

USO TERAPEUTICO DEL CROMOLYN EN ASMA
Y OTRAS AFECIONES ALERGICAS

Dr. Plutarco Naránjo
Universidad Central, Quito.

El cromoglicato (cromolyn, Intal, Aarane, Lomudal, Cromasma), en forma de sal disódica, ha sido extensamente utilizado en el tratamiento preventivo del asma y otras afecciones alérgicas¹⁻¹². El cromolyn, a nivel celular, como lo demuestran numerosas experiencias tanto in-vitro, como en animales de laboratorio¹²⁻¹⁵, actúa inhibiendo la liberación de los llamados mediadores químicos de la reacción alérgica, particularmente de la sustancia de reacción lenta de la anafilaxis (SRS-A) la histamina y el factor de movilización de los eodínófilos.

En el presente trabajo describimos los resultados obtenidos en el uso terapéutico del cromolyn en dos grupos de asmáticos, así como en cinco pacientes que adolecían de otras afecciones alérgicas.

MATERIALES Y METODOS

Para el estudio del efecto terapéutico del cromolyn en el asma, escogimos dos grupos de pacientes, uno constituido por niños de 5 a 10 años de edad y el otro por adultos de 20 a 40 años. En nuestra casuística los grupos más numerosos de asmáticos, en relación a la edad lo constituyen los grupos de niños hasta de 5 años, niños de 5 a 10 años y adultos de 20 a 40 años. En el primer grupo la distribución es aproximadamente igual entre varones y mujeres, en el segundo hay un franco predominio de varones y en el tercero, predomina el sexo femenino. No tomamos niños menores de 5 años por la dificultad de administración de la droga.

Para admitir al niño asmático en uno de los grupos de tratamientos se consideró indispensable que durante los 15 días previos haya presentado manifestaciones clínicas de asma consistentes en disnea accasional, roncus o sibilancias o simplemente tos episódica más frecuente a la noche que se exacerbase con el ejercicio físico.

En el grupo de asmáticos adultos se buscó aquellos que podían calificarse como asmáticos crónicos y para admitir en uno de los subgrupos de tratamientos se estableció como condición esencial el que el paciente haya presentado manifestaciones de asma durante por lo menos los dos últimos meses consecutivamente.

Los pacientes fueron divididos en tres subgrupos de tratamientos: a) sin broncodilatadores ni corticoesteroides; estos pacientes recibieron dos dosis diarias de cedeína; los niños, 10 miligramos a

la mañana y a la noche y los adultos, 20 miligramos en las dos ocasiones. En aquellos pacientes en los que había expectoración densa se agregó solución saturada de yoduro de potasio en dos administraciones: a la mañana y a la noche, 5 gotas por vez para los niños y 10 gotas por vez para los adultos. b) Con bronceodilatadores; estos pacientes fueron tratados con dos dosis diarias de orciprenalina (Alupent) a la mañana y la tarde, 7 miligramos por vez para los niños y 10 miligramos por vez para los adultos y a la noche una dosis de una asociación de teofilina 150 miligramos y efedrina 15 miligramos, para los adultos y la mitad de la dosis para los niños. La dosis de orciprenalina, un poco inferior a la recomendada en Europa y los EE.UU. se estableció después de ensayos previos en otros pacientes en los cuales el doble de dosis de la indicada provocaba en casi todos ellos taquicardia perceptible para el propio paciente y que causaba malestar sugestivo. c) Bronceodilatadores y cromoglicato; estos pacientes tuvieron un tratamiento semejante al del grupo anterior pero además recibieron el cromoglicato por vía inhalatoria a la dosis de 20 miligramos por vez en varias inhalaciones consecutivas, hasta que la cápsula quede vacía; las inhalaciones por boca se hicieron mediante el aparato atomizador que provee cada casa farmacéutica. A los niños se administraron 3 dosis parciales en el día, una de las cuales antes de acostarse, en los adultos 4 dosis por día dos de las cuales durante la noche. Los pacientes adultos que habían estado en tratamiento con corticosteroides, continuaron con él durante un tiempo adicional hasta conseguir su supresión o lo siguieron a lo largo de todo el tratamiento.

