada por el ketotifeno en otros estudios clínicos.

Con base en la revisión realizada, se justifica que ninguno de los principales lineamientos internacionales para el tratamiento del asma, ya sean provenientes de países desarrollados⁴⁵⁻⁴⁹ o diseñados para países en desarrollo,⁵⁰ recomiende su uso. Varios de los lineamientos^{46-49,51} o revisiones recientes^{52,53} ni siquiera mencionan al ketotifeno. Otros simposia lo mencionan brevemente y sin mucho entusiasmo.⁵⁴ El medicamento no ha sido aprobado por la Administración Federal de Drogas estadounidense (*Federal Drug Administration*). Tampoco se encuentra en la lista de los medicamentos esenciales contra el asma de la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁵¹ Los libros estándares de neumología⁵⁵ y de asma² consideran que su efecto es pobre. Un libro estándar de pediatría dedica un párrafo al ketotifeno⁵⁶ comentando que "es una droga potencialmente útil pero que hay experiencia limitada con ella" mientras que Farrington⁵⁷ considera que "los estudios clínicos indican que el ketotifeno es menos efectivo que el cromoglicato y que posee efectos adversos tipo antihistamínico marcados como sedación y ganancia de peso". En otro capítulo del mismo libro de neumología pediátrica se revisa con más detalle al ketotifeno, pero se aclara que hay resultados conflictivos de su efecto a largo plazo, que se necesitan de 8 a 12 semanas para ver un efecto, además de no añadir beneficios cuando se administra a pacientes recibiendo cromoglicato y de su ineficacia para controlar el asma por ejercicio.^{58,59} Llama la atención la ausencia de estudios grandes y ambiciosos sobre el ketotifeno, publicados en revistas de primera línea dado el gran interés actual sobre el asma bronquial.

La revisión más extensa hasta el momento de las investigaciones sobre asma fue terminada recientemente por el segundo panel de expertos de los Institutos Nacionales de Salud de E.U.⁴⁶ En el primer reporte el panel de expertos se consideraba al ketotifeno con una eficacia limitada,⁶⁰ mientras que en el reporte del segundo panel ya no se le menciona.⁴⁶ Tampoco es mencionado el ketotifeno

en libros clásicos como el tratado de Medicina Interna de Harrison, el tratado de Neumología de Fishman, el de Farmacología de Goodman y Gilman ni el de Neumología Pediátrica de Kendig y Chernick. Son de interés los reportes de que el ketotifeno puede retrasar la aparición de asma en niños con dermatitis atópica,⁶¹ o en infantes con sibilancias,⁶² aunque son observaciones que necesitan confirmarse y extenderse antes de aceptarse.

A pesar de ello, durante 1996, la venta de ketotifeno en México representó un increíble 17% del total de los medicamentos antiasmáticos que sumaron cerca de 41 millones de dólares.⁶³ De 2 millones de prescripciones para asma bronquial, 11% fueron para ketotifeno y 18.3% para los antiinflamatorios inhalados considerados en la actualidad primordiales para el control del asma crónico. El 70% de ventas restante fue de medicamentos broncodilatadores inhalados y orales. Aunque es peculiar la prescripción de tantos broncodilatadores, especialmente los de administración oral en relación a los antiinflamatorios, es notoria la magnitud de venta y prescripciones de ketotifeno sabiendo su limitada efectividad. Es intrigante la discrepancia entre la efectividad del ketotifeno y sus ventas por prescripción médica. La popularidad del ketotifeno no es por su costo bajo. Atrae ciertamente que se administra por la boca, vía más simple que la inhalada y que reduce el tiempo de explicación y aprendizaje. Sin embargo, es más factible que su popularidad se deba a las campañas publicitarias que originaron un sesgo médico en la prescripción, mismo que se ha mantenido y que no se ha contrarrestado por información farmacológica confiable ni por restricciones a la publicidad que los laboratorios proveen a los médicos. La mayor parte de los beneficios que los pacientes con asma refieren con el ketotifeno pueden deberse a sus efectos antihistamínico, sedante, o placebo.

