

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE QUIMICA**

**ESTUDIO MONOGRAFICO DEL**  
**CROMOGLICATO DISODICO**

270

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A**

**RAFAEL PATEIRO MARTINEZ**

**MEXICO, D. F.**

**1974**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAS Tesis

ADG \_\_\_\_\_

FECHA 1974

PROC lit-251

251



QUIM-02

PRESIDENTE: Q.F.B. Ramón Ulacia Esteve.

VOCAL: Dr. Juan José Mandoki Weitzner.

SECRETARIO: Q.F.B. Etelvina Medrano de Jaimes.

1er. SUPLENTE: Q.F.B. Ana Lucía Valero Ibarra.

2do. SUPLENTE: Q.F.B. Luz del C. Camacho Susunaga.

SITIO EN DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Biblioteca de la Facultad de Química (UNAM),  
Biblioteca Central del Centro Médico Nacional,  
Biblioteca del Instituto de Investigaciones y Estudios  
Avanzados del Instituto Politécnico Nacional,  
Biblioteca de los Laboratorios Chinófn, S. A.,  
Biblioteca del Servicio de Alergia del Hospital Gene--  
ral, S. S. A.

SUSTENTANTE: Rafael Pateiro Martínez: \_\_\_\_\_

ASESORA DEL TEMA: Q.F.B. Etelvina Medrano de Jaimes: \_\_\_\_\_

A mis Padres y Hermanos por su ejemplo,

A mis Maestros por haberme orientado,

A los miembros del Grupo Cultural y Social

"Maestro Antonio Caso",

A mis amistades por su ayuda, con profundo  
reconocimiento.

"Farmacia, iglesia/ de los desesperados,/ con un pequeño/  
dios/ en cada píldora/ ..... que no sigas/ vendiendo/  
la esperanza....."

Pablo Neruda.

"Aprendamos a soñar, tal vez entonces alcancemos la Verdad".

August Kekulé.

## I N T R O D U C C I O N

Originalmente se tuvo interés en revisar la Quimioterapia -- con que se cuenta en la actualidad para un padecimiento frecuente de las vías respiratorias -el asma-, sin embargo, siendo éste un tema tan amplio nos decidimos por este trabajo sobre el Cromoglicato-Disódico. Ha sido de particular interés el proceso de información sobre las cualidades de este medicamento dado que goza de una extraordinaria ausencia de efectos colaterales serios cuando se aplica en Clínica, además de su notable utilidad como instrumento de estudio para el esclarecimiento de los mecanismos de reacción a nivel tisular, involucrando de esta manera a ciencias con las que se interrelaciona la Farmacología como son la Inmunología y la Alergología.

Por otro lado, podemos adicionar que se ha abordado un tema relativamente nuevo puesto que en la literatura del tipo de textos o índices no se encontraba reportado este medicamento hasta hace -- algún tiempo. Este antiasmático, descubierto por el Dr. R. E. C. Altonyan en 1967, en Inglaterra, ha sido estudiado abundantemente y ya en 1970 el Dr. J. S. G. Cox y colaboradores reportaron el panorama general que sobre farmacología y aplicaciones clínicas se tiene, no obstante que, solamente hasta en las últimas ediciones de la Extra Pharmacopoeia (Martindale) y de la United States Pharmacopoeia -- ha sido posible verlo incluido. Obviamente la revisión que reportamos aquí no es ni cercanamente completa lo cual, sin embargo, permi

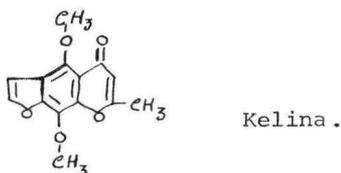
te formarnos un criterio sobre las propiedades químicas y farmacológicas del Cromoglicato Disódico. Esperamos finalmente, con Isbister (1969) "derivados más efectivos de las bis-cromonas de los cuales - el Cromoglicato Disódico será el punto de referencia."

## CAPITULO I

### GENERALIDADES

#### 1.1 ANTECEDENTES HISTORICOS

El Cromoglicato disódico ha surgido como un derivado de un compuesto natural utilizado desde la antigüedad contra cólicos por su propiedad de relajar el músculo liso. El compuesto que originalmente se estudiaba fue la kelina. Este es uno de los principios activos aislados de la planta Ammi visnaga que crece en los países -- del Este del Mediterráneo, sus extractos crudos se han utilizado como espasmolíticos. (Altounyan, 1969.) Tiene la siguiente estructura química:



Ha demostrado evidente acción farmacológica como dilatador coronario y antiespasmódico bronquial (Pavesio, Ballario y Mora, -- 1972). En animales tuvo de 4-6 veces más actividad que la teofilina combinada con etilendiamina (Aminofilina). Sin embargo, esta actividad broncodilatadora tan plausible, se opone a su alta incidencia de vómito y náuseas de tal manera que se ha abandonado (Kennedy, -- 1969).

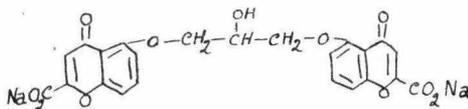
#### 1.2 EL CROMOGLICATO DISODICO

##### 1.2.1 DENOMINACIONES

El Cromoglicato disódico ha recibido diferentes denominacio-

nes: Cromolyn, Intal, Lomudal, FPL 670, Inostrat, Aarane (Howell, - 1972; Cox, 1972).

Nombres químicos: Sal disódica del ácido 4-H 1-benzopiran -- 5,5' (2-hidroxi trimetilen) dioxo Bis 4-oxo 2-carboxílico o bien -- Sal disódica del ácido 1,3 bis (2-carboxicromoglicilo) 2-hidroxiopropano. Tiene la siguiente estructura: (Pepys, 1968).



#### 1.2.2 PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS DE INTERES FARMACEUTICO.

Es un polvo inicialmente insípido aunque deja un ligero sabor amargo. Contiene de 11 - 15% de humedad (Flores, 1971) Es inodoro, blanco. Sus cristales contienen agua intersticial. La celda unitaria se expande para acomodar hasta unas 9 moléculas de agua antes de colapsarse para formar hidratos cristalinos líquidos. (Cox, 1971)

No se ha observado ningún sólido polimorfo aunque hay mesofases (formas líquidas cristalinas). El equilibrio Cromoglicato disódico-Agua se alcanza muy rápidamente y es reversible con el estado de vapor o en soluciones líquidas, aunque todas las propiedades físicas cambian con el agua (densidad, parámetros del cristal, índices de refracción, etc.), los cambios son menos pronunciados en el rango de humedad relativa de 30-70% y en este rango los cristales contienen de 5-6 moléculas de agua y las propiedades físicas son ra

zonablemente constantes. Los cambios son bruscos fuera de este rango.

Punto de fusión.- Los cristales del Cromoglicato disódico ca si siempre están tensionados, retorcidos como se observa durante la disolución con solventes sobre portaobjetos. Muchas agujas cristalinas se distorcionan en C y S y se disuelven a muy diferentes velocidades en diferentes porciones de un mismo cristal. Esto indica tensión en el enrejado cristalino. Los cristales más tensionados funden a 258°C y los menos a 264°C. Cox, 1971.

Solubilidad.- Se disuelve en agua hasta un 5% y la solución resultante es neutra (Cox, 1970). Es insoluble en alcohol y cloroformo (Flores, 1971). Es muy poco soluble en grasas (Pavesio, Ballarín y Mora, 1972). En general, es soluble en solventes polares e insoluble en los no polares. Forma soluciones sólidas o mesofases liotrópicas con agua y solvatos discretos con metanol, etanol, propilol, dietilenglicol, propilenglicol, monometil éter, glicerol, di-propilenglicol, etilenglicol, dimetilformamida y dimetilsulfóxido.

Cristales.- La adición lenta de vapor de etanol a una solución acuosa saturada de Cromoglicato disódico da como resultado la precipitación de cristales grandes, claros, individuales y bien formadados. Los cristales crecen por varios días y algunos llegan a medir de 1 a 2 cms. Los mejores cristales se pueden utilizar para estudiar su morfología, óptica y difracción de rayos x.

El contenido de agua de la solución sólida varía de 0 a 24% en peso. Correspondiendo a un rango de cero a más de 9 moléculas de

agua por molécula de Cromoglicato disódico. Los cristales intercambian agua libremente con la atmósfera. El paso que controla la velocidad de hidratación o deshidratación es la difusión del agua a través del aire hasta el cristal. El Cristal exhibe una cantidad de -- agua proporcional a la humedad relativa desde 0 hasta 93%. Cuando -- la humedad relativa excede el 93% los cristales se colapsan para -- formar una mesofase. La deshidratación se efectúa fácilmente por el calor o los desecantes. La rápida deshidratación de la solución sólida produce cristales opacos en contraste con los cristales claros producidos por cambios mínimos de agua. En la gráfica 1 se muestran las curvas de hidratación y deshidratación. La curva de hidratación muestra que aunque hay una región de lento aumento del contenido de humedad no hay meseta definida correspondiente a hidratos fijos. Es imposible remover las últimas trazas de agua usando  $P_2O_5$ . El secado a la estufa a  $150^\circ C$  remueve un poco más de agua.

Cuando se altera la humedad del aire la velocidad de cambio del contenido de humedad del cristal cambia rápidamente.

Optica.- El cristal contiene en promedio 5 moléculas de agua, pertenece al sistema monoclinico.

Datos de Difracción de rayos x.- Las dimensiones sobre los ejes a, b y c del cristal acusan un crecimiento constante pero principalmente el eje b, y se ha comprobado que a lo largo de este eje se absorben las moléculas de agua en capas paralelas al plano 010.

Los índices de refracción alfa y gamma no cambian pero beta varía con la humedad relativa.

Densidad del cristal.- Varía de alrededor de 1.5 a 1.6 pero adquiere valores fuera de este rango. Lo caprichoso de la gráfica - de la figura 2 es una consecuencia de las velocidades relativas de humedad y expansión del enrejado cristalino.

Estructura cristalina.- Una afortunada coincidencia de circunstancias hizo posible la predicción de la estructura del Cromoglicato disódico anhidro. Estas circunstancias son las siguientes:

1.- Hay solamente una molécula por celda unitaria y toda molécula debe estar orientada en forma semejante dentro de cada celda unitaria.

2.- La longitud de un eje es de solamente 3.92 angstroms --- (eje c). Los otros ejes son bastante mayores: a de 11 y b de 14 a 16 angstroms. Puesto que la molécula debe ser capaz de acomodarse dentro de una celda unitaria, debe hallarse en una configuración -- plana. Más aún, por la misma razón, el plano de todas las moléculas en el cristal debe hallarse más o menos paralelo al plano a-b y perpendicular al eje c. Es de interés adicionar en este punto que, según Champion (1973), el Cromoglicato disódico tiene en solución también una configuración plana.

3.- Los índices de refracción y los ángulos de extinción confirman esta configuración de la molécula y, en resumen, muestran -- que el plano de la molécula se halla a 13° de c en el ángulo obtuso beta.

4.- Tanto la morfología como la óptica de los cristales, concuerdan con el hecho de que hay una molécula por celda unitaria y -

demuestran que la molécula tiene un plano de simetría que yace en el plano cristalográfico a-c. (Fig. 3).

El estudio de los modelos moleculares sugiere que solamente hay dos posibles estructuras, una de ellas se muestra en la figura 4.

Diagrama de composición Cromoglicato disódico - Agua.- La solución sólida de los cristales de Cromoglicato disódico puede estar compuesta de 0 a 9 moléculas de agua por molécula de Cromoglicato disódico, e.d. 0 a 24% de agua como ya se dijo anteriormente. Basán dose en observaciones microscópicas y datos de solubilidad se ha establecido el diagrama de la fig. 5.

Si se coloca un exceso de Cromoglicato disódico en una gota de agua entre un cubre y un portaobjetos a temperatura ambiente, se forma inmediatamente una mesofase liotrópica nemática. Al calentarse hasta aproximadamente 42°C la mesofase "M" se disuelve, alrededor de 73°C pasa a solución sólida.

Cuando la humedad relativa es superior a 93% el Cromoglicato disódico absorbe más agua de la que los cristales puedan fijar y en consecuencia, se colapsan para formar una de dos mesofases liotrópi cas conteniendo de 45 a 140 moléculas de agua por molécula de Cromo glicato disódico a 20°C.

Recientes estudios de rayos x sobre las mesofases mostraron dos resultados importantes:

- 1.- Se confirma un arreglo al azar de las moléculas planas en la mesofase nemática.

