

RECIENTES OBSERVACIONES CLINICAS EN LA TERAPIA

CON CROMOGLICATO

Dr. Plutarco Naranjo

Universidad Central del Ecuador, Quito.

Durante los últimos 5 años el cromoglicato disódico (cromolin, Intal, Lomudal, Aarane, Cromasma, etc.) no solamente que se ha utilizado en forma extensiva en el tratamiento del asma sino que se lo ha ensayado también en el tratamiento de otras afecciones alérgicas y aún de otras entidades de distinta patogenia como la ~~bronquitis~~^{proctitis} crónica. La revisión de la abundante literatura¹⁻⁸ así como la experiencia clínica del propio autor⁹ permiten presentar la siguiente evaluación de la eficacia terapéutica de este medicamento.

EL CROMOGLICATO DISODICO EN EL ASMA

Para establecer las indicaciones terapéuticas del cromolin en el asma es conveniente diferenciar tres formas de evolución clínica de éste síndrome:

A) Asma aguda: caracterizada por un acceso muy intenso de disnea, con roncus y sibilancias audibles aún a distancia del enfermo, ortopnea, participación de la musculatura respiratoria accesoria, inclusive contracción del esterno-cleido-mastoideo. Puede o no haber tos, flema y expectoración.

El volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) se encuentra reducido, frecuentemente por debajo del 35% de lo normal.

A pesar de la intensidad de los síntomas, el acceso agudo, tratado de modo apropiado, cede en el decurso de varias horas y el paciente se recupera a su estado anterior en pocos días, que generalmente no exceden de una semana.

B) Asma subaguda: caracterizada por accesos de menor intensidad que el descrito anteriormente, pero que tienden a recidivar, aunque casi siempre cada acceso con intensidad decreciente, a lo largo de tres a cuatro semanas. En los niños predomina la tos antes que la disnea y ésta es más frecuente durante la noche.

C) Asma crónica: caracterizada por accesos leves o moderados, en especial de carácter nocturno y que persisten por varios meses. Cuando se prolonga por más de un año, generalmente se habla de asma intratable.

a) El cromolin en el asma aguda.- El cromoglicato disódico administrado durante el acceso del ^sasma no es eficaz para yugular dicho episodio. Por el contrario, en algunos pacientes, sobre

todo si inhalan por primera vez el medicamento, pueden exacerbar la tos, agravizar el acceso. Si se considera que el cromoglicato disódico no tiene por sí mismo efecto broncodilatador se explica la falta de eficacia de la droga en una fase clínica en la cual la bronco-obstrucción se encuentra ya establecida.

Además, hay que considerar que la inhalación de aerosoles, inclusive de corticoesteroides o de broncodilatadores, durante la fase aguda del acceso, es poco eficaz debido a la gran limitación funcional que acusan los asmáticos, en dicha fase. La penetración del aerosol hasta las ramas más finas de los bronquios, requiere de una inhalación profunda y de que el árbol bronquial esté, precisamente, bastante permeable, de lo contrario el medicamento sólo llega a las ramas gruesas bronquiales y por lo tanto su efecto terapéutico es muy limitado.

En algunos pacientes la primera medicación en aerosol, provoca una breve y moderada respuesta tisígena la misma que en el caso del acceso agudo emplea la situación del paciente.

- b) En el asma subaguda. - Tampoco en la forma subaguda del asma el cromolín tiene indicación debido a que el efecto terapéutico aparece recién después de varias semanas .
- c) En el asma crónica. - Es en la forma crónica del asma en la cual el cromolín tiene su mayor indicación. Ejerce un efecto preventivo que se manifiesta por la disminución de la frecuencia de las recidivas, menor intensidad de los accesos, escasa tos o ausencia de éste síntoma, mejor capacidad para el trabajo, sueño más tranquilo. Este efecto favorable en la experiencia de varios investigadores y en la propia del autor, se observa hasta en un 65% de los pacientes, en cambio que en pruebas doblemente ciegas, se halla que se produce sólo un 20 a 30% de los pacientes.