El tratamiento en los niños se prolongó hasta 3 días después de que el paciente se encontrara completamente asintomático. En los adultos el tratamiento con el cromoglicato si antes no hubo la remisión de los síntomas, se continuó durante 6 meses consecutivos. Cuando fue posible, la dosis de cromoglicato, se fue reduciendo en un 25% cada semana, hasta quedar en la dosis de mantenimiento más baja.

En la tabla I se presenta la distribución de los pacientes de acuerdo a edad, sexo y grupo de tratamiento.

RESULTADOS

a) Grupo de los niños.-- De los 6 niños del primer subgrupo, es decir tratados con sólo codeína como sedante de la tos y/o yoduro de potasio, dos de ellos se volvieron asintomáticos dentro de los 10 primeros días de tratamiento, uno dentro de los 10 días siguientes y 3 continuaron con manifestaciones asmáticas durante el mes de tratamiento.

De los 18 niños que fueron sometidos a tratamiento broncodilatador, 10 de ellos ya no presentaban manifestaciones de asma al término de la primera semana; al término de la segunda, se volvieron asintomáticos 2 niños más. Los 6 restantes continuaron con manifestaciones, aunque de menor intensidad durante las dos semanas siguientes de tratamiento.

De los 26 niños sometidos a tratamiento broncodilatador más el cromolyn, 14 niños se volvieron asintomáticos al término de la primera semana, 3 más al término de la segunda, dos al término de la tercera semana y 7 continuaron con síntomas después de la cuarta semana de tratamiento.

De los resultados anteriores se deduce que entre nuestros niños asmáticos comprendidos en edades de 5 a 10 años, que presentan manifestaciones asmáticas por 15 días, aproximadamente en la mitad de ellos desaparecen los síntomas aún sin medicación broncodilatadora. Los que reciben medicación broncodilatadora se alivian más rápidamente pero, en aproximadamente un 30% de ellos aunque se alivian parcialmente, tienden a pasar hacia la fase de cronicidad. Cuando al tratamiento broncodilatador se agrega el cromoglicato disódico hasta la segunda semana de tratamiento no se observa diferencia notable frente al grupo de los que no reciben cromoglicato disódico; de la segunda a la cuarta semana de tratamiento se observa una ligera ventaja en favor del grupo que recibe el cromolyn.

b) Grupo de pacientes adultos con asma crónica.-- De los 5 pacientes que formaban el subgrupo que no recibió medicación broncodilatadora, uno de ellos se volvió asintomático dentro de los primeros 30 días de tratamiento con sedantes de la tos. Los otros 4 continuaron con manifestaciones asmáticas hasta después del segundo mes de control, plazo después del cual se los sometió a tratamiento broncodilatador y/o corticoesteroides.

De los 9 pacientes del grupo tratado con sólo broncodilatadores, 2 se volvieron asintomáticos al término del primer mes y uno adicional al término del segundo. Los otros 6 pacientes, aunque se aliviaron considerablemente, continuaron con manifestaciones asmáticas en especial por la noche, consistentes en acceso moderado de tos y expectoración. Después de los dos meses fueron sometidos a tratamiento corticoesteroide, en añadidura al tratamiento broncodilatador.

De los 11 pacientes del último subgrupo, 3 se encontraban ya bajo tratamiento corticoesteroideo y continuaron en él; en dos de ellos fue posible reducir la dosis del corticoesteroide después del primer mes de tratamiento con broncodilatadores y cromoglicato y el tercero tuvo que continuar con prednisolona (20 mg/día) a lo largo de los 6 meses de control. Del total de los 11 pacientes del subgrupo, al término del primer mes, 3 se volvieron asintomáticos, al término del segundo se agregaron otros 3, al término del tercero, uno y al término del cuarto mes otro paciente, es decir que 8 pacientes de los 11 se volvieron asintomáticos dentro de los 4 primeros meses de tratamiento, mientras los 3 restantes necesitaron continuar bajo tratamiento después del término ya indicado de los 6 meses, aunque los síntomas fueron menos intensos que lentos. En la mayoría de los pacientes, entre la segunda y cuarta semana, se apreció mejoría de los síntomas: menor disnea, menos tos, especialmente menos disnea de esfuerzo y retorno al trabajo en los 3 pacientes que habían tenido que guardar reposo. En 3 de los pacientes fue posible la reducción de la dosis un 25%, al comenzar el segundo mes y en otros 2 fue posible la reducción al término del tercer mes. Conforme fueron mejorando los pacientes fue posible reducir en dos de tres pacientes, la dosis de los corticoesteroides, así como de la orciprenalina a una sola administración por día en 8 de los once y luego se suprimió esta droga quedando sólo con la dosis nocturna de teofilina y efedrina. Los subgrupos son muy pequeños para poder establecer diferencias de respuestas terapéuticas relacionadas al sexo.