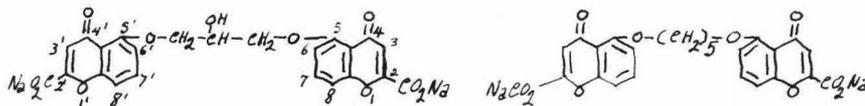
2.- La mesofase media consiste en ensambles cilindricos de moléculas de Cromoglicato disódico con aproximadamente 25 angstrons - de diámetro y espaciados de 37 angstrons dependiendo del contenido de agua.

Todos estos datos serán muy útiles para la planeación de procesos en la planta. Con estas bases el personal de investigación y de producción puede estar seguro de que tiene las formas más adecuadas de proceso y almacenamiento, así como la mejor forma de dosis. - (+)

### 1.3 ESTRUCTURA QUIMICA

#### 1.3.1 RELACIONES ESTRUCTURA- - ACTIVIDAD.

Aqui se considera el efecto sobre la actividad biológica de la posición de la ligadura y la longitud de la cadena de unión en los derivados de los ácidos monocromon-2-carboxílicos. Los resultados obtenidos se comparan con los de los dos compuestos de referencia seleccionados, el Cromoglicato disódico mismo y el análogo con unión intermedia pentametilendioxi para los núcleos de cromona. Estos compuestos necesitan ser aplicados en dosis de inhibición del - 50% de 0.7 mg/kg y 2.4 mg/kg respectivamente. Para facilitar la comparación estructural se anotan las fórmulas de ambos compuestos.



(+) La mayor parte de los datos que se incluyen aquí sobre propiedades físicas y químicas se han tomado de Cox, 1972.

Se ha visto que tiene poco efecto sobre la reacción anafiláctica pasiva cutánea el cambio de la cadena de unión de 5,5' (del -- Cromoglicato disódico) a las posiciones 6,6'-, 7,7'-, 5,7'-, sin embargo, cuando las posiciones de unión son las 8,8'- hay una notable necesidad de elevar la dosis hasta a más de 10.0 mg/kg. Esta pérdida en la actividad no puede ser explicada fácilmente pero es consistente con la baja actividad que han mostrado los ácidos monocromon-2-carboxílicos sustituidos en la posición 8.

Por lo que respecta a la longitud de la cadena se sabe que -- cuando el grupo alquilénico excede de 6 átomos hay una considerable pérdida de la actividad.

Se ha demostrado también que los átomos de oxígeno al final de la cadena de unión no son esenciales para la actividad biológica. Probablemente el resultado más interesante de estos estudios fue la inesperada pérdida de actividad que ocurrió cuando los dos núcleos de cromona estaban separados por  $\text{CH}_2$ . Un modelo estérico demostró -- que los núcleos de cromona probablemente no eran coplanares. En los otros compuestos considerados de esta manera las cadenas flexibles -- no imponían esta restricción. Por lo tanto, pareció posible que la interacción medicamento-receptor impondría un requerimiento que podría ser el de la molécula como un todo que fuera capaz de adoptar una conformación planar. Un estudio de otras biscromonas unidas por un sólo átomo, sin embargo, no respaldaron completamente este punto de vista. El incremento en actividad demostrado por los compuestos -- conteniendo grupo cetónico y oxígeno concordaron con el hecho de --

que una conformación plana es la más posible. La actividad del compuesto en que los núcleos estaban ligados por N resultó sorprendentemente alta.

Con los compuestos en que los núcleos estaban unidos por --- unión covalente directamente, el efecto sobre la actividad sería no torio ya que se restringiría la rotación sobre esta ligadura y obstaculizaría una conformación coplanar. Los modelos moleculares de-- mostraron que ninguno de los compuestos de este tipo excepto los -- unidos en posiciones 6,6' - y 7,7' podrían adoptar una conformación tal. La introducción de los sustituyentes alquiloxi orto a la ligadura causó pérdida de actividad. Se cree que este resultado es debido a la restricción de la rotación alrededor de la ligadura de - -- unión.

Los hechos presentados soportan la sugestión de que en estas series una conformación planar es necesaria para la actividad inhibidora de la reacción anafiláctica pasiva cutánea. A partir de esta sugestión en una etapa posterior se decidió sintetizar el compuesto que unía los núcleos de cromonas por un ciclo que debería ser plano y en consecuencia activo. Cuando el compuesto se preparó y probó es ta suposición resultó confirmada la dosis de inhibición de la anafilaxis pasiva cutánea y fue de 0.5 mg/kg.

La habilidad de la biscromonas para adoptar una conformación plana claramente no es el único requerimiento para la actividad biológica. Por ejemplo varios de los compuestos menos activos poseían una larga cadena alquiloxi que por su flexibilidad debería permitir

la coplanaridad de los dos núcleos de las cromonas. Sin embargo, -- los resultados soportan la hipótesis de que una incapacidad de las - biscromonas para adoptar una conformación plana está asociada a una pobre actividad.

### 1.3.2 SINTESIS QUIMICA.

La síntesis del Cromoglicato disódico se inicia con la obten- ción del 1,3 bis (2-acetil 3-hidroxifenoxi) 2-hidroxipropano a par- tir de 2,6 dehidroxiacetofenona a través de reacción con 1,3 dibro- mo 2-hidroxipropano o con epiclorohidrina. El procedimiento final - para obtener el Cromoglicato disódico es el siguiente:

1.- Disolver 2 g de sodio en 25 ml de etanol con agitación y poner a reflujo. Enfriar.

2.- Adicionar 50 ml de éter etílico y a continuación una so- lución caliente de 1,3 bis (2-acetil 3-hidroxifenoxi) 2-hidroxipro- pano (7.2 g) en 12.5 ml de dietil oxalato, 25 ml de etanol y 25 ml- de ben ceno. Agitar la mezcla y poner a reflujo durante una noche.- Enfriar.

3.- Adicionar 100 ml de éter y filtrar la sal disódica del - Bis (etil 2,4-dioxo butirato. Lavar con 50 ml de éter y secarlo.

4.- Adicionar la sal a 120 ml de agua agitar y acidificar. - El precipitado siruposo que se separa, se disuelve en 35 ml de eta- nol y 25 ml de benceno.

5.- Adicionar 0.25 ml de HCl concentrado para remover el agua calentando por 5 minutos. Al enfriar se separa un sólido, secar y -

cristalizar de etanol-benceno (1:1) para obtener 5.4 g del éter dietílico del Cromoglicato disódico (sic). Todavía se obtiene un gramo de las aguas madres.

6.- Suspender 5.24 g de 1,3 bis (2-etoxi carbonil cromon - 5-iloxi) 2-hidroxiopropano en 25 ml de etanol y se tratan con sosa 2N (10 ml) gota a gota. Reflujar por una hora. Enfriar.

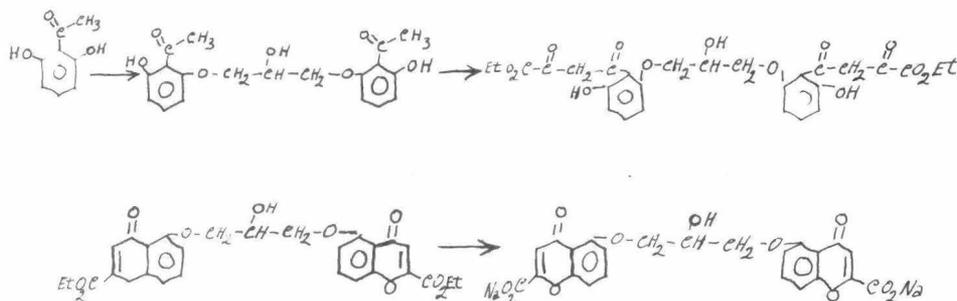
7.- Adicionar 50 ml de etanol y precipitar la sal. Filtrar y disolver en la mínima cantidad de agua caliente, decolorar con carbón activado, filtrar y recalentar a ebullición.

8.- La solución se caliente y se adiciona lentamente a etanol hirviendo (75 ml), enfriar, se precipita la sal disódica. Filtrar y secar a 100°C. Producto 4.3 g.

9.- Disolver 1 g de la sal en 20 ml de agua, acidificar con HCl diluído. Filtrar el precipitado y secar a 100°C para obtener 0.5 g del ácido cromoglicico.

Como se ve en el paso 5 del éster dietílico se obtiene ciclando el 2,4 dicetoester en medio ácido. Tal compuesto (el 1,3 bis (2-etoxicarbonil cromon 5-iloxi) 2-hidroxiopropano) se hidroliza y se forma la sal disódica. La cantidad de hidróxido alcalino se restringe a necesidades estequimétricas ya que el anillo de la pirona es inestable en exceso de álcali. (Cairns, 1972).

La secuencia de reacciones que reporta Cox (1970) es la siguiente:



### 1.3.3 DATOS DE INTERES ANALITICO.

Todas las estructuras -Cromoglicato disódico y compuestos similares- se confirmaron por infrarrojo, espectroscopía de masas y -resonancia magnética nuclear. El ácido bis cromon carboxílico no se estudió por espectroscopía de masas sino su éster ya que el ácido -no era volátil. El pico padre se presentó a  $m/e = 524$  con fórmula - $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$ . Se utilizó tetrametilsilano como referencia interna ( $\tau = 10.0$ ). Los picos por el protón del hidroxilo y el protón ácido se removieron por adición de óxido de deuterio.

El ultravioleta del Cromoglicato disódico mostró máximos a -326 milicras y 238 milimicras con coeficientes de extinción ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ ) de 163 y 600 respectivamente.

El infrarrojo mostró lo siguiente:

3700-3100  $\text{cm}^{-1}$                       frecuencias stretching del OH del grupo hi-

1660-1580	droxilo secundario y agua de cristalización. frecuencias de vibración de C=O de los grupos carbonilo del anillo de la pirona y del ión carboxilato.
1480 y 1460	vibraciones del esqueleto C=C
1370 y 1310	deformación del ión carboxilato.
1270	vibración stretching de las ligaduras éter.

La determinación de la fuerza del ácido 1,3 bis (2-carboxi - 5-iloxi) 2-hidroxiopropano por titulación potenciométrica no es correcta porque es poco soluble en solución acuosa. La determinación de los valores de pKa para los ácidos más solubles monocromon 2-carboxílicos y tanto por titulación potenciométrica como por coeficiente de partición ha demostrado que la presencia de un grupo alquiloxi en la posición 5 tiene poco o nulo efecto sobre la naturaleza -- fuertemente acídica de estos ácidos monocromon 2-carboxílicos. Por ejemplo, el ácido 5-(2-hidroxioproxi) cromon 2-carboxílico y su análogo el (3-etoxi 2-hidroxioproxi) tienen valores de pKa de 1.86 y 1.92 respectivamente. Entonces, parece razonable suponer que la --- fuerza de los grupos acídicos en el Cromoglicato disódico son similares a aquellos de la serie de los ácidos monocromon 2-carboxílicos. La dibasicidad del compuesto, sin embargo, presenta una compli cación que hace peligrosa esta especulación.

El Cromoglicato disódico es insoluble en etanol y alcoholes superiores, poco soluble en formamida, insoluble en dioxano, piridi na, éter y cloroformo.

Forma sales insolubles con calcio, magnesio y sales solubles con bases orgánicas tales como piperidina. Hay poca evidencia de -- que forme complejos. Bajo condiciones similares en las cuales el -- EDTA muestra evidencia significativa de formación de complejos con calcio, bario o cobre el pH de la curva de titulación del Cromoglucato disódico no se afecta. Aunque el compuesto es la sal disódica de un ácido dicarboxílico de alto peso molecular y, por lo tanto, - podría esperarse que mostrara propiedades significativas como ten--soactivo no hay evidencia de actividad superficial o formación de - micelas sobre las bases de un número limitado de experimentos mi---diendo la tensión superficial, conductividad y osmometría en fase - de vapor.

Es inestable en ácidos diluidos pero lábil en álcali. El tratamiento con sosa 0.1N rompe el anillo de la pirona para dar 1,3 bis (2-acetil 3-hidroxifenoxi) 2-hidroxiopropano y otros productos de - descomposición.

La fuerte afinidad del compuesto por el agua tiene un efecto profundo sobre sus propiedades de flujo del polvo en su formulación final y presentación para su uso clínico como polvo seco para inhalación. (Cox, 1972).

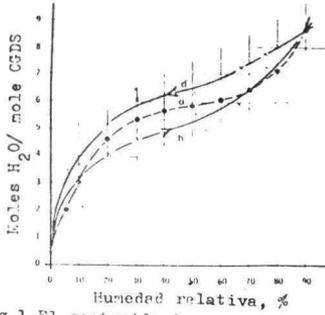


Fig 1 El contenido de agua como una función de la humedad relativa durante la hidratación (h), la deshidratación (d) y una curva promedio (a).