La mejoría clínica del asmático crónico, bajo tratamiento de comolín, no es ni inmediata ni dramática; por el contrario, es lenta y progresiva. En la mayoría de los pacientes la mejoría comienza a apreciarse tanto objetiva como subjetivamente entre 2 a 4 semanas de iniciarse el tratamiento, mientras en otros, recién después de 2 a 3 meses de tratamiento aparecen los signos

objetivos de mejoría clínica. No ha sido posible hasta hoy establecer, de antemano, en cuáles de los pacientes resultará inefectivo el tratamiento con esta droga. Se ha observado que en los pacientes en quienes la recidiva tiene de a convertirse rápidamente en una forma aguda es en quienes con más frecuencia, falla el tratamiento con es cromolín; pero en este 35% de pacientes que no responden positivamente a la medicación se encuentran también asmáticos con evolución estable. En cambio entre los pacientes que responden más positivamente al tratamiento se encuentran asmáticos jóvenes, de intenso carácter atópico.

La experiencia clínica es mucho más abundante en el tipo I de reacción asmática, es decir en el tipo inmediato, en razón de que es la forma clínica más frecuente, pero también se ha encontrado que el cromolín es capaz de prevenir la reacción tardía en atópicos y también la reacción tardía tipo III en pacientes no atópicos como en las formas de apergilosis pulmonar¹⁰.

Dosis y duración del tratamiento.— La dosis apropiada para la iniciación del tratamiento en la mayoría de los asmáticos es la de una cápsula de 20 mg. inhalada cada 6 horas, es decir 80 miligramos por día, para pacientes adultos. Esta dosis se mantiene hasta que se aprecien signos evidentes de mejoría, evaluables en un 25% o más de recuperación cosa que en un 50 a 60% de pacientes se produce entre las 4 a 8 semanas de tratamiento, recién entonces es posible comenzar a reducir la dosis una cápsula por vez hasta llegar a la mínima de mantenimiento, la misma que usualmente es de 2 cápsulas, inhaladas una por la mañana y otra por la noche y en otros pacientes solamente una cápsula inhalada durante la noche.

En tratamientos controlados, de larga duración, como los que han podido efectuar Godfrey y Balfuur⁶ ha sido posible observar que hacia el 5to. año de tratamiento de niños asmáticos crónicos, por lo menos el 50% de tratados con éxito, habían podido abandonar la medicación, por encontrarse completamente libres de síntomas.

El tratamiento con cromolín debe iniciarse cuando el asmático crónico se encuentra sintomático o cuando ha remitido el acceso agudo y aún el paciente continúa bajo medicación bronco-dilatadora y/o corticoesteroidea. En el

caso de que el paciente aún requieriese la medicación bronco-dilatadora, la adición del cromolín permite, una vez que se observe la mejoría clínica, ir reduciendo la dosis del broncodilatador y finalmente luego dejar al paciente sólo bajo la medicación preventiva.

c) Reducción de corticoesteroides. - Muchos de los pacientes asmáticos crónicos son ya cortico-dependientes y algunos mantienen relativamente asintomáticos sólo con dosis crecida de corticoesteroides. En estos pacientes la administración del cromolín permite reducir la dosis de los corticoesteroides y en una cierta proporción de ellos se consigue aún la supresión total de éste medicamento, siendo reemplazado por el cromolín. En la amplia experiencia de Smith¹¹ en niños, en el 60% de ellos fue posible la reducción de dosis de los corticoesteroides y en la experiencia de Kautman et al.¹² sobre 32 pacientes corticodependientes, la administración del cromolín y posteriormente de ACTH permitió que entre 6 a 8 meses después 26 pacientes, es decir el 81% de ellos, volvieran a presentar una respuesta suprarrenal de tipo fisiológico ante la estimulación con ACTH y en 17 pacientes, es decir el 53% fuese posible la supresión del corticoesteroide, mientras en un 28% fue necesario continuar con una dosis reducida del corticoesteroide y en el 19%, la suprarrenal no recuperó su actividad y fue indispensable la continuación del tratamiento corticoesteroide.

d) Asma de ejercicio. - El ejercicio físico, según su intensidad, aún en asmáticos asintomáticos produce un acceso de cordata duración. En pruebas estandarizadas, con ejercicio de movimiento de rueda de molino, hasta que la frecuencia cardíaca se eleve en un 90% del valor teórico para la edad y peso del paciente, en asintomáticos, se produce el episodio disnóico en por lo menos el 60% de ellos. En más del 70% el FEV₁ disminuye en por lo menos, el 15% mientras en un menor número de asmáticos la disminución puede ir hasta más del 35%. En pacientes en actividad asmática, esta respuesta es más dramática pudiendo disminuir el flujo espiratorio máximo hasta en más del 50%. La mayor disminución del FEV₁ se produce, aproximadamente, a los 5 minutos de terminado el ejercicio y se recupera lentamente a lo largo de una hora o más. La administración previa de cromolín en dosis de

20 miligramos, previene el asma de ejercicio en cerca del 90% de los pacientes¹³. El FEV₁ en estas circunstancias disminuye sólo moderadamente, a menos del 15% del normal.