De los resultados descritos se deduce que el efecto terapéutico del cromolyn aparece entre la segunda y cuarta semana de iniciado el tratamiento siendo más notorio a partir de la cuarta semana. Sin embargo hubo cerca del 30% de pacientes que continuaron con sínto-

mas hasta después de 6 meses de tratamiento consecutivo y que pueden considerarse como refractarios a este tipo de tratamiento.

Si se considera el resultado global de los 2 grupos se deduce que el cromoglicato disódico (cromolyn) es una droga útil en el tratamiento del asma crónica y de escasa o ninguna utilidad en la forma subaguda, la cual cede dentro de 2 semanas con tratamiento broncodilatador y aún con tratamiento menos selectivo o placebo.

Tratamiento del eccema crónico.- Como Shaw¹⁶ publicó en una nota preliminar, el resultado favorable obtenido en un paciente con eccema crónico, ensayamos el cromolyn en 3 niños de 4, 5, y 10 años de edad. Los 3 padecían de eccema atópico que abarcaba parcialmente la cara, cuello, superficies de flexión y partes de las extremidades en un total del 30 al 50% de la piel. Los tres se encontraban en la fase seca y descamante del eccema. Al niño de 4 años se le administró 3 cápsulas diarias por vía oral (60 mg/día) y a los otros 2 niños 4 cápsulas diarias. Los 3 niños se encontraban previamente bajo tratamiento tópico con pomada o crema con corticoesteroides. El tratamiento se prolongó durante 4 semanas durante las cuales los pacientes continuaron con el mismo tratamiento tópico previo.

Al término de las 4 semanas de tratamiento se observó que las manifestaciones clínicas continuaban sin una mejoría evidente y cuantificable. La aplicación de la pomada corticoesteroides producía alivio sobre todo de la comezón, por períodos de 2 a 3 horas, pero la ingestión de la cápsula del cromolyn no produjo ningún alivio objetivo ni subjetivo.

El cromolyn en alergia gastro-intestinal.- El cromolyn se ensayó también en dos infantes con alergia gastro-intestinal, sensibles a la leche de vaca. El un niño, de 4 meses de edad al cual la ingestión de leche de vaca, tanto de leche fresca como de reconstituida de leche en polvo de diferentes marcas, le producía diarrea con más de 6 deposiciones en las 24 horas del día comenzó a ser alimentado con leche de vaca a partir de la tercera semana de edad y desde 8 a 10 días después presentó despenes diarreicos, inicialmente tratados con antibióticos, sin resultado favorable. Luego fue alimentado con leche de soya. El otro niño de 7 meses de edad, desde el quinto mes comenzó a recibir alimentación a base de leche de vaca y

aproximadamente 10 días después comenzó los trastornos siarréicos. A los 2 niños se les administró el cromolyn en forma de solución acuosa y a la dosis de 40 miligramos en una cucharadita de agua azucarada que se les administró a la mañana, el medio día y a la noche, 15 minutos antes del correspondiente biberón.