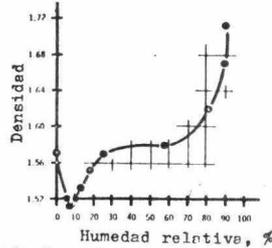


Fig 2 Densidad del CGDS contra la humedad relativa.

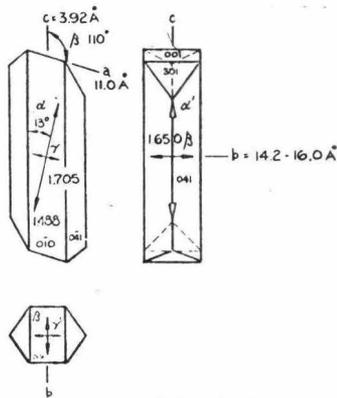


Fig 3 Proyección ortográfica de los cristales de CGDS conteniendo alrededor de 5 moléculas de agua por molécula de CGDS.

(Cox, 1971)

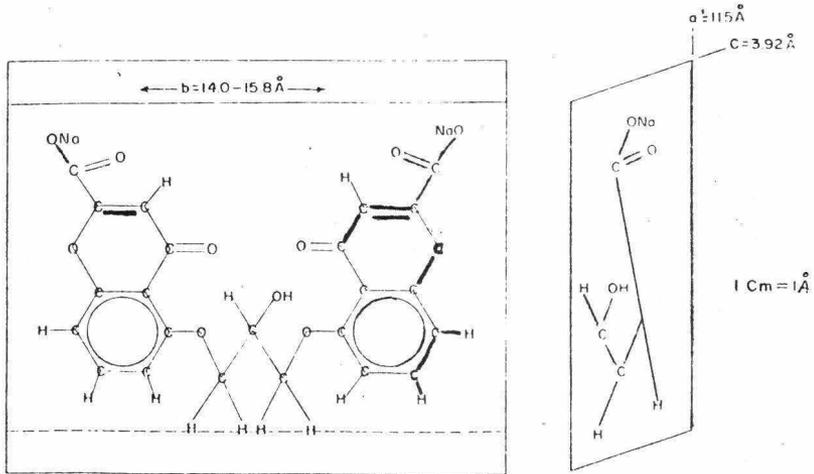


Fig 4 Probable estructura aproximada del cristal del CGDS.

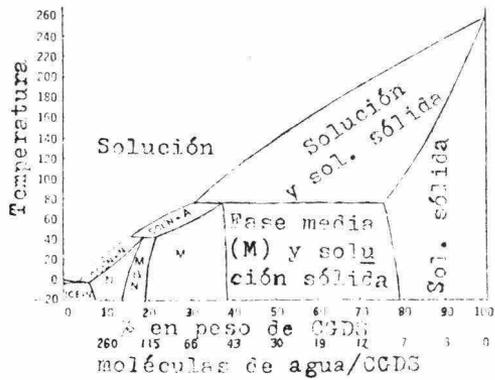


Fig 5 Diagrama de composición agua-CGDS. (Cox, 1977)

## CAPITULO II

### FARMACOLOGIA

la. Sección: MECANISMO DE ACCION DEL CROMOGLICATO DISODICO.

#### 2.1 RESUMEN DE HIPOTESIS.

Puesto que el medicamento actúa evitando la lisis del mastocito o bien la contracción de la fibra muscular lisa, se han propuesto las siguientes hipótesis:

1).- Interferencia en un proceso enzimático (Cox, 1970) en tal proceso interviene una enzima proteolítica (Pavesio, Ballario y Mora, 1972).

Cox y colaboradores opinan de la siguiente manera:

Las observaciones indican que la inhibición ocurre solamente cuando el Cromoglicato está presente en el momento de la interacción antígeno-anticuerpo. El medicamento podría influir sobre el anticuerpo o sobre su arreglo espacial sobre la célula sensibilizada pero un efecto tal es poco probable puesto que las células han sido satisfactoriamente sensibilizadas in vitro en presencia del Cromoglicato disódico. Sería más sorprendente si el medicamento actuara específicamente sobre el antígeno mismo puesto que parece ser igualmente efectivo contra un amplio rango de antígenos disímiles. Creemos que interviene en un proceso enzimático. La fosfolipasa A existe normalmente en los mastocitos (y provoca la ruptura celular cuando se administra externamente), fue sorprendente hallar que el Cromoglicato disódico inhibe tanto la ruptura del mastocito como la li

beración de histamina inducidas por fosfolipasa A sólo, es decir, - sin involucrar directamente interacción antígeno-anticuerpo. Posiblemente actúa en otra enzima activada por la reacción antígeno-anticuerpo.

Por su parte Pavesio y colaboradores afirman: La unión del antígeno con el anticuerpo en presencia de iones calcio, provoca la activación de una enzima proteolítica, ruptura de la membrana celular y liberación de sustancias activas: Sustancia de reacción lenta A, histamina, bradikinina, serotonina.

2).- Influencia del ión calcio a diferentes concentraciones en la liberación de histamina (Greaves, 1969).

La omisión de calcio en el medio disminuye marcada pero no completamente la liberación de histamina. Sin embargo, hay una considerable inhibición al elevar la concentración de iones calcio de 0.5 a 1.8 mM lo cual permanece sin explicar.

Los resultados sugieren que como en otros sistemas observados in vitro, la liberación anafiláctica de histamina de basófilos de cuyo depende de la activación de un mecanismo dependiente de temperatura (37-40°C) y de iones calcio con las características de un sistema enzimático (grupos -SH) ya que N-etil maleimida y yodoacetato inhiben casi completamente la liberación de histamina.

3).- Influencia del Cromoglicato disódico sobre la concentración del ión calcio con respecto a la contracción de músculo liso (Kerr, Govindaraj y Patel, 1970).

Se cree que los receptores adrenérgicos controlan la concentración de calcio ionizado en el ambiente de la proteína contráctil de las miofibrillas, y la respuesta del músculo liso a la histamina depende del calcio ionizado, un factor termolábil y grupos sulfhidrilo. Por lo tanto, puede postularse que los medicamentos que bloquean los receptores beta aumentando el calcio ionizado de las fibras del músculo liso aumentan la respuesta a la histamina, y que los medicamentos que bloquean los receptores alfa abaten la concentración de iones calcio inhibiendo la respuesta a la histamina del músculo bronquial liso. Una explicación de tales observaciones es que el Cromoglicato disódico estabiliza la membrana celular y esto altera el transporte de ión calcio. Un efecto tal explicaría tanto la inhibición de liberación de histamina (después de la unión antigénico-anticuerpo) como la inhibición de hipersensibilidad a la histamina del músculo bronquial liso afectado.

También se ha reportado lo siguiente:

Esta sustancia se revela como un agente alfa bloqueador (después de experimentar sobre pulmón humano aislado). Además, a la dosis utilizada reduce el efecto broncoconstrictor de la histamina. El Cromoglicato disódico estaría así dotado de una acción antagonista para la broncoconstricción histamínica. (Marcelle, 1970).

4).- Influencia de la temperatura (Orr y cols, 1971).

De la evidencia de los resultados experimentales ha sido postulado que la histamina es liberada de los mastocitos de rata por dos mecanismos distintos: primeramente, una liberación selectiva de los gránulos que contienen la histamina a través de un proceso de -

exocitosis y; segundo, una liberación no selectiva de las aminas y otros constituyentes celulares como resultado de la lisis de la membrana celular. Es probable que la liberación de histamina cuando se experimenta con bajas concentraciones de compuesto 48/80 caiga en la primera categoría de una liberación selectiva, como ocurre con la liberación de histamina inducida por reagina en los mastocitos sensibilizados. Hay sin embargo, ciertas diferencias entre la liberación inducida por el compuesto 48/80 y la liberación de histamina inducida por antígeno. En particular, a baja temperatura (5°C) el Cromoglicato disódico inhibe reversiblemente la liberación de histamina de los mastocitos de rata tratados con compuesto 48/80, pero inhibe irreversiblemente la liberación de histamina de las células sensibilizadas y provocadas por antígeno. El hallazgo de que las células provocadas con antígeno en frío liberan histamina al recalentarse a 37°C cuando son nuevamente provocadas con compuesto 48/80 pero no cuando son nuevamente provocadas con antígeno, sugiere que la desensibilización ocurrió cuando el antígeno estaba presente a baja temperatura. Estos resultados sugieren que la reacción antígeno-anticuerpo provoca un estímulo que declina rápidamente a 5°C.

5).- Especificidad del efecto protector del Cromoglicato disódico (insensibilización al antígeno). Cox en 1972 reportó lo siguiente:

Se insensibilizaron ratas por vía intradérmica a dos anticuerpos reagénicos distintos desde el punto de vista antigénico. Cuando se sometieron a prueba con un antígeno nada más, en presen-

cia del medicamento la reacción APC (anafiláctica pasiva cutánea) - quedó inhibida como era de esperar. Pero cuando dejamos a las ratas durante cuatro horas para permitir que la piel eliminara la sustancia y las sometimos de nuevo a la prueba con el mismo antígeno, no se desarrolló reacción lo cual indica que no quedaba ningún anticuerpo libre correspondiente a ese antígeno. Sin embargo, la insensibilización es específica solamente para la reacción entre antígeno y anticuerpo que se produjo en presencia del fármaco en estudio, porque efectuó la segunda reacción APC normal con el antígeno alternativo.

6).- Influencia del tiempo (Kusner et al. 1973).

En primer lugar se anota que: Al incrementar hasta 4 veces - la concentración original del antígeno no se provocó inversión de la inhibición sugiriendo que el Cromoglicato disódico no compite directamente con el antígeno. Y con respecto al tiempo: La pre-incubación de mastocitos sensibilizados con Cromoglicato disódico en el medio por varios períodos de tiempo incrementándose hasta los 20 minutos antes de adicionar el antígeno resultó en una pérdida de la inhibición dependiente del tiempo lo cual dio una curva en forma de S independiente de la concentración inicial del Cromoglicato disódico.

Kusner et al interpretan tales datos así:

El Cromoglicato disódico induce la formación de un inhibidor de liberación de histamina, la concentración del cual es dependiente de la concentración del Cromoglicato disódico. La incubación con

tinuada causa la destrucción de este inhibidor. La velocidad e intensidad de su destrucción no es dependiente de la cantidad de inhibición. La máxima cantidad de este inhibidor que puede ser formado en la célula está limitada y la adición de Cromoglicato disódico -- puede por lo tanto estimular la elaboración de solamente aquella -- cantidad de inhibidor a partir del precursor que no fue usado inicialmente.

Tres años antes (1970) Cox y colaboradores reportaron algunos datos con respecto al tiempo y la acción del Cromoglicato disódico como sigue:

Cuando el tiempo de administración del Cromoglicato disódico previo a la provocación con antígeno aumenta, también aumenta la dosis necesaria para inhibir el 50% de la reacción APC. Este incremento es grande más allá de los 10 minutos. Se sugiere que la cantidad del Cromoglicato disódico necesaria para producir tal inhibición -- fue dependiente de la concentración de reagina usada por la sensibilización. Por otro lado parece ser que la dosis de antígeno desentrañada es crítico para el tamaño de la reacción APC y que un exceso la inhibe.

7).- Tesis discordante de Van der Schueren et al, 1971.

En relación con la acción protectora del Cromoglicato disódico cuando se inhala con histamina, nosotros señalamos (van der Schueren y cols) el error de aceptar que por una razón cualquiera -- la acción de la histamina sea neutralizada. No influye en la reacción intradérmica por histamina en monos al aplicarse también intra

dérmicamente, en consecuencia nos parece que, una acción antihistamínica directa es poco probable.

Quizás sea un error considerar la inhibición de la hipersensibilidad histamínica por el Cromoglicato disódico como una consecuencia de su influencia estabilizadora sobre la membrana celular - por lo que el transporte de iones calcio se influiría.

8).- Influencia de otros factores (Berstein, 1972).

Los efectos del medicamento sobre las reacciones inmunológicas mediadas por anticuerpos reagénicos o tipo Arthus podrían difícilmente tomarse en cuenta para explicar la persistencia a largo -- plazo, sugiriendo que otros efectos no inmunológicos pueden estar -- involucrados.

9).- Finalmente citaremos el resumen de hipótesis que reporta Dieckx (1972):

a).- El CGDS (Cromoglicato disódico) actúa impidiendo la liberación de mediadores químicos inducidos por otro mecanismo diferente a la acción antígeno-anticuerpo.

b) El CGDS actúa por un mecanismo completamente diferente al previamente descrito (broncodilatador, antiinflamatorio u otro).

c).- El CGDS actúa impidiendo la liberación de mediadores -- químicos inducida por reacción antígeno-anticuerpo.