Es bien conocido que hay una variación internacional en el tratamiento del asma y en el apego a lineamientos internacionales por los médicos.⁶⁴ Inglaterra, Australia y Nueva Zelanda se adhieren mas a los lineamientos aceptados en foros internacionales y Europa oriental y Japón, menos. De hecho el patrón de ventas de antiasmáticos en México es similar al de Japón⁶⁴ y bastante diferente al de Inglaterra, considerado de los más sensatos. Las diferencias se deben mas a la actividad de los

laboratorios farmacéuticos que a variaciones en el tipo del asma bronquial o variaciones étnicas.⁶⁵

Las ventas de ketotifeno muestran las debilidades del control de la publicidad que ejerce la Secretaría de Salud y prueba que los médicos somos más susceptibles a la publicidad farmacéutica de lo que nos gusta aceptar. Esta susceptibilidad ha sido reconocida por las sociedades médicas americana y británica quienes han impuesto códigos de ética muy estrictos para reforzar en lo posible, que la prescripción médica sea independiente de la influencia de los laboratorios.

Por lo pronto, preocupa el gasto anual de casi 7 millones de dólares en ketotifeno, 60% del cual se utiliza para el asma bronquial, ya que para esta enfermedad contamos con mejores alternativas. Preocupa más que estas ventas excesivas estén respaldadas por prescripciones médicas y que las compañías productoras del ketotifeno sean las organizadoras de importantes y caras conferencias médicas para el tratamiento asmático que pueden mantener o aun extender el sesgo en los médicos.⁶⁶ Para contrarrestar la influencia de los laboratorios, es urgente contar con una información suscita y oportuna de la utilidad de los medicamentos, sin sesgos, que se distribuya de manera nacional similar al *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* además de boletines como el *Monitor de drogas esenciales* o la *Información de Drogas de la OMS*. En México necesitamos el trabajo de algunos organismos no gubernamentales internacionales como MaLAM (*Medical Lobby for Appropriate Marketing*) quienes se dedican a interactuar con los laboratorios farmacéuticos exigiendo sustentar la publicidad con información científica.⁶⁷

Las ventas de medicamentos en México y en cualquier otro país, deben tener un patrón racional sustentado por la frecuencia de los padecimientos y la efectividad, la seguridad y el costo de los medicamentos. Cada vez que el patrón esté deformado, como en el caso del ketotifeno, se necesita un análisis detallado y en base a éste, correctivos. La Secretaría de Salud puede, por ejemplo, revalorar el sustento científico de la información que el laboratorio provee a médicos y pacientes. Las instituciones académicas relacionadas con los padecimientos respiratorios deberían también organizar conferencias médicas plurales en las cuales se discuta el uso del ketotifeno.

Las relaciones entre los médicos y los laboratorios farmacéuticos deberán también hacerse más transparentes. Será esencial que los médicos y las sociedades médicas, rechacen conferencias y eventos financiados por un sólo laboratorio farmacéutico, especialmente si éste participó en la elaboración del programa o en la selección de los conferencistas. También las Sociedades Médicas que editan revistas científicas deben rechazar publicidad de laboratorios farmacéuticos que consideren exagerada o falsa aunque esté aprobada por la Secretaría de Salud.

En pocas palabras, por la evidencia mostrada parece que se vende más ketotifeno para el asma por propaganda, que por su utilidad. Las ventas de ketotifeno siguen altas por la inercia generada por la expectativa de tener un preventivo eficaz para el asma por vía oral hace mas de 15 años. El interés internacional en el ketotifeno para el asma ha disminuido (las publicaciones por año en MEDLINE han descendido desde 1993), pero esto no se refleja en las promociones en los países en desarrollo. La fama y las ventas que tiene todavía en México son injustificadas y resultado de la escasa evaluación continua de los medicamentos; de la falta de actualización de los archivos de control de medicamentos por el lado oficial y de la escasa información veraz y completa al público y a los médicos.

Las indicaciones del ketotifeno, a la luz de la evidencia acumulada, son las de cualquier otro antihistamínico sedante con muy pobre acción antiasmática. Cuando se busca su efecto antihistamínico puede sustituirse por otros más baratos, ya sea sedantes o no sedantes. Cuando se busca su efecto antiasmático se cuenta con mejores alternativas por vía inhalada, más segura, como el cromoglicato, la beclometasona o equivalentes. Esto es muy importante, ya que algunos expertos en asma abogan por el llamado esquema descendente del manejo del asma (*step down*) en el cual se inicia con dosis altas de corticosteroides inhalados para obtener un control rápido del asma y posteriormente, si se puede, se busca descender la dosis o cambiar a cromoglicato, y no el régimen escalonado "ascendente" habitual.⁵² Si se busca simultáneamente el efecto antihistamínico y antiasmático se tendrá un mejor esquema combinando el cromoglicato o los esteroides inhalados con un antihistamínico común y corriente.