Efectos colaterales.— Como se mencionó anteriormente, en muchos pacientes, las primeras inhalaciones provocan un episodio de tos que el individuo asintomático no tiene consecuencias alguna. Los demás efectos colaterales que se han descrito sobre amplios grupos clínicos de investigación y en tratamientos de hasta 5 años son, en general, leves que no obligan a la suspensión del tratamiento. Entre dichos efectos, los más frecuentes constituyen la inflamación de la laringe y la traquea, con cierto grado de enronquecimiento; menos frecuente es la sequedad de la boca, síntomas gástrico intestinales como náusea y ocasionalmente vómito o manifestaciones cutáneas de tipo eritematoso.

Conclusiones:

1. El cromolín es útil en el tratamiento preventivo del asma crónica.
2. No reemplaza ni substituye a los broncodilatadores y corticoesteroides.
3. Es un coadyudante útil que se agrega al tratamiento iniciado con broncodilatadores y/o corticoesteroides.
4. Siendo un medicamento de muy baja toxicidad y casi exento de efectos colaterales, ofrece, la ventaja de reemplazar al corticoesteroide hasta en un 63% de pacientes corticodependientes. También ofrece la ventaja de poder reducir la dosis de los broncodilatadores, los mismos que producen muchos efectos colaterales.

EL CROMOLIN EN LA RINITIS ALERGICA

La experiencia clínica de uso del cromolín en la rinitis¹⁴⁻¹⁷ es mucho menor que en el asma. Las pruebas doblemente ciegas han permitido establecer que aproximadamente el 30% de los pacientes con rinitis aguda mejoran con el placebo. De los pacientes tratados con el cromolín entre un 50 a 60% de ellos presentan síntomas y signos de mejoría objetiva y subjetiva. La mayoría consiste en disminución del número de estornudos, el grado de congestión nasal

y aún ocular, disminución de la cantidad del moco nasal. La diversidad de resultados terapéuticos observados por varios autores, en parte se relacionaría con la dosis y modo de uso del medicamento. Se han ensayado soluciones desde el 2% hasta el 5%, administradas en forma de "spray" cada 3 a 4 horas, con dosis que varían desde 2,6 hasta 6 mg. por fosa nasal.

La mejoría clínica se inicia entre el 8 a 15 días de iniciado el tratamiento. Los mejores resultados clínicos se observan en los pacientes con rinitis estacional y cuando el tratamiento se inicia antes de la estación polínica y más todavía en aquellos pacientes que antes de dicha estación presentan alta concentración plasmática (más de 200 ng/ml).

En los estudios comparativos con antihistamínicos se observa que el cromolín dá una respuesta terapéutica favorable mucho más tardía que los antihistamínicos y tal respuesta es inferior a la de los antihistamínicos.

En la rinitis perenne hemos podido observar que la asociación de antihistamínicos al cromolín ofrece ventajas terapéuticas. La administración de antihistamínicos durante el día tiene el inconveniente de provocar somnolencia y otros efectos sobre el sistema nervioso central que pueden hacer riesgosa la conducción de vehículos o que limitan la capacidad de trabajo del paciente. En estos riniticos, el reducir la administración de antihistamícos a sólo las horas de la noche, mientras durante el día se administra el cromolín, permite mantener al paciente relativamente libre de síntomas y de efectos colaterales indeseables.

EL CROMOLIN EN ALERGIA GASTRO-INTESTINAL

Es bastante reducida la experiencia clínica que se tiene sobre la eficacia de este medicamento en algunos síndromes alérgicos del tracto gastro-intestinal.

Se ha ensayado en niños especialmente de primera infancia con alergia a la leche de vaca y cuyos síntomas han consistido en diarrea con o sin náusea y vómito^{18e20}. El cromolín se ha administrado por vía oral, en forma de solución y en dosis de 40 a 50 miligramos por vez, cada 6 a 8 horas. Este tratamiento ha permitido a los infantes continuar con la alimentación a base

de leche de vaca, sin presentar los trastornos gastro-intestinales. Después del tratamiento de 4 o más semanas puede reducirse la dosis y en algunos pacientes es posible la supresión del medicamento sin que reaparezcan los sintomas.