Es particularmente interesante la hipótesis de Dieckx que di ce: Podríamos suponer la presencia de Alfa-receptores a nivel de -- mastocitos. Esta hipótesis es más razonable si se considera la de-- granulación de mastocitos que han obtenido invitro otros investiga-

dores trabajando con adrenalina sola. Esto daría una prueba para la liberación de histamina ya sea por estímulo antigénico o del sistema alfa preponderante.

Finalmente adicionaremos como comentario que es discutible la acción del Cromoglicato disódico a nivel neuromuscular (Blackhall y Jones, 1969), o a nivel de mucosas nasal y bronquial -sin efecto sobre piel- (Plikan, 1970) y aún se ha dicho: Ciertamente (el Cromoglicato disódico) no tiene acción directa sobre la mucosa bronquial o tejido muscular (Crawford, Lecks and Marks, 1973).

## 2.2 DESENCADENANTES DE LA RUPTURA- DEL MASTOCITO Y/O DE LA CRISIS ASMÁTICA.

La acción del Cromoglicato disódico sobre la superficie celular parece evitar la degranulación de mastocitos cuando se enfrentan estas células ante agentes desencadenantes tales como antígenos, compuestos químicos y probablemente otros agentes todavía no identificados. Así tenemos:

De origen animal: *Nippostrongylus brasiliensis*, *Trichinella spiralis*, perro, gato, caballo, gallina, leche, huevos, pescado, -- plumas y plasma humano, *D. culinae*.

De origen vegetal: *Alternaria*, *Aspergillus fumigatus*, *A. terreus*, *Phoma*, *Cladosporium herbarum*, *Merulius lacrymans*, *Candida albicans*, *Sporobolomyces*, polenes de hierbas, arbustos y árboles como los de *Lolium sp.*, de hierba de Bermudas, etc., pochote, trigo.

De naturaleza química: Ovoalbúmina, ferritina, hemocianina, - fosfolipasa A, prostaglandina E, aspirina, inhibidor de tripsina, - agentes tensoactivos.

Otros: Infección, tensión, humos, olores, fatiga, clima y es fuerzo.

Hemos resumido en los renglones anteriores las notas reporta das por los siguientes autores: Cox y cols, 1970; Goose and Blair, - 1969; Altounyan, 1972; Marshall, 1972; Hermance, 1973; Pepys, 1968; Ward, 1969; Orr, 1969; Hyde and Swart, 1971.

#### 2.2.1 EFEECTO PROTECTOR DEL CROMO-- GLICATO DISODICO.

Generalmente, la demostración del efecto protector del Cromo glicato disódico sobre la reacción alérgica del tipo I se puede de mostrar provocando una inmuno-reacción alérgica cutánea y colorean do con azul de toluidina los mastocitos. En el sitio de reacción -- del tejido conectivo subcutáneo del animal del experimento se pre-- senta claramente señal de lesión, lo cual falta absolutamente en el animal protegido con Cromoglicato disódico.

#### 2.3 MECANISMOS ALERGICOS EN EL AS- MA BRONQUIAL.

Según Gell y Coombs hay cuatro tipos diferentes de reacción- alérgica, pero sobre todo el primer tipo se halla presente en la -- patogénesis del asma bronquial especialmente de la infancia, tam--- bién puede intervenir alguna vez el tipo III de reacción (Pepys, --

1968).

Esta clasificación no excluye la posibilidad de que las reacciones de tipo II y IV intervengan a veces en la determinación del asma bronquial alérgica. Por lo que respecta al tipo II mediado por anticuerpos citotóxicos solamente recordaremos las investigaciones de Swineford y Yagi y cols. quienes han evidenciado la importancia de los autoanticuerpos antipulmonares en la génesis del asma bronquial. Además, en cuanto a las reacciones de tipo IV retardado -tipo tuberculínico- mediadas por los linfocitos existen casos en la literatura en los que está presente una reacción retardada a compuestos de aluminio, de aminoetiletanolamina y también a la penicilina (Pavesio, Ballario y Mora, 1972).

Resumen de los dos principales mecanismos alérgicos en el asma bronquial.

Tipo I Inmediato	Tipo III Arthus
Anticuerpo:	
Ig E, reagina o anticuerpo homocitotrópico. Es no precipitante, termolábil y sensibilizador celular.	Ig G, Ig M. Inmunocomplejos. Precipitante, termoestable.
Complemento:	
Independiente	Dependiente
Mediadores celulares:	
Mastocitos	Neutrófilos

## Mediadores bioquímicos:

Histamina, sustancia de reacción lenta A, serotonina, --- bradiquinina.

Lisosimas, anafilotoxinas (?).

## Reacciones tisulares:

Espasmo de la musculatura lisa.

Endotelio vascular con necrosis fibrinoide, etc.

Aumento de la permeabilidad capilar.

Eosinofilia +

Eosinofilia + o bien ±

Reversible

A veces reversible.

## Velocidad de reacción:

Inmediato

Retardado

## Momento en que se manifiesta:

De 1 a 2 minutos

De 4 a 5 horas

## Máximo:

15 a 30 minutos

7 a 8 horas

## Duración:

Una y media a dos horas

24 a 36 horas.

Forma más frecuente del asma en la infancia.

Extrínseco alérgico  
(Tipo I de Gell y Coombs)

Intrínseco no alérgico

Anamnesia: positiva

negativa

Edad: escolar

primeros años

Reacción histamínica al

látex:	nula	normal
Inmunoglobulina: Ig E		Raramente: Ig A, Ig G aumentada.
Eosinofilia:		
	presente	ausente
Prueba alérgica cutánea:		
	positiva	negativa
Reactividad a los mediadores químicos:		
	aumentada	aumentada

Las formas de asma en la edad adulta.

A) Asma Extrínseca

Extrínseca atópica tipo I                      Extrínseca no atópica tipo III

Edad de manifestación:

primeros años                                      edad adulta

Determinada por:

factores constitucionales                      factores ambientales

Reactividad de piel:

a múltiples alérgenos comunes              A un solo alérgeno.

En la prueba de inhalación:

Asma:              inmediata                      retardada

Fiebre:              0                                      +

Leucocitosis: 0                                      +

Eosinofilia: +                                      ±

Anticuerpo: Ig E                                      ?

Precipitinas: 0 +

---

B) Asma Intrínseca.

---

Edad de manifestación: Principalmente adulto

Atopia: No demostrable

Posibles mecanismos alérgicos:

Tipo I No hay aumento en Ig E, anticuerpos de latencia corta. Neu  
trófilos y Sustancia de reacción lenta A.

Tipo II Auto-Anticuerpos.

Tipo III Inmunocomplejos, dependencia de complemento.

Tipo IV Alergia retardada.

---

Naturalmente, desde el punto de vista estadístico, también - se considera la incidencia del asma llamada intrínseca, las formas - de tipo II, III, IV, el asma psicógena, etc., la más frecuente en - el niño es la de tipo I, ligada a la presencia de reagina y a la li - beración de múltiples mediadores bioquímicos, entre los cuales el - más importante es la histamina.

En las páginas anteriores se han incluido cuadros-resumen de los dos principales mecanismos alérgicos en el asma bronquial, la - Forma más fuente del asma en la infancia y Las formas de asma en la edad adulta.

En el niño son raras las formas de asma del tipo III y IV, - sin embargo, es muy frecuente el tipo intrínseco en la primera eta - pa de la vida.

En algunos pacientes sólo se pueden demostrar reacciones - - alérgicas tardías a la estimulación del alérgeno. En ellos la inhalación del alérgeno causante no produce reacción inmediata pero entre las 4 y 8 horas después aparecen síntomas de asma acompañados - de fiebre y leucocitosis. Pepys y otros consideran ésta como una -- reacción de Arthus (tipo III) mediada solamente por los anticuerpos Ig G. En algunos pacientes hay reacción doble, por ejemplo, en aspergilosis pulmonar, la inhalación de alérgeno produce una respuesta inmediata (tipo I) seguida de una tardía (tipo III). Es interesante observar que cuando se administra Cromoglicato disódico antes que el antígeno se bloquean ambas reacciones y los esteroides sólo inhiben la reacción tardía. Sin embargo, cuando se administra Cromoglicato disódico después de la reacción inmediata no inhibe la reacción tardía (Altounyan, 1972).

En un sujeto en que hayan factores constitucionales, psicológicos, hormonales, climáticos, o desencadenantes como infección, -- ejercicio, tensión, sensibilización previa, se favorece la reacción antígeno-anticuerpo. El anticuerpo es una gamma globulina definida como Ig E por Ishizaka y también Ig ND por Johansson y cols., además de los sinónimos mencionados en la sec. 2.3. Se ha sugerido el término homocitotrópico para el anticuerpo Ig E para distinguirlo de - los anticuerpos heterólogos, heterocitotrópicos a los cuales se ha puesto mucha atención en la sensibilización pasiva de animales en - experimentación. (Pepys and Frankland, 1969).

### 2.3.1 LA REACCION INMUNOLOGICA.

La inmunoglobulina Ig E ha demostrado que posee propiedades de sensibilizador celular del anticuerpo reagínico, y parece ser la principal inmunoglobulina con esta propiedad en el hombre. La reagina se une a la superficie celular de los mastocitos. La reacción entre el alérgeno y el anticuerpo reagínico sobre los mastocitos lleva sin la participación del complemento a la liberación de histamina y de la sustancia de reacción lenta A. La participación en el asma de otros mediadores de las reacciones tisulares es incierta.

La reacción tisular de tipo I alérgico es causada por mediadores farmacológicos que provocan la contracción del músculo liso e incremento en la permeabilidad capilar, hechos que son responsables de muchas de las manifestaciones clínicas del asma.

Las reacciones de tipo III, Arthus, son mediadas por anticuerpos precipitantes, termoestables pertenecientes al menos a la clase de inmunoglobulinas Ig G e Ig M.

En la reacción de tipo III los inmunocomplejos formados por la combinación de antígeno y anticuerpo precipitante y particularmente aquellos formados en un exceso moderado de antígeno, fijan el componente beta-1 C del complemento y lo activan enzimáticamente. Los agregados enzimáticos son quimiotácticos para los leucocitos polimorfonucleares los cuales son esenciales para las reacciones de tipo III. Estas células son destruidas después de la ingestión de los agregados enzimáticos y liberan sus propias enzimas, las lisosomas, las cuales proceden a digerir los tejidos extracelulares. Los-

potentes mediadores de las reacciones tisulares tales como las anafilotoxinas son liberadas y pueden ser importantes en algunas de -- las reacciones tisulares de tipo III alérgico. Parece ser que en -- las reacciones de tipo III se manifiesta participación del tipo I - que actúa como precursor. (Profesor Pepys, Professor Scadding, 1969)

En consecuencia, de acuerdo con la discusión anterior la intervención del Cromoglicato disódico quedaría como sigue: El Cromoglicato disódico interfiere en un proceso enzimático (Cox, 1970) o bien desliga temporalmente el mecanismo desencadenante (Cox, 1972)- o, finalmente, que el Cromoglicato disódico inhibe la reacción mediada por precipitinas por el bloqueo de algo que lo inicia, según Scadding, 1969.

Las respuestas son diferentes en los diferentes tipos de tejidos. Las reacciones de Prausnitz-Kustner directas en piel se vieron potenciadas y no antagonizadas por el Cromoglicato disódico, parece por lo tanto, que la especificidad del tejido está involucrada en la acción de este inhibidor. El Cromoglicato disódico es activo sobre tejido pulmonar pero no sobre piel o leucocitos aislados. La especificidad tisular se ha notado que es una característica de la acción de los liberadores químicos, pero es una característica nueva en los inhibidores de la liberación de histamina. (Assem, 1970).

También se ha dicho que el Cromoglicato disódico varía su -- efecto de acuerdo a la dosis utilizada y aún se ha reportado que: - ...produjo una gráfica de campana al relacionar la dosis con la --- inhibición de broncoconstricción anafiláctica (en la rata) y no una

línea recta. (Church, 1972). Otros investigadores que han estudiado este punto son: Holgrem, 1972; Greaves, 1969.

La fosfolipasa A libera histamina de los mastocitos pero no las fosfolipasas C y D. Aunque la fosfolipasa A se ha demostrado en los mastocitos y hay un sustrato adecuado (lecitina) en la membrana del mastocito no hay evidencia de que la fosfolipasa A esté directamente implicada en la degranulación del mastocito como consecuencia de la interacción antígeno-anticuerpo. Es posible que el Cromoglicato disódico actúe si no sobre una fosfolípido-enzima, sobre alguna otra enzima activada por la reacción antígeno-anticuerpo y de esta manera inhiba la degranulación de mastocitos. (Altounyan, 1969).