Desde el cuarto día de tratamiento se inició la administración de leche de vaca a razón de un biberón adicional por día hasta llegar a la cantidad de biberones que normalmente tomaba el niño. Durante los tres primeros días de alimentación con leche, en ambos niños hubo deposiciones diarréicas dos o tres por día desde el cuarto día los niños pudieron continuar con la alimentación de la leche de vaca sin presentar los trastornos gastro-intestinales. Al mes de tratamiento se bajó la dosis a la mitad sin que reapareciera la diarrea y al cabo de 2 meses se suspendió la medicación. El un niño, el de mayor edad pudo continuar la alimentación con leche de vaca y sin presentar trastornos gastro-intestinales mientras el otro niño volvió a sufrir diarrea que fue progresando en los 8 días siguientes a la suspensión del tratamiento.

DISCUSION

En nuestra consulta la forma clínica de asma en los niños es la que podría calificarse de subcrónica y que evoluciona, usualmente, entre una a dos semanas. Aunque la casuística que presentamos no es suficientemente abundante como para derivar conclusiones definitivas, en el grupo estudiado el cromoglicato disódico no ofreció ventaja adicional al empleo de los broncodilatadores. Al rededor del 70% de los niños se vuelven asintomáticos entre una a dos semanas de iniciado el tratamiento, sea éste a base de sólo broncodilatadores o añadido además el cromoglicato disódico.

En cambio, en el asma crónica que en nuestra casuística es más frecuente en los pacientes adultos, considerando como crónica, cuando los síntomas persisten por de 4 semanas el tratamiento, el cromolyn ofrece varias ventajas entre ellas el reducir el período sintomático del paciente, reducir la intensidad de los síntomas, también permite disminuir la dosis de la medicación broncodilatadora, aspecto importante porque dicha medicación produce efectos colaterales que molestan al paciente y a veces obligan a disminuir esta medicación, entre tales efectos colaterales está

la taquicardia producida por los beta-agonistas, la náusea, el vómito y otros trastornos gastro-intestinales, inclusive flatulencia, que produce la teofilina y sus derivados. Otra ventaja del cromoglicato es la posibilidad de reducir y aún suprimir la medicación corticoesteroidea.

El efecto terapéutico de la administración del cromolyn por vía inhalatoria no aparece en forma inmediata, por el contrario, se requiere un período de latencia bastante largo que oscila entre dos y cuatro semanas. Este hecho justificaría el que no se observe una mejoría apreciable en los pacientes que adolecen de asma subaguda, que se resuelve en menos de cuatro semanas por la simple medicación broncodilatadora.

Los resultados negativos observados en los tres pacientes con eccema crónico, se justificaría si se tiene en consideración que el cromoglicato disódico no se absorbe sino en ínfima proporción, desde las mucosas gastro-intestinales y por lo mismo no hay la posibilidad de que, en concentración suficiente, llegue a actuar en el tejido de choque, especialmente en este caso a nivel de la piel.

RESUMEN

Dos grupos de asmáticos, fueron tratados con cromoglicato disódico (cromolyn), un grupo de niños de 5 a 10 años y uno de adultos de 20 a 40 años de edad.

Los niños seleccionados para este tratamiento fueron aquellos que presentaron síntomas desde 15 días antes. Se los dividió en tres subgrupos de tratamientos: sin broncodilatadores (con codeína y algunos recibieron yoduro de potasio), con sólo broncodilatadores y el tercero con broncodilatadores más el cromolyn, administrado en forma de polvo, mediante inhalaciones por la boca.

En el primer subgrupo y dentro de los primeros 10 días de tratamientos 2/6 se volvió asintomático mientras 3/6 pasaron a la fase crónica (más de un mes de actividad asmática). En los otros dos subgrupos los resultados fueron parecidos: aproximadamente un 60% de pacientes se volvió asintomático en la primera semana y el 70% hasta la cuarta semana, mientras el 30% siguió con síntomas a pesar del tratamiento.

Los adultos seleccionados fueron aquellos que sufrían de asma

crónica con más de dos meses de actividad asmática. También se dividieron en tres subgrupos y en el que recibió cromolyn a más de los broncodilatadores y/o corticoesteroides, la mejoría fue más rápida y mayor proporción de pacientes, cuando recibieron el cromolyn. Mientras recibieron este medicamento fue posible la reducción de dosis de los broncodilatadores y en 2/3 de pacientes la supresión del corticoesteroide. El 30% de pacientes no se benefició del tratamiento con el cromolyn.