Referencias

1. **Bernstein JA, Bernstein IL.** Nonsteroidal antiallergic drugs. En Weiss EB, Stein M, editors. *Bronchial Asthma*. Cap 63. 3ª ed. Boston: Little, Brown & Co.; 1993. pp. 854-875.
2. **Clark T, Rees J.** *Practical Management of Asthma*. England: Martin Dunitz Publishers; 1992.
3. **Loftus BG, Price JF.** Long-term placebo-controlled trial of ketotifen in the management of preschool children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:350-5.
4. **Mattson K, Poppius H, Hurme R.** A controlled study on the preventive effect of ketotifen, an antiallergic agent, on methacholine-induced bronchoconstriction in asthmatics. *Clin Allergy* 1979;9:495-501.
5. **White W, MacDonald TH, Carg RA.** Ketotifen in the young asthmatic--a double-blind placebo-controlled trial. *J Int Med Res* 1988;16:107-13.
6. **Broberger U, Graff-Lonnevig V, Lilja G, Rylander E.** Ketotifen in pollen-induced asthma: a double blind placebo-controlled study. *Clinic Allergy* 1986;16:119-27.
7. **Burns RB.** A multicenter study with ketotifen (Zaditen). *N Engl J Med* 1985;6:78-83.
8. **Tinkelman DG, Moss BA, Bukantz SC, Sheffer AL, Dobken JH, Chodosh S, Cohen BM, Rosenthal RR, Rappaport I, Buckley CD III et al.** A multicenter trial of the prophylactic effect of ketotifen, theophylline, and placebo in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:487-97.
9. **Huerta López JG.** Ketotifeno en la profilaxis del asma infantil. Ensayo clínico controlado. *Allergol Immunol*. 1985;13:1-7.
10. **Podleski WK, Zelenak TM, Schmidt JL.** Long term trial of ketotifen in bronchial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1984;52:406-10.
11. **Spicak V.** The prophylactic treatment of bronchial asthma in children with ketotifen: a double-blind comparison with placebo. *J Int Med Res* 1983;11:173-8.
12. **Simons FE, Luciw GH, Becker AB, Gillespie CA.** Ketotifen: a new drug for prophylaxis of asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1992; 48:145-50.
13. **Rackham A, Brown CA, Chandra RK, Ho P, Hoogerwerf PE, Kennedy RJ, Knight A, Langer H, Milne J, Moote DW, et al.** A Canadian multicenter study with Zaditen (ketotifen) in the treatment of bronchial asthma in children aged 5 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:286-96.
14. **Mylona-Karayanni C, Hadziargurou D, Liapi-Adamidou G, Anagnostakis I, Sinaniotis C, Saxon-Papageorgiou F.** Effect of ketotifen on childhood asthma: a double-blind study. *J Asthma* 1990;27:87-93.
15. **Medici TC, Radielovic P, Morley J.** Ketotifen in the prophylaxis of extrinsic bronchial asthma. A multicenter controlled double-blind study with a modified-release formulation. *Chest* 1989;96:1252-7.
16. **Dawson KP, Fergusson DM, Horwood LJ, Mogridge N.** Ketotifen in asthma. *Austr Paed J* 1989;25:89-92.
17. **González R, Girardi G.** Terapia con ketotifeno en el asma del lactante. *Bol Méd Hosp Inf Méx* 1989;46:395-8.