La mayor protección que puede ofrecer el Cromoglicato disódico es a la concentración del 5% (la cual ya está limitada por la solubilidad y viscosidad del medicamento en solución acuosa) que da protección del 85%, más allá de esto no es posible. Se sabe que es la duración y no el grado de protección inmediata la dependencia de la dosis. Tópicamente, inhibe por lo menos parcialmente el desarrollo de obstrucción nasal inducida por provocación directa. En el ojo inhibe la respuesta inflamatoria inducida por prueba con antígeno en la conjuntiva. (Altounyan, 1969; Chai, 1969).

2a. Sec.: EL CROMOGLICATO DISODICO EN EL ORGANISMO.2.4 ABSORCION.

Al pH del estómago el Cromoglicato disódico está parcialmente ionizado pero el ácido no es liposoluble. Al pH del intestino es ta más ionizado que en el estómago y nuevamente no es liposoluble.- Lo poco que se absorbe (4%) probablemente es por difusión pasiva -- (en ratas). Un compuesto, por lo tanto, puede absorberse aún siendo polar ya sea por ésta u otra vía, a continuación puede transformarse en un compuesto más polar, por ejemplo: glucurónido, glutatión o un conjugado de la glicina. Las moléculas de alto peso molecular, - más de 300 y fuertemente polares son excretadas por la bilis. Mu--- chos compuestos que son excretados por la bilis se sabe que tienen marcada afinidad para localizarse en el tejido del parénquima hepático. Esto demora la excreción por la bilis. Parece ser que el Cromoglicato disódico opera por un mecanismo similar ya que se absorbe en gran cantidad en el hígado inmediatamente después de la inyec--- ción intravenosa, sin embargo, tal concentración desciende tan pronto como el compuesto es excretado por la bilis.

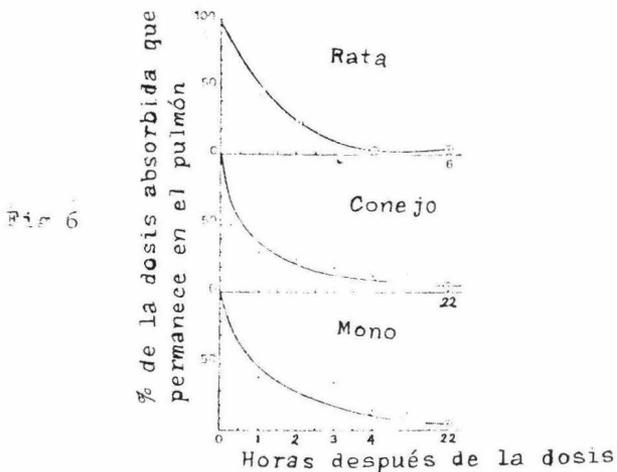
Para los estudios de inhalación se han utilizado partículas- obtenidas por molino de bolas y pasadas por tamiz del número 300 pa ra producir un polvo fino, en promedio del 15% de las partículas -- tienen un tamaño que cae en el rango de 5 a 20 micras, otro 15% --- comprende partículas con tamaño menor a las 5 micras.

Se han sugerido varios mecanismos de absorción de material - extraño depositado en los pulmones. La absorción puede depender de-

difusión pasiva de sustancias disueltas en la sangre circulante y formación de polímeros (complejos con las proteínas, coloides, etc) en la linfa pulmonar. Estos mecanismos tienen alguna semejanza cualitativa con la absorción de sustancias del tracto gastro-intestinal. No obstante, se ha demostrado que solamente una pequeña parte (alrededor del 2 al 4%) se absorbe del tracto gastrointestinal. Es, por lo tanto, poco probable que ocurra este mecanismo. Se ha demostrado que el epitelio pulmonar posee una relativamente alta permeabilidad a moléculas y iones insolubles en lípidos. Esto podría explicar la absorción del Cromoglicato disódico por el pulmón y aunque el mecanismo exacto no se conoce es posible que ocurra por la vía linfática pulmonar. (Moss and Ritchie, 1970).

#### 2.4.1 DEPURACION

Se han hecho estudios de retención tisular y niveles plasmáticos del Cromoglicato disódico en rata, conejo y mono. Cuando se han obtenido los datos correspondientes a la eliminación en las diferentes especies y se elaboran las gráficas se obtiene lo siguiente:



Si se elabora una gráfica semilogarítmica, la curva de depuración se convierte en la suma de dos gráficas lineales exponenciales. Estas representan una rápida depuración inicial con una corta vida media seguida de una velocidad de depuración más lenta con una correspondiente vida media mayor. Para las especies estudiadas las velocidades de depuración calculadas son las siguientes:

	Vida media ( $t_{1/2}$ )		En la primera fase (más
	Inicial:	Secundaria:	rápida) se depura:
rata	1.1 hs.	7.1 hs.	98%
conejo	0.7	4.7	80
mono	1.1	6.3	90

La materia inorgánica tarda más tiempo.

La comparación de la vida media promedio del Cromoglicato di sódico en el plasma y pulmón de las tres especies indica que la depuración del compuesto en el plasma es más rápido que la absorción-

del pulmón. Esto significa que la sangre recirculante no da una indicación directa de la velocidad de absorción del compuesto del pulmón.

Solamente el pulmón y el riñón acumulan cantidades apreciables del compuesto después de la inhalación. Los órganos relacionados con la excreción biliar y urinaria parecen concentrar el Cromoglicato disódico antes de su excreción. Sin embargo, el compuesto es rápidamente excretado y 4 horas después de la inhalación los porcentajes de la dosis absorbida retenida por el hígado y riñón han caído a niveles muy bajos. A causa de la acumulación inicial del Cromoglicato disódico en hígado y riñón las cantidades que aparecen en la orina y bilis durante las primeras dos horas después de la inhalación no reflejan completamente la velocidad de depuración. Por lo tanto, no obstante, existe una relación estrecha entre la velocidad de excreción y la velocidad de depuración del pulmón. Puede concluirse que por medio de estos experimentos el Cromoglicato disódico es absorbido sistemáticamente al pulmón animal y depurado en un período de tiempo comparativamente corto. Este mecanismo de absorción debe diferir del mecanismo de absorción del tracto gastrointestinal donde el Cromoglicato disódico es absorbido pobremente. Una vez que el Cromoglicato disódico es rápidamente depurado del plasma por el hígado y el riñón, subsecuentemente excretado por la orina y bilis. A causa de esta rápida depuración y excreción las velocidades de excreción biliar y urinaria dan una aproximación razonable a la velocidad de depuración pulmonar, una vez que la acumula

ción inicial en el hígado y riñón se ha atenuado.

El Cromoglicato disódico administrado por vía intramuscular o intravenosa después de una rápida distribución en todo el tejido es fácilmente eliminado (después de 6 horas del 90%) atraviesa el sistema excretor renal, sin que el compuesto haya sufrido modificación química alguna. A las 24 horas de administrarse por vía oral, la cantidad recuperada solamente muestra una reducción de 0.5% (en el hombre) (Pavesio, Ballario y Mora, 1972).

Las flavonas naturales contienen un anillo de pirona similar al de las cromonas, y son metabolizadas por la microflora intestinal por fisión del anillo y dan como metabolito principal el ácido *m*-hidroxifenil propiónico. Sin embargo, los flavonoides del tipo antiocianina contienen la estructura catiónica flavilium y no son alterados por la microflora. La característica principal responsable de esta estabilidad parece ser el catión. Esto sugiere que la estabilidad del Cromoglicato disódico en el tracto gastrointestinal se debe parcialmente a los cationes carboxílicos.

#### 2.4.2 DISTRIBUCION Y METABOLISMO

En la rata los estudios de distribución y metabolismo reportan lo siguiente:

El hígado y riñón concentraron una cantidad significativa de la dosis de Cromoglicato disódico inyectada antes de excretarlo. A los 10 minutos el hígado contenía 9% de la dosis y el riñón 4%. Los niveles cayeron con las velocidades de depuración similarmente a la

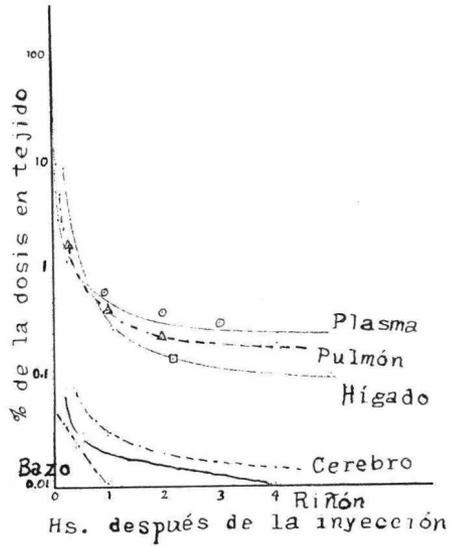
velocidad de depuración del plasma. Otros tejidos examinados contenían menos del 0.2% de la dosis a los 10 minutos y la concentración cayó rápidamente a cantidades prácticamente nulas.

En la gráfica que sigue se presentan los niveles plasmáticos y tisulares del Cromoglicato disódico en la rata después de la inyección intravenosa (1 mg/kg). Los resultados expresados como porcentaje de la dosis son la media de 10 animales tratados para cada caso. El porcentaje de dosis se ha calculado en el plasma sobre la base de un volumen de plasma en la rata de 25ml/kg. El 1% de la dosis circulante en el plasma es equivalente a la concentración de 4-microgramos/ml de plasma.

La curva de depuración del Cromoglicato disódico en plasma se perfila como bifásica, el 99% de la dosis se depura durante la fase inicial más rápida (vida media de 2 minutos) y el resto durante la segunda fase lenta (vida media de 186 minutos).

Por cromatografía en capa fina y utilizando Cromoglicato disódico marcado con tritio, no se observaron productos de degradación hidrolítica (Moss et al, 1970).

Fig 7



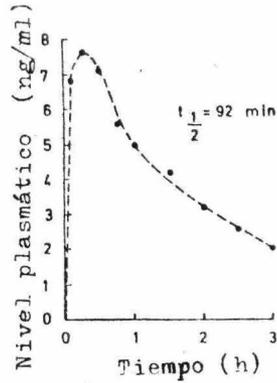
## 2.5 EL DESTINO DEL CROMOGLICATO DI

### SODICO EN EL HOMBRE.

Cuando el Cromoglicato disódico se administra por vía inhalatoria un 80% no se absorbe, un 4% sí y alrededor de un 10% queda en el inhalador.

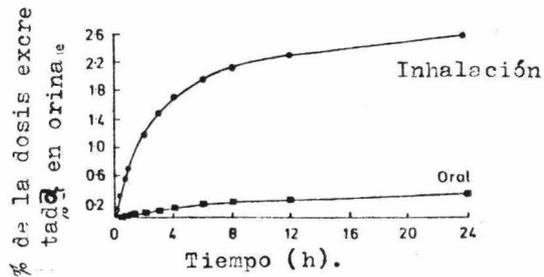
La gráfica siguiente muestra las concentraciones en plasma de Cromoglicato disódico después de la inhalación de 20 mg por un sujeto.

Fig 8



En la gráfica presentada a continuación se observa el porcentaje de la dosis que se excreta por vía urinaria de Cromoglicato di-sódico después de la inhalación y la administración oral de 20 mg.

Fig 9



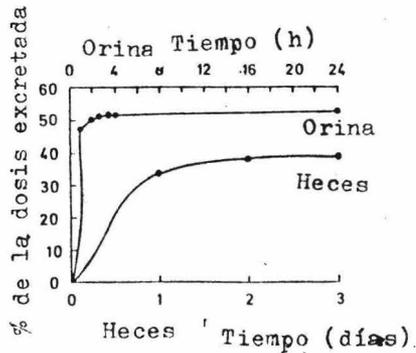
En la gráfica de concentración de medicamento en plasma contra tiempo después de la administración durante los primeros 10 minutos se demuestra que las concentraciones declinan de alrededor de

800 a unos 100 ng/ml dando una vida media de 3 minutos. El Cromoglicato disódico por ser la sal sódica de un ácido fuerte ( $pK_{a1} = \dots$   $pK_{a2} = 1.9$ ) es pobremente absorbido del tracto gastrointestinal. La excreción renal del Cromoglicato disódico es por filtración glomerular y también por transporte activo a través del epitelio tubular del riñón. Los resultados indican que es secretado activamente por los túbulos renales en el hombre. Siendo un compuesto altamente polar y con peso molecular de 512 satisface el postulado de Millburn-Williams y es excretado por la bilis.