Heatley et al.²¹ han ensayado el cromolín en 30 pacientes con proctitis crónica en prueba doblemente ciega cruzada en la que cada tratamiento se ha efectuado por períodos de 4 semanas. El medicamento ha sido administrado 2 veces diarias en forma de enema, conteniendo 200 mg. de la droga y 3 administraciones al día, por vía oral, de 100 mg. por vez. El 8% de pacientes mejoran con placebo, el 52% con el cromolín y el 40% no mejoró con ninguno de los dos tratamientos. Los resultados permiten suponer a los autores que quizá al rededor del 50% de los casos de proctitis crónica se deba a patogenia alérgica.

También se ha ensayado este medicamento en la colitis ulcerativa²², con dosis de 2 gramos por día, por vía oral y en tratamientos que se han prolongado hasta más de 6 meses. Bajo tratamiento con el cromolín han mejorado entre un 50 a 60% de pacientes.

Este medicamento ha resultado de cierta utilidad en las formas crónicas pero no está indicado en el ataque agudo en el cual la sulfasalacide sigue siendo la droga de preferencia. Tampoco desplaza al tratamiento corticoesteroide pero, en cambio ofrece la ventaja de la disminución de la dosis del corticoesteroide. Esta ventaja se consigue también en el tratamiento de la proctitis crónica.

EL CRONOLIN EN LA QUERATO-CONJUNTIVITIS ALERGICA

Easty et al.²³ han ensayado el medicamento en el tratamiento paliativo de la querato-conjuntivitis alérgica, en un grupo de pacientes administrando 50 gotas de una solución al 1% en el un ojo mientras en el otro se administraban gotas de placebo. En aproximadamente el 90% de los pacientes hubo mejoría del ojo tratado con la solución del cromolín, mejoría consistente en disminución del prurito, disminución de la hiperemia y la lacrimación. En o-

tro grupo de 62 pacientes a los que se administró la solución del cromolín en los 2 ojos, y por períodos de 6 meses a 2 años se encontró que aunque se producía cierta mejoría clínica era necesaria la administración de corticoesteroides tópicos, por períodos variables, a fin de obtener una mejoría suficiente; de otro lado, en pacientes que estuvieron bajo tratamiento corticoesteroide, fue posible la reducción de esta medicación cuando el cromolín se agregó al tratamiento inicial.

EL CROMOLIN EN EL ECCEMA CRONICO

Después del informe de Shaw²⁴, según el cual, a pesar de la escasa absorción sistémica del cromolín, había resultado eficaz en el tratamiento de un caso de ecema crónico infantil, ensayamos el medicamento en 3 pacientes atópicos con ecema crónico, que abarca del 30 al 50% de la piel. Los pacientes se encontraban bajo tratamiento tópico con corticoesteroides y continuaron con él durante las 4 semanas de administración de 4 cápsulas diarias de cromolín. No se observó ninguna mejoría atribuible al cromolín. Los síntomas y signos continuaron a pesar también del tratamiento corticoesteroide.

EL CROMOLIN EN OTRAS AFECCIONES

Para concluir mencionaremos que el cromolín ha sido ensayado también en el tratamiento de algunas afecciones no alérgicas como la mastocitosis sistémica²⁵, en la cual este medicamento suprimió la persistente diarrea, la misma que reapareció al suspender la medicación; en la estomatitis aftosa²⁶⁻²⁷ en la cual al aplicación tópica del medicamento redujo el dolor pero no el número de día de ulceración.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. COX, J.S.G.: Disodium Cromoglycate, Mode of Action and its Possible Relevance to the Clinical Use of the Drug. *Brit. F. Dis. Chest.* 65:189, 1971.
2. GODFREY, R.C. and HOWELL, J.B.L.: Sodium Cromoglycate: A Clinical View. *Drugs* 7:161, 1974.
3. BROGDEN, R.N., SPEIGHT, 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.
4. SMITH, J.M., and PIZARRO, Y.A.: Observations on the Safety of Disodium Cromoglycate in Long-term use in Children. *Clinical Allergy*, 2:143, 1972.
5. 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
6. 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 Follow-Up. *J. Pediatrics.* 87:465, 1975.
7. DYKES, M.H.: Evaluation of an Antiasthmatic Agent Cromolyn Sodium (Aarane, Ital). *JAMA*, 227:1061, 1974.
8. FARRERONS-CO, J., MUÑOZ, L.F. y FARRERONS, V.M.: Cromoglycato con reducción de corticoesteroides. *Med. Clínica*, 61: 165, 1973
9. NARANJO, P.: Uso terapéutico de un nuevo antiasmático: el cromolin. *Rev. Ecuat. Med.* 13 No. 2, en prensa.
10. PEPYS, J.: Immunological mechanisms in asthma, in Pepys and Frankland *Disodium Cromoglycate in Allergic Airways Disease*, Butterworths, London, 1970.
11. SMITH, J.M.: The Value of Disodium Cromoglycate in Asthma. *Allerg. Immunopatología*, 3:29, 1975.
12. KAUFMAN, H., BRUDERMAN, I., GELBARD, C. and SCHEY, G.: Evaluation