También tres pacientes que adolecían de eccema atópico crónico fueron tratados con cromolyn administrado en cápsulas, por vía oral. No se observó ninguna mejoría atribuible a este medicamento.

Dos niños con alergia gastro-intestinal a la leche de vaca pudieron volver a tomar este alimento cuando se los trató con cromolyn por vía oral, en forma de solución acuosa durante dos meses. Suprimido el tratamiento el niños continuó sin trastornos su alimentación con leche, mientras que al otro le volvieron los trastornos gastro-intestinales.

Tabla I

EDAD, SEXO Y TIPO DE TRATAMIENTO

Edad	Sin broncodilatadores		Con broncodilatadores		Broncodilata. más cromulyn		Mujer	Hombre
	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre		
5-10 años	2	2	6	12	8	18		
20-40 "	3	2	7	2	8	3		

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BRUCE, R.A. and AHNSELL, J.L.: Disodium cromoglycate in asthma. Practitioner 201:915, 1968.
2. MORRISON SMITH, J. and DEVEY, G.F.: Clinical trial of disodium cromoglycate in treatment of asthma in children. Britis Medical Journal 2:340, 1968.
3. HYDE, J.S.; BURAHAKUL, B. and VITHAYASAI, V.: Effects of cromolyn sodium on childhood asthma. Annals of Allergy 28:449, 1970.
4. CAZAVET, A.; FARDOU, N.; ALBAREDE, J.L. and DELANDE, A.: Le cromoglycate de sodium dans le traitement de l'asthme aux pollens de graminées. 8th European Congress of Allergology. Marseille, October 19th, 1971.
5. KHIN, D.M.M.; LWIN, M.T. and MAR, T.Y.: Trial of disodium cromoglycate in bronchial asthma. Proceedings of the Burma Research Congress. Medical Science Division, 1971.
6. COX, J.S.G.: Disodium Cromoglycate, Mode of Action and its Possible Relevance to the Clinical Use of the Drugs. Brit. F. Dis. Chest. 65:189, 1971.
7. SMITH, J.M.; and PIZARRO, Y.A.: A Observations on the Safety of disodium Cromoglycate in Long-term use in Children. Clinical Allergy, 2:143, 1972.
8. MILNE, J.F. et al.: Long-Term Study of Disodium Cromoglycate in Treatment of Severe Extrinsic or Intrinsic Bronchial Asthma in Adults. Brit. Med. Journal. 4:383, 1972.
9. GODFREY, R.C. and HOWELL, J.B.L.: Sodium Cromoglycate: A Clinical View. Drugs 7:161, 1974.
10. BROGDEN, R.N.; SPEICHT, T.M., and AVERY, G.S.: Sodium Cromoglycate (Cromolyn Sodium): A Review of its Mode of Action, Pharmacology, Therapeutic Efficacy and Use. Drugs 7:164, 1974.
11. DYKES, M.H.: Evaluation of an Antiasthmatic Agent Cromolyn Sodium (Aarane, Intal). JAMA, 227:1061, 1974.
12. GODFREY, S.; BALFOUR-LINN, L. and KONIG, P.: The Place of Cromolyn Sodium in the Long-Term Management of Childhood Asthma Based on a 3-to 5 year Follow²Up. J. Pediatrics. 87:465, 1975.

13. ORR, T.S.C.; HALL, D.E.; GWILLIAN, JESSIE and COX, J.S.G.:
The effects of disodium cromoglycate on the release of
histamine and degranulation of rat mast cells induced
by compound 48/80. Life Sciences 10:805, 1971b.
14. ALTOUNYAN, R.E.C.: Changes in histamine and atropine res-
ponsiveness as guide to diagnosis and evaluation of the-
rapy in obstructive airways disease; in Pepsy and Fran-
kland Disodium Cromoglycate in Allergic Airways Disease
47, 1970.
15. MARSHALL, R.: Protective effects of disodium cromoglycate
on rat peritoneal mast cells. Thorax 27:38, 1972.
16. SHAW, R. F.: Cromolyn Therapy in Chronic Infantile Eczema.
Arch. Dermat. 3: 1537, 1975.