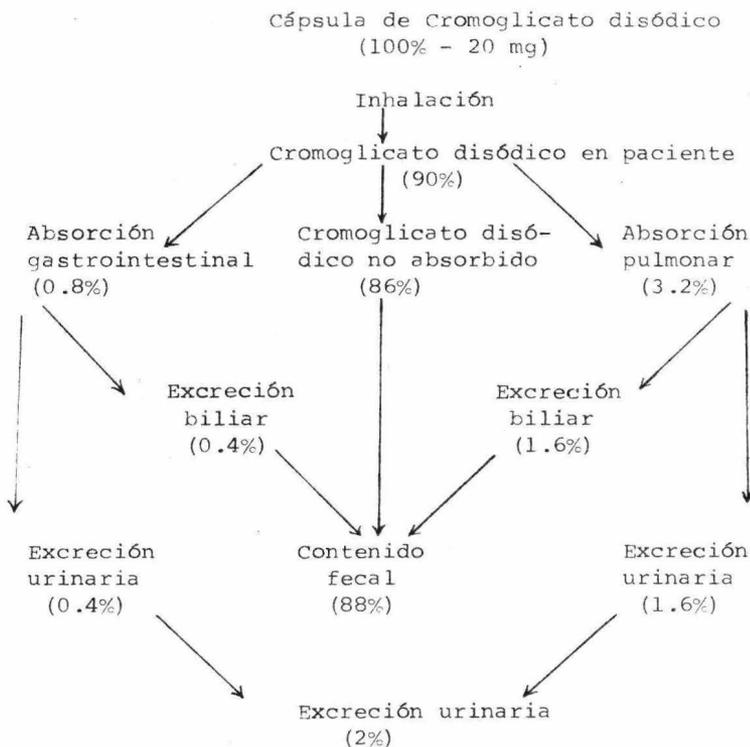
El polvo utilizado para experimentos con humanos se ha reducido a partículas con tamaño entre 2 y 6 micras en más del 50%. Su dispersión depende de la eficiencia del uso del inhalador. A menos de 80 lts/min se logra mayor dispersión y se queda menos en la boca. El polvo depositado en la parte posterior de la boca pasa a la traquea por acción ciliar o es tragado. En el hombre -como en los animales- sigue una depuración de dos fases: la inicial con vida media de 0.6 hs. seguida de una de vida media de 1.5 horas.

En la gráfica siguiente se observa la excreción urinaria y fecal del Cromoglicato disódico después de una dosis intravenosa de 3.75 mg.

Fig 10



Cuadro-resumen de la absorción, distribución y excreción del Cromoglicato disódico después de la inhalación:



Referencias: Walker et al, 1972; Cox, 1970; Howell, 1972; --  
Burgher et al, 1971.

3a. Sec.: LOS MODELOS FARMACOLOGICOS2.6 IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS ENANIMALES.

Ha tenido particular importancia el estudio de los diferentes modelos farmacológicos para conocer la distribución, metabolismo y excreción de este medicamento, así como la toxicidad crónica y aguda y, finalmente, la ausencia de interferencia en los mecanismos de defensa cuando se desarrolla un proceso inmunológico. A diferencia de lo anterior y también a diferencia de la ausencia de efectos colaterales en el hombre, en algunas especies estudiadas a ciertas dosis, el Cromoglicato disódico sí presentó efectos colaterales. -- Por ejemplo: En perros anestesiados, dosis tan pequeñas como 10 mg/kg provocaron mecanismos reflejos repercutiendo en la circulación pulmonar (quimiorreflejos pulmonares) y coronaria produciendo bradycardia, hipotensión y en algunos casos apnea (acción de tipo parasimpático). Tales efectos son transitorios y de rápida recuperación. Por otro lado, en animales anestesiados, grandes dosis de Cromoglicato disódico solamente causaron ligeros efectos sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio de gato, cerdo, mono, cuyo y ratas. -- En títí, sin embargo, el compuesto causó elevación de la presión sanguínea y del pulso cardíaco con pequeño efecto sobre la respiración. (Cox, 1972)

### 2.6.1 EL CUYO.

Puesto que la broncoconstricción es una característica principal de la anafilaxis en el cuyo, este animal se ha utilizado frecuentemente en la simulación experimental del asma bronquial humana en cuanto a que la broncoconstricción es reducida por catecolaminas y potenciada por agentes bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos (receptores de la adrenalina) pero difiere del asma bronquial en tres aspectos:

1).- Los antihistamínicos y antiinflamatorios son más efectivos contra la broncoconstricción anafiláctica en el cuyo que contra el asma en el hombre.

2).- Los esteroides que son benéficos en el asma humana, no se ha demostrado concluyentemente que reduzcan la broncoconstricción anafiláctica en el cuyo.

3).- El Cromoglicato disódico no es efectivo contra la broncoconstrucción anafiláctica en el cuyo. (Church et al, 1972). (Altounyan, 1969).

### 2.6.2 LA RATA COMO MODELO FARMACOLOGICO.

En base a los argumentos anteriormente citados como defectos en el cuyo como modelo farmacológico Church y cols (1972) han reportado un método para evaluar la broncoconstricción en la rata. De los estudios sobre este punto se sabe lo siguiente:

Efecto inhibitor del Cromoglicato disódico de acuerdo al ti-

po de anticuerpo sensibilizante en peritoneo de rata: Este compuesto no solamente es benéfico en el tratamiento de asma alérgico sino -- que también es un instrumento útil en la identificación de sistemas inmunológicos que tengan una vía común en la liberación del mediador. Se ha encontrado que el Cromoglicato disódico inhibe la liberación de histamina tanto de mastocitos del peritoneo de rata como de tejido subcutáneo conectivo en ambos casos sensibilizados con reagentes de rata. El compuesto también inhibe la liberación de histamina y de Sustancia de reacción lenta A inducida por antígeno en las células del peritoneo y sensibilizadas previamente con reagina de rata.

Sin embargo, mientras que el Cromoglicato disódico es capaz de inhibir la liberación de histamina y sustancia de reacción lenta A en el sistema reagínico, solamente inhibe la liberación de histamina de los mastocitos de fluido peritoneal de rata después de la sensibilización con anticuerpos Ig G<sub>a</sub>. La liberación de sustancia de reacción lenta A en este caso está influida por leucocitos polimorfonucleares.

Diferente inhibidor farmacológico de acuerdo al tipo de mediador en la rata: Las vías inmunológicas que llevan a la liberación de sustancia de reacción lenta A e histamina inducidas por antígeno pueden ser disociadas en función de las inmunoglobulinas involucradas, los participantes celulares y los inhibidores farmacológicos efectivos.

La liberación de sustancia de reacción lenta A requiere de Ig G<sub>a</sub> de rata y leucocito polimorfonuclear, mientras que la liberación de histamina puede ser provocada por anticuerpo homocitotrópico de rata interviniendo mastocitos. La dietilcarbamazina inhibe selectivamente la liberación de sustancia de reacción lenta A de rata inducida por antígeno sin suprimir la liberación de histamina mediada por anticuerpo homocitotrópico. Inversamente, a dosis comparables y ruta de administración el Cromoglicato disódico suprime la liberación de histamina mediada por anticuerpo homocitotrópico pero no inhibe la liberación de sustancia de reacción lenta A inducida por el antígeno.

Estos medicamentos representan los primeros ejemplos de agentes no tóxicos que suprimen selectivamente in vivo las vías específicas inmunológicas que llevan a la liberación de mediadores químicos de hipersensibilidad inmediata. (Orange and Austern, 1968; Bartalena et al, 1972; Orr et al, 1971).

Estudios con anticuerpo anti-Di Nitro Fenol 7S gama 2:

La reacción anafiláctica pasiva cutánea de 4 horas inducida por anticuerpo anti-DNP 7S gamma 2 se efectúa por lo menos en dos partes: La primera reacción inmediata que implica la degranulación de mastocitos que es inhibida por Cromoglicato disódico y por ciproheptadina y, una reacción tardía no afectada por el Cromoglicato disódico, por ciproheptadina y por un agente anti-sustancia de reacción lenta A (dietilcarbamazina).

La primera parte de la reacción se encontró que es comparable a la reacción anafiláctica pasiva cutánea por reagina de rata - mientras que la última parte de la reacción no parece involucrar -- vías o mediadores similares. Se ha demostrado que la reacción que - involucra 7S gama 2 comprende la fagocitosis de complejos antígeno- anticuerpo por los leucocitos polimorfonucleares, los cuales libe-- ran su contenido lisosomal de lo que resulta un incremento en la -- permeabilidad vascular (Orr et al, 1970).

Los anticuerpos de latencia corta y latencia larga en la rata: Las ratas que son sensibilizadas con ovoalbúmina combinada con Bordetella pertussis o bien con el helminto Nippostrongylus brasiliensis desarrollan un anticuerpo "tipo reagínico". Estos anticuerpos "tipo reagínico" se encuentran en los animales en las primeras etapas del curso de la sensibilización. Los primeros en aparecer -- son los de "latencia larga" que duran de 24 horas a algunos días, - sensibilizan a los mastocitos y provocan la liberación de histamina y serotonina. Posteriormente aparecen los anticuerpos de "latencia-corta" que no tienen las características de anticuerpos reagínicos. Estos dan reacciones dentro de las 4 horas pero no después, sensibilizan a los leucocitos polimorfonucleares y provocan la liberación- de sustancia de reacción lenta A. (Pepys and Frankland, 1970).

Efectos farmacológicos del Cromoglicato disódico en la rata: La actividad de este medicamento sobre la rata está dotada de acción antihistamínica, antibradiquinina, anticatcolaminas que, no obstan te, no anula nunca en forma definitiva la actividad hipotensiva o -

hipertensiva de las diferentes aminas. No posee ningún poder anti-5 hidroxitriptamina. Esto podría pues, colocar al Cromoglicato disódico en la familia de los antihistamínicos con acción antagonista moderada pues las dosis activas son muy elevadas y de ninguna manera-comparables a las concentraciones que permiten obtener la respuesta terapéutica.

El Cromoglicato disódico no impide los procesos de liberación de aminas con peso molecular bajo, no puede frenar ni la instalación, ni la corriente del choque anafiláctico, ni la activación de ciertos procesos quinino-formadores. (Lecomte, 1969), (Cox, 1972).

Insensibilización específica del Cromoglicato disódico para el antígeno presente: Se sabe que el Cromoglicato disódico solamente ofrece insensibilización al antígeno que se halla presente ante el medicamento. Cuando se insensibiliza la rata a dos antígenos que reaccionan con dos anticuerpos reagínicos, si solamente uno de los antígenos reacciona frente al compuesto los mastocitos estarán protegidos pero si posteriormente se aplica el otro antígeno se desarrolla una reacción anafiláctica pasiva cutánea normal. El otro antígeno también es probado en ese momento (4 horas). De lo que se concluye que la insensibilización se produce solamente para la reacción antígeno-anticuerpo que ocurre en presencia del fármaco en estudio. (Cox, 1972).

Finalmente Sudo y cols. (197) reportaron que: La inyección intracardial de este agente 2 a 8 mg/kg en la rata inhibió la anafi

laxis pasiva cutánea y la ruptura de los mastocitos inducida por antisuero anti-ovoalbúmina.

### 2.6.3 EL RATON.

Cuando el Cromoglicato disódico se administra por vía intravenosa con antígeno las reacciones APC en ratas (inducidas por reagina de ratón o de rata) se inhibieron, pero las reacciones APC en ratón (inducidas por reagina de ratón, ratón 7S gama 1 o reagina de rata) no se inhibieron. Parece ser que el efecto inhibitor del Cromoglicato disódico sobre las reacciones APC inducidas por anticuerpo en estos roedores es específico para la rata, probablemente dependiente de los mastocitos de rata. (Cox y cols., 1970).

### 2.6.4 EL GATO.

El Cromoglicato disódico redujo la respuesta a noradrenalina y adrenalina, en gatos, en un 8 a 40% y 25 a 55%, respectivamente. La respuesta de la membrana nictitante al estímulo preganglionar -- del nervio cervical simpático no se afectó por Cromoglicato disódico por administración intravenosa arriba de 100 mg/kg, lo que implica que no interfiere en la transmisión ganglionar, ni parece bloquear los alfa-adrenorreceptores, sin embargo, el efecto sobre las catecolaminas no puede explicarse. Tampoco afecta la respiración en esta especie. (Cox et al, 1970).