18. **Naspitz CK, Freire CA.** Evaluation of ketotifen in the prophylactic treatment of bronchial asthma in children. *Allergol Immunopathol* 1988;16:27-31.
19. **Dorward AJ, Patel KR.** A comparison of ketotifen with clemastine, ipratropium bromide and sodium cromoglycate in exercise-induced asthma. *Clin Allergy* 1982;12:355-61.
20. **Petheram IS, Moxham J, Bierman CW, McAllen M, Spiro SG.** Ketotifen in atopic asthma and exercise-induced asthma. *Thorax* 1981;36:308-12.
21. **Tanser AR, Elmes J.** A controlled trial of ketotifen in exercise-induced asthma. *British J Dis Chest* 1980;74: 398-402.
22. **Graff-Lonnevig V, Hedlin G.** The effect of ketotifen on bronchial hyperreactivity in childhood asthma. *Journal of Allergy Clin Immunol* 1985;76:59-63.
23. **Rafferty P, Tweeddale PM, Ferguson RJ, Biggs BA, Grant IW.** Does regular treatment with ketotifen inhibit bronchoconstriction induced by isocapnic hyperventilation? *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:100-2.
24. **Ambrosi L, Bariffi F, Carino M, Catena E, Ceccarelli G, Ciampini M, Condoluci M, Crimi N, Ferretti G, Gambaro G, et al.** Azelastine in the prophylactic treatment of bronchial asthma: an Italian multicentre comparison with ketotifen. *J Int Med Res* 1989;17:218-25.
25. **Tasaka K, Tomioka H.** The Japanese perspective: effects of terfenadine in bronchial asthma: in vitro and in vivo research. *Ann Allergy* 1993;71:312-6.
26. **Gozalo Reques F, Colas Sanz C, Senent Sánchez C, Rubio Sotes M, Herrero López T, de Barrio Fernández M.** Long-term modification on histamine-induced bronchoconstriction by disodium cromoglycate and ketotifen versus placebo. *Allergy* 1985;40:242-9.
27. **Magnussen U.** The inhibitory effect of azelastine and ketotifen on histamine-induced bronchoconstriction in asthmatic patients. *Chest* 1987;91:855-8.
28. **Muir JF, Bertin L, Georges D.** Salmeterol versus slow-release theophylline combined with ketotifen in nocturnal asthma: a multicentre trial. *French Multicentre Study Group. Eur Respir J* 1992;5:1197-200.
29. **Croce J, Negreiros EB, Mazzei JA, Isturiz G.** A double-blind, placebo-controlled comparison of sodium cromoglycate and ketotifen in the treatment of childhood asthma. *Allergy* 1995;50:524-7.
30. **Tan WC, Lim TK.** Double-blind comparison of the protective effect of sodium cromoglycate and ketotifen on exercise-induced asthma in adults. *Allergy* 1987;42:315-7.
31. **Wells A, Taylor B.** A placebo-controlled trial of ketotifen (HC 20-511, Sandoz) in allergen induced asthma and comparison with disodium cromoglycate. *Clin Allergy* 1979;9:237-40.
32. **Monie RD, Smith AP, Leopold D, Anderson G, Davies BH, Thomas GO.** A double blind clinical trial of ketotifen and disodium cromoglycate in bronchial asthma. *Br J Dis Chest* 1982;76:382-9.
33. **Ellul-Mcallef R.** Effect of oral sodium cromoglycate and ketotifen in fish-induced bronchial asthma. *Thorax* 1983;38:527-30.