- of Pituitary-Adrenal Function in Patients With Chronic Bronchial Asthma Following Substitution of Steroid Treatment With Disodium Cromoglycate (Lomudal). *J. Allergy.* 57:267, 1976.
13. PATEL, K.R., KERR, J.W., MACDONALD, E.B. and MACKENZIE, A.M.: The Effects of Thymoxamine and Cromolyn Sodium on Postexercise Bronchoconstriction in Asthma. *J. Allergy.* 57:285, 1976.
14. HOLOPAINEN, E., VIMER, T., BACKMAN, A., SALO, O., HANNKSELA, M., MALMBERG, H.: Clinical Trial of a Two Per Cent Solution of DSCG in Perennial Rhinitis. *Acta Allergol.* 30: 216, 1975.
15. CRAIG, S., RUBIBSTEIN, E., REISMAN, R.E., and ARBESMAN, C.E.: Sodium Cromolyn Nasal Solution for the Treatment of Seasonal Ragweed Hay-fever. Paper presented at the 32 nd Annual Meeting of the Am. Ac. of Allergy. San Juan (Puerto Rico), March, 1976.
16. WELSCH, P. YUNGINGER, J.W., KERN, E.B. and GLEICH, G.J.: Treatment of Ragweed Hay Fever with Intranasal Cromolyn Solution. Paper presented at the 32 nd Annual Meetinf of the Am. A. of Allergy. San Juan (Puerto Rico) March, 1976
17. KUHN, F., LINDSAY, D., KOORS, P., MOYER, R., HANDELMAN, N., SCHWARTZ, H., NAGEL, J., ROCH, J., MURPHEY, S., MILLER, L. and FRIDAY, G.: Cromolyn Sodium Nasal in the Treatment of Ragweed Allergic Rhinitis. Paper presented at the 32 nd Annual Meeting of the Am. Ac. of Allergy. San Juan (Puerto Rico) March, 1976.
18. FREIER, S. and BERGER, H.: Disodium Cromoglycate in Gastrointestinal Protein Intolerance. *Lancet*, April 28: 913, 1973.
19. KINGSLEY, P.J.: Oral Sodium Cromoglycate in Gastrointinal Allergy. *Lancer*, October 26: 1011, 1974.
20. KUNZEMKO, J.A.: Treatment of Allergy to Cow's Milk. *Lancet*, February 8:337, 1975.
21. HEATLEY, R.V., CALCRAFT, B.J., RHODES, J., OWEN, E., and EVANS, B.K.: Disodium Cromoglycate in the Treatment of Chronic Proctitis. *Gut.* 16: 559, 1975.

22. MANI, V. et al: A Clinical Trial of Disodium Cromoglycate in Ulcerative Colitis. Gut. 16:832, 1975.
23. EASTY, D.L., RICE, N.S. and JONES, B.: Clinical Trial of Topical Disodium Cromoglycate in Vernal Kerato-conjuntivitis. Clinic. Allergy 2:99, 1972.
24. SHAW, R.F.: Cromolyn Therapy in Chronic Infantile Eczema, Arch. Dermat. III: 1537, 1975.
25. DOLOVICH, J., PUNTHAKEE, N.D., MACMILLAN, A.B. and OSBALDESTON, G.J.: Systemic Mastocytosis: Control of Lifelong Duarrhea by Ingested Disodium Cromoglycate. CMA. Journal, III: 684, 1974.
26. FROST, M.: Cromoglycate in Aphthous Stomatitis. Lancet, August 18:389 1973.
27. DOLBY, A.E. and WALKER, D.M.: A Trial of Cromoglycic Acid in Recurrent Aphthous Ulceration, Oral Surgery 12:292, 1975.