#### 2.6.5 EL TITI.

En *Callithrix jacchus*, *C. argentatus* y *Saguinus oedipus* el Cromoglicato disódico produce hipertensión, taquicardia por estímulo del sistema nervioso simpático. El estímulo es postganglionar pero no directamente sobre los receptores simpáticos. Parece ser un estimulante indirecto que libera catecolaminas de las terminaciones nerviosas.

La veratrina, un potente estimulante de los quimiorreceptores vasculares provoca apnea, hipotensión y bradicardia en el hombre y otras especies (p.e. el perro), similares efectos produce el Cromoglicato disódico en el perro. Sin embargo, en el tití la veratrina indujo hipertensión, taquicardia y apnea. Las respuestas cardiovasculares de veratrina fueron muy similares al efecto del Cromoglicato disódico. Más aún, la infusión de hexametonio también potenció el efecto de la veratrina lo cual sugiere que en el tití, la veratrina tiene un mecanismo similar al de Cromoglicato sobre el sistema cardiovascular. (Cox et al, 1970).

#### 2.6.6 EL PERRO.

En el perro, el Cromoglicato disódico estimula receptores de las arterias pulmonares y carótida. Por el vago -vía aferente- provoca estimulación general del Sistema nervioso parasimpático y a veces apnea pasajera. (Cox et al, 1970).

### 2.6.7 EL PULMON HUMANO AISLADO.

Un modelo posterior fue pulmón humano pasivamente sensibilizado y cortado en pequeños pedacitos. El pulmón fresco cortado en trocitos, se sensibilizaba pasivamente incubándolo una noche a temperatura ambiente con suero reagínico de un paciente alérgico. Al exponer las muestras al antígeno específico a 37°C se liberaron tan to histamina como sustancia de reacción lenta A. En presencia de 10 a 20 microgramos/ml de Cromoglicato disódico la liberación se ve re ducida significativamente.

La patogénesis del asma extrínseco puede involucrar la liberación inmunológica de varios mediadores químicos de la inflamación incluyendo la histamina y sustancia de reacción lenta A (SRL-A). -- Aunque la sensibilización pasiva del tejido pulmonar humano con ~~antisuero~~ entero conteniendo anticuerpos reagínicos Ig E tiene como resultado la liberación de histamina y SRL-A, la participación de otras no puede regularse. Posteriormente se harán estudios usando fracciones de inmunoglobulina aislada de antisuero alérgico, no pue de asumirse a priori que el mismo anticuerpo humano Ig E sea el res ponsable de la liberación de ambas sustancias histamina y de reac-- ción lenta A (Altouynyan, 1969).

Un reciente trabajo ha puesto en evidencia que el efecto --- broncoconstrictor por la activación del sistema adrenérgico local en pulmón humano, tanto in vitro como in vivo, es inhibido por el tratamiento con fentolamina. Este agente bloqueador de los receptores alfa está dotado de este modo de una acción curativa cuando se-

administra en aerosol a los sujetos asmáticos en quienes el estado del mal asmático resiste a la acción broncodilatadora de los simpatomiméticos con actividad beta. El efecto broncoespasmolítico de la fentolamina observado en este caso, demostró la existencia de un desequilibrio del sistema adrenérgico en favor de la actividad alfa - de donde la preponderancia alfa podría testimoniar un bloqueo parcial de los receptores beta. Esta conclusión está de acuerdo con la hipótesis que han establecido separadamente Reed y Szentivanyi (Citados por Marcelle, 1970).

En el asmático, el Cromoglicato disódico posee una acción curativa evidente, pero su modo de acción todavía es mal comprendido. Por esto se ha estudiado su acción sobre una preparación de bronquios humanos aislados en donde su subsistencia está asegurada por líquido de Tyrode oxigenado y mantenido a 37°C.

En la gráfica siguiente tenemos una aproximación de los resultados obtenidos:

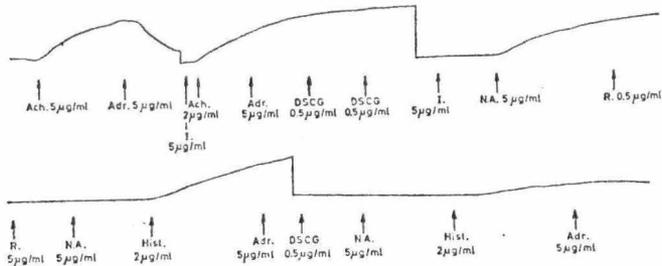


Fig 11

Gráfica superior. La broncoconstricción en un sujeto libre de afección alérgica inducida por acetilcolina (Ach) cede bajo la influencia de adrenalina (Adr) estimulante alfa y beta. La acción espasmolítica de esta sustancia es suprimida cuando los receptores beta son bloqueados previamente con propanolol (I). En estas condiciones, el Cromoglicato disódico está igualmente desprovisto de efecto broncodilatador. Por otro lado, la acción beta bloqueadora del propanolol descubre la actividad broncoespástica alfa adrenérgica inducida por noradrenalina (NA). La fentolamina (R) administrada en el curso de una contracción carece de actividad espasmolítica.

Gráfica inferior. El bloqueo de los receptores alfa por fentolamina (R) antes de la administración de noradrenalina (NA), suprime el efecto espasmógeno de ésta última, pero se revela inactivo sobre la acción broncoespástica de la histamina (Hist), mientras que la actividad espasmolítica de la adrenalina (Adr) es inhibida por la persistencia del bloqueo de los receptores beta inducida por el propanolol (I). La sustitución de fentolamina (R) por el Cromoglicato disódico (Dis. Cr.) en el mismo esquema experimental (R - NA - Hist, Dis Cr - NA - Hist), anula los resultados que podrían esperarse. Esta sustancia se revela por consiguiente como un bloqueador alfa. Además, a la dosis utilizada reduce el efecto broncoconstrictor de la histamina. El Cromoglicato disódico estaría así dotado de una acción antagonista de la broncoconstricción histamínica (Marcelle, 1970).

Es importante la última conclusión a la que se llega ya que-

esto era negado un año antes por Cox (en Pepys and Frankland, 1970)

## 2.7 DISCUSION DE LOS MODELOS FARMACOLOGICOS.

Los modelos farmacológicos que se han utilizado para el estudio de las propiedades del Cromoglicato disódico van desde los pequeños roedores hasta los monos y el perro, varios de estos animales no se incluyen aquí por parecernos que su contribución, si bien es importante, no es amplia. Aún de los mencionados anteriormente descartamos algunos para centrar nuestra discusión alrededor de la rata y el cuyo ya que la rata parece ser un mejor modelo para el asma alérgica humana.

En la rata la anafilaxis se caracteriza por hipotensión y dificultad respiratoria. Los anticuerpos responsables del asma humana parecen ser reagínicos y recientemente se caracterizaron como Ig E, anticuerpos no precipitantes, con la propiedad de lesionar intensamente los tejidos. (Altouynyan, 1969).

La broncoconstricción anafiláctica en el cuyo es mediada por anticuerpos precipitantes Ig G (no reagínico 7S gama G). Los anticuerpos responsables de la anafilaxis sistémica en la rata como en el hombre son reagínicos y de la familia Ig E. La broncoconstricción anafiláctica en la rata, por lo tanto, suministra un modelo -- que es inmunológicamente similar al asma bronquial en el hombre.

Los factores humorales involucrados en la mediación del asma bronquial humano y broncoconstricción en rata y cuyo parecen dife--

rir entre especies.

La falla de la atropina en reducir la broncoconstricción anafiláctica en la preparación de rata indicada que ni ACTH, ni respuestas vagales juegan una parte importante en el broncoespasmo anafiláctico. En el hombre, aunque la atropina es efectiva en bronquitis, es menos efectiva en el tratamiento del asma bronquial.

En la rata la histamina se libera durante el choque anafiláctico, sin embargo, la pirilamina (antihistamínico) no disminuye significativamente la broncoconstricción anafiláctica en estas especies. Esto, está de acuerdo con los hallazgos de que la histamina inyectada por vía intravenosa no causa broncoconstricción en la rata in vivo, no contrae el músculo bronquial aislado in vitro aunque responde débilmente al perfundirse con altas dosis de histamina. Esto contrasta en el caso donde la histamina es liberada durante la anafilaxis y donde la broncoconstricción puede ser parcialmente suprimida por antihistamínicos. En el hombre la histamina causa broncoconstricción cuando se administra por inyección o por inhalación. La histamina se libera de pulmón humano desmenuzado in vitro.

Los antihistamínicos, aunque de uso en asma nocturna en niños son relativamente no efectivos cuando se dan solos en el tratamiento de asma crónica.

La administración de metisergida (antagonista de 5 HT) reduce la broncoconstricción anafiláctica en la rata en un 70% lo que implica que en esta especie la 5HT es la principal mediadora en esta forma de broncoconstricción. En el caso y en el hombre, sin em-

bargo, la 5 HT no participa significativamente en esta reacción.

El meclofenamato, como el acetilsalicilato y otros medicamentos antipiréticos antagoniza la broncoconstricción inducida por bradiquinina, sustancia de reacción lenta A y A TP en el cuyo, pero no las inducidas por ACTH, histamina o 5 HT.

Los medicamentos no esteroides antiinflamatorios inhiben la liberación de prostaglandina F 2 alfa del pulmón de cuyo pero no su actividad broncoconstrictora al inyectarse. El meclofenamato también inhibe significativamente la broncoconstricción anafiláctica en cuyo, implicando entonces a, por lo menos, algunos de los mediadores anteriores en esta reacción.

Los medicamentos no esteroides antiinflamatorios también bloquean la contracción del músculo bronquial humano aislado inducida por prostaglandinas F 2 alfa y la producción de prostaglandinas en tejidos humanos in vitro e in vivo.

Aunque la bradiquinina y la sustancia de reacción lenta A -- son broncoconstrictores en el hombre su antagonismo por medicamentos antipiréticos ha sido inútil en la mayoría de los casos. Similarmen-  
te, la eficacia de estos medicamentos contra el asma bronquial aunque real en algunos casos, es generalmente decepcionante, la acción que ellos puedan tener debido al bloqueo de síntesis o acción de prostaglandinas F 2 alfa.

La falla del fenamato para modificar la broncoconstricción anafiláctica en la rata está de acuerdo con la imagen clínica y sugiere que la bradiquinina, sustancia de reacción lenta A y prosta--

glandina F 2 alfa no juegan un papel importante en la mediación de esta reacción.

El hallazgo de que el medicamento bloqueador de receptores - beta adrenérgicos, el propanol y la adrenalectomía no potencian significativamente la broncoconstricción en la rata está en desacuerdo con los resultados obtenidos en cuyo. Esto sugiere que el Sistema Nervioso Simpático no es tan amplio en nuestro modelo de anafilaxis en rata como lo es en la anafilaxis de cuyo.

La inhibición de broncoconstricción alérgica en la rata por esteroides está de acuerdo con el panorama clínico en el hombre pero no con los resultados obtenidos en cuyo.

La falla en el cuyo para responder a los esteroides indica que:

1.- La vía inmunológica que lleva a la liberación de mediadores humorales difiere de las vías en el hombre y rata;

2.- La sensibilidad a los esteroides une al hombre y a la rata pero no al cuyo que es insensible a los esteroides.

Puesto que el Cromoglicato disódico produce una gráfica de campana al relacionar la dosis con la inhibición de broncoconstricción anafiláctica y no una línea recta como en la dexametasona, indica que su modo de acción no es igual, ni semejante al de los esteroides.

En el cuyo la broncoconstricción es antagonizada por el fenamato pero no por los esteroides; en la rata ocurre al contrario, la dexametasona es activa pero no el fenamato. En el hombre la posibi-

lidad de que estos medicamentos potencien uno a otro o tengan efectos aditivos ha sido muy discutida.

Los resultados aquí demuestran que en la rata el meclofenamato no altera significamente la inhibición de broncoconstricción anafiláctica por dexametasona. Similarmente en cuyo, la dexametasona no modifica el efecto inhibitor del meclofenamato. En el hombre, -- donde ambos, dexametasona y fenamato pueden reducir la respuesta asmática es posible alguna potenciación. (Church et al, 1970).

Resumen de vida media en diferentes animales:

Mono	7 min.	Rata	8 min.
Conejo	5	Hombre	4
Perro	3		
Tití	1	(Altounyan, 1969; Pepys and Frankland, 1970).	

Toxicología.- Tiene un amplio margen de seguridad en cuanto a toxicidad aguda y crónica y carece de efectos teratógenos en animales (Cox, 1970; Flores, 1971).