34. **Sears MR.** A double-blind comparison of ketotifen and disodium cromoglycate in atopic adult asthmatics. *Clin Allergy* 1983;13:253-62.
35. **Monie RD, Smith AP, Leopold D, Anderson G, Davies BH, Thomas GO.** A double-blind clinical trial of ketotifen and disodium cromoglycate in bronchial asthma. *Br J Dis Chest* 1982;76:383-9.
36. **Clarke CW, May CS.** A comparison of the efficacy of ketotifen (HC 20-51 1) with sodium cromoglycate (SCG) in skin test positive asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10:473-6.
37. **Graff-Lonnevig V, Kusoffsky E.** Comparison of the clinical effect of ketotifen and DSCG in pollen-induced childhood asthma. *Allergy* 1980;35:341-8.
38. **Paterson JW, Yellin RH, Tarala RA.** Evaluation of ketotifen (HC20-511) in bronchial asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:187-93.
39. **Romanski B, Pawlik-Nfiskiewicz K, Wilewska-Klubo T.** Clinical studies on the protective effects of Ketotifen and Intal in atopic asthmatic patients. *Allergol Immunopathol* 1983;11:34-9.
40. **Kennedy GR, Sherrieff JM.** Comparison of the orally administered anti-allergy agent, ketotifen with sodium cromoglycate in the prophylaxis of bronchial asthma. *Respiration* 1981;41:264-9.
41. **Schuhl JF, Holgado de Cuesta D.** A double-blind trial comparing disodium cromoglycate (DSCG), and ketotifen in extrinsic asthmatic children. *Clinical Allergy* 1981;11:401-5.
42. **Mattson K, Poppius H, Ahonen A, Haahtela T, Hurme R, Maasilta P, Muittari A, Venho K.** Comparison of ketotifen, disodium cromoglycate and placebo in the treatment of adult patients with mild extrinsic asthma. *Clin Allergy* 1981;11:237-42.
43. **Hoshino K, Kawasaki A, Mizushima Y, Oosaki R, Yano S, Kobayashi M.** Comparison of the effects on bronchial hyperresponsiveness of antiaergic agents and beclomethasone dipropionate in long-term bronchial asthma. A retrospective study. *Allergy*. 1993;48:196-201.
44. **Dyson AJ, Mackay AD.** Ketotifen in adult asthma. *Br Med J* 1980; 280(6211):360-1.
45. International Consensus Report on diagnosis and management of Asthma. June 1992. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health. Bethesda Maryland, Public No. 92.3091.
46. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health. National Asthma Education and Prevention Program. NIH Publication 97-4051A, May 1997.
47. British Thoracic Society, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Center, National Asthma Campaign. Guidelines for management of Asthma. *Thorax* 1993;48:supplement.
48. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of asthma and COPD. *Am Rev Respir Dis* 1986.
49. International Pediatric Consensus Group. A follow up statement from an international consensus group. *Arch Dis Child* 1992;67:240-8.
50. **Ait-Khaled N, Enarson D.** Management of asthma in adults. A guide for low income countries 1996. International Union against Tuberculosis and Lung Diseases, Paris 1996.
51. Organización Mundial de la Salud. Uso de Medicamentos esenciales. Cuarto informe del Comité de Expertos de la OMS. Informe técnico número 796, Ginebra, 1990.
52. **Landau L, Scheinmann P** (editores) *Asthma Management in Children*. *Eur Respir Rev* Sept, 1996. Rev 37, Vol 6.
53. **Bone RC**, editor *Asthma. Curr Op in Pulm Med* 1996;2:1-80.
54. **Zach M.** editor. Drug management of childhood asthma. *Eur Resp Rev* Vol 4, Review No 17, 1994.
55. **Woolcock AJ.** Asthma. In: Murray JF, Nadel JA Editor. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: Saunders Co; 1994. p. 1316.
56. **Sly RM.** Principles of treatment. In: Nelson WE, editors. *Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1996. p. 624.
57. **Farfington E.** Pharmacotherapy. In: Loughlin GM, Eigen H. Editors. *Respiratory Disease in Children*. Williams and Wilkins 1994, Baltimore Md. Cap 57 pag 767.
58. **Canny GJ, Levison H.** Asthma en Loughlin GM, Eigen H. *Respiratory disease in children*. Williams and Wilkins; Baltimore; 1994, p. 236.
59. **Kennedy JD, Hasham F, Claly MJD, Jones RS.** Comparison of action of disodium cromoglycate and ketotifen on exercise induced bronchoconstriction in childhood asthma. *Br Med J* 1980;281:1458.
60. National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education Program Expert Panel Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1991;5:1-188.
61. **Iikura Y, Naspitz CK, Mikawa H, Talaricoficho S, Baba M, Sole D, Nishima S.** Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992;68:233-6.
62. **Varsano I, Volovitz B, Soferman R, Tal A, Schlessinger M, Rotchild M, Tabachnik E.** Multicenter study with ketotifen (Zaditen) oral drop solution in the treatment of wheezy children aged 6 months to 3 years. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:45-50.
63. **IMS AG.** *PMM, Pharmaceutical Market Mexico* (Mercado Farmacéutico Mexicano). Cham Suiza, 1997.
64. **Vermeire P.** Differences in asthma management around the world. *Eur Respir Rev* 1994;4:21,279-81.
65. **Vermeire PA, Wittesaele WM, Janssens E, De Backer WA.** European audit of asthma therapy. *Chest* 1986;90:58s-61s
66. Colegio Mexicano de Alergología, Asma e Inmunología Pediátrica AC. Primer consenso Mexicano de Asma Infantil. Sandoz de México.
67. **Wade VA, Mansfield PR, McDonald PJ.** Drug companies evidence to justify advertising. *Lancet* 1989;II:1261-64.