2.7.1 CUADRO-RESUMEN DE DIFERENTESSISTEMAS INMUNOLOGICOS Y SU RESPUESTA AL CROMOGLICATO DISODICO.

A.- Intervención de Ig E y células cebadas (+) con inhibición por Cromoglicato disódico.

Rata


---

Sistema:	Anticuerpo:	Mediadores:	Células:
APC	Ig E (rata)	Hist. y 5 HT	Cebadas
APC	Ig Ga	Hist. y 5 HT	Cebadas
Pulmón desmenuzado in vitro.	Ig E (rata)	Hist. 5 HT y SRL-A	Cebadas
Cavidad peritoneal	Ig Ga	Hist. y SRL-A	Cebadas

Cuyo


---

Basófilos de médula ósea.	Ig E	Histamina	Basófilos
---------------------------	------	-----------	-----------

Mono


---

APC	Ig E	Histamina	Cebada
Pulmón desmenuzado in vitro.	Ig E	Hist. y SRL-A	Cebada

Hombre


---

Pulmón demenuzado in vitro	Ig E	Hist. y SRL-A	Cebada
----------------------------	------	---------------	--------

---

B.- Intervención de otros anticuerpos y no inhibición por Cromoglicato disódico.

Rata

---

Sistema:	Anticuerpo:	Mediadores:	Células:
Reversión pasiva de Ar--- thus.	Hiperinmune (Heterólogo)	Algo de histamina	No hay células cebadas
Cavidad peritoneal	Ig Ga	Histamina y SRL-A	Leucocitos - polimorfonucleares.

Cuyo

---

APC	gama 1	Histamina	Cebada
Pulmón in vitro.	gama 1	histamina y SRL-A	Cebada
Basófilos in vitro.	gama 1	Histamina	Basófilos

Hombre

---

Leucocitos in vitro. (++)	Ig E	Histamina	Basófilos
---------------------------	------	-----------	-----------

---

(+) Células cebadas o mastocitos como se les ha llamado constantemente en este trabajo.

(++) POCO efecto inhibidor de la liberación de histamina (Assem et al, 1970).

(Cox, 1972; Greaves, 1969).

## CAPITULO III

### APLICACIONES TERAPEUTICAS

#### 3.1 LUGAR DEL CROMOGLICATO DISODI-

#### CO EN LA TERAPEUTICA DEL ASMA.

En la tabla que se muestra a continuación se coloca al Cromo glicato disódico entre otros medicamentos que se utilizan en el tra tamiento del asma. A la izquierda se hallan los factores facilitan tes y los principales mecanismos de la crisis asmática. A la dere-- cha la posible terapia correspondiente.

Mecanismo fisiopatológico

Terapia correspondiente:

en la crisis asmática:

---

Reacción antígeno-anticuerpo Ig E Hiposensibilización Específica.

Ruptura del mastocito

Cromoglicato disódico.

Liberación de histamina

Antihistamínicos.

Broncoconstricción

Broncodilatadores.

Edema, infiltración de la muco

Cortisona.

sa.

Factores facilitantes de la --

crisis Asmática:

Infeccioso

Antibioterapia, terapia vacunal.

Psicológico

Psicoterapia

Hormonal

Gonadotropina (en la pubertad).

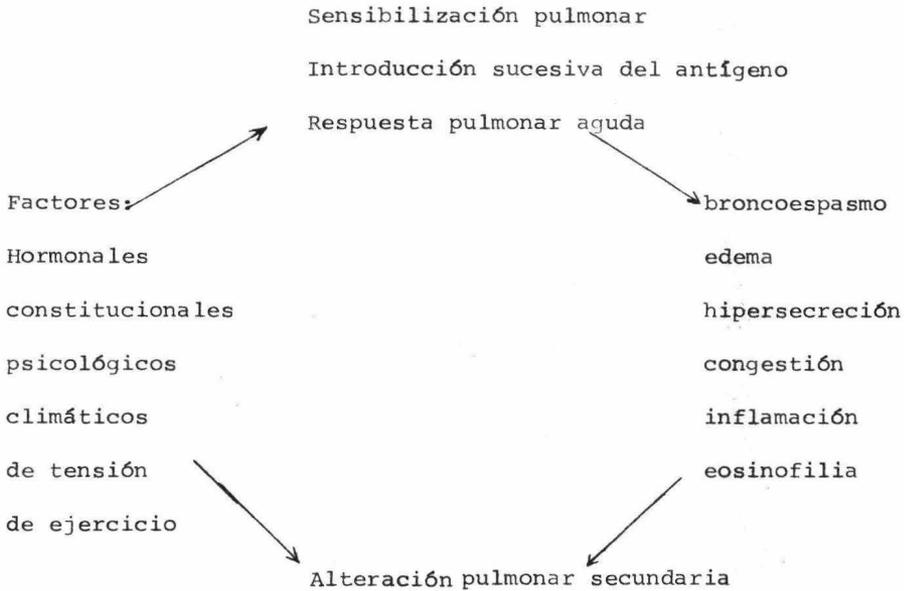
Climático

Terapia climática.

Tensión y ejercicio físico.

---

Etiopatogénesis del asma alérgica de la infancia.- La secuencia sucesiva posterior a la sensibilización pulmonar conduce a la - respuesta pulmonar aguda, influenciada por varios factores que condicionan también la eventual alteración pulmonar secundaria (enfisema). A continuación se muestra un cuadro-resumen:



(enfisema) (Pavesio, Bartalena y Mora, -

1972).

### 3.1.1 EL CROMOGLICATO DISODICO COMO PROFILACTICO.

Este medicamento es un profiláctico y no un agente terapéutico. Un medicamento profiláctico debe tener propiedades bien definidas.

1.- Deberá mostrar especificidad en la respuesta a su órgano 'blanco' en donde tiene acción y desempeñar una relativa inercia -- farmacológica.

2.- Las manifestaciones tóxicas tanto a corto como a largo - plazo deben ser mínimas.

El Cromoglicato disódico tiene su órgano "blanco" en los mastocitos que contienen histamina y serotonina en el tejido bronquial. Estas células se rompen después de la unión antígeno-anticuerpo y - descargan su contenido sobre las fibras de la musculatura lisa bronquial provocando broncoconstricción. El agente que estudiamos evita la ruptura del mastocito. El hecho de que posea una pobre liposolubilidad y no sea bien absorbido oralmente significa que la terapia de inhalación lo dirige a su órgano 'blanco' donde producirá su efecto específico. No tiene actividad farmacológica general además de la mencionada. Concuerda con el segundo punto tanto en estudios a - corto como a largo plazo.

(Pavesio, Ballario y Mora, 1972; Cairncross, 1970).

### 3.2 LA FORMA FARMACEUTICA.

#### 3.2.1 EL TURBORAL.

En la forma farmacéutica (aerosol sólido), es un polvo físicamente unido a la lactosa y se libera directamente al árbol bronquial por inhalación a través de un instrumento llamado Turboral, y que es un inhalador de hélice. Durante el proceso de liberación el Cromoglicato disódico en forma de pequeñas partículas, se separa de  
ver p. 82

utilizar los aerosoles presurizados más de lo necesario, sin tomar en cuenta que están tomando una dosis en cada caso. Con el Spinha--ler hay un esfuerzo conciente sobre una nueva dosis, lo cual tiene una ventaja. (Cox, en Pepys and Frankland, 1970).

Según Greaves (1969), el Cromoglicato disódico se conduce como un liberador débil de histamina y es por eso que las preparaciones comerciales incluyen un broncodilatador. Sin embargo, tal hecho fue negado un año más tarde por Cox y cols. (1970).

### 3.3 LA ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO.

#### 3.3.1 LA INHALACION.

El Cromoglicato disódico tiene su principal aplicación en el asma, el cual es un síndrome de etiología variable en el que las características patológicas principales incluyen broncoespasmo, edema mucoso e hipersecreción de lo que resultan manifestaciones clínicas de insuficiencia ventilatoria tales como jadeo, disnea, tos y expectoración mucoide. (Howell, 1972; Orange et al, 1968; Hyde and Swartz, 1971).

En la administración de este fármaco es necesario sobre todo al principio inhalar de 2 a 4 cápsulas cada 24 horas. Dos puntos me recen quedan bien precisados:

1.- El medicamento no tiene valor en una crisis asmática desencadenada. Su acción solamente es preventiva.

2.- Para ser efectivo el producto debe ser inhalado con vi--

gor en dos inspiraciones profundas, 3 o 4 como máximo porque un número mayor traerá ineficiencia ya que el producto no podrá alcanzar los bronquios distales. Esto requiere una buena función respiratoria y no será de utilidad si se administra al iniciarse un período de recaída. (Vialatte, 1971).

### 3.3.2 LA ADMINISTRACION CUANDO HAY OBSTRUCCION DE LAS VIAS AEREAS.

Cuando los pacientes son incapaces de usar el inhalador debido a obstrucción severa de las vías aéreas se les puede dar el Cromoglicato disódico en un nebulizador (Gale, 1972), o alternando con un broncodilatador (Ibid.) (Burgher et al, 1971) o después de un -- tratamiento hormonal (Vialatte, 1971).

### 3.3.3 CAUSAS DE FRACASOS.

Las fallas en la respuesta al Cromoglicato disódico pueden ser por lo siguiente: Bronquitis crónicas en ancianos que pertenecen al asma intrínseca, asma asociada a infección bronquial, rinitis con presencia de pólipos, recaídas o bien dispersión deficiente del medicamento en el tracto respiratorio (Engstrom et al, 1970; Meyer et al, 1971).

### 3.4 LA APLICACION EN EL ASMA

El Cromoglicato disódico es eficaz en el tratamiento del asma extrínseca pero hay menos certeza en el asma intrínseca. El doctor Howell en base a sus estudios ha establecido que existen tres -

tipos de asma: Extrínseco en el joven, intrínseco de la edad media y bronquitis crónica con componente alérgico pequeño. En cada caso hay cuatro componentes que varían su amplitud y que se identifican de la manera siguiente: Uno, que responde exclusivamente al Cromoglicato disódico; otro, con respuesta solamente a esteroides; un --tercero, con respuesta a ambos y un cuarto, insensible igualmente a ambos. Muchos reportes enfatizan que responden mejor los pacientes más jóvenes. El Cromoglicato disódico frecuentemente causa reduc---ción o suspensión de la corticoterapia. (Elgefords et al, 1970; Howell, 1972; Clarke, 1971; Harris, 1968).

Este medicamento generalmente mejora la capacidad vital, el volúmen espiratorio forzado en un segundo, disnea nocturna, opresión del pecho, jadeo, el intercambio gaseoso y disminuye la resistencia aérea.

De entre muchos estudios solamente tomaremos tres reportes de porcentajes de mejoría de los pacientes: 60% según Munro-Ford (1969) 92% según Altounyan (1969), 85% según Montes (1972). Los tres resul<sup>l</sup>tados se refieren a asma alérgico pero también mejora los casos de aspergilosis asmática, algunos casos de asma intrínseca (De Haller y Melliger, 1969), asma inducida por ejercicio (Lecks, 1973), el asma en los niños (Morrison Smith y Devey, 1968) y casos de rinitis (Gel<sup>l</sup>bard and Buderman, 1971).

### 3.5 ESTUDIOS EN NIÑOS.

Los efectos colaterales de los corticosteroides como son "ca

ra de luna", acné, obesidad, hipertensión, fractura ocasional de -- las costillas, detención del crecimiento, etc., son considerables -- en los niños y peligrosos. A diferencia de la corticoterapia, el -- tratamiento con Cromoglicato disódico está exento de efectos colate -- rales serios. Cuando la administración de este nuevo fármaco supri -- me la necesidad de esteroides o cuando se administran ambos fárma -- cos y se reduce la dosis de esteroides, se ve que el uso del nuevo -- medicamento es ventajoso (Altounyan, 1969). En los niños, en los -- cuales es importante gozar de completa capacidad para atender sus -- actividades escolares, este medicamento reduce la ausencia escolar -- (Pavesio, Bartalena y Mora, 1972; Goodman, 1972; Glass, 1971).

### 3.6 LA APLICACION EN RINITIS

Pensando que el Cromoglicato disódico tendría efecto local -- en la rinoconjuntivitis estacional alérgica, se administró el conte -- nido de 4 cápsulas (10 mg de principio activo), aplicado el conteni -- do de una cápsula por insuflación en cada narina cuatro veces al -- día.

Se observó que el medicamento aplicado localmente protege -- contra los síntomas nasales de alergia por pólen de abedules. Los -- resultados indican que este medicamento es una valiosa alternativa -- en lugar de los antihistamínicos, corticosteroides, o bien descon -- gestionantes para el control de los síntomas nasales en rinoconjun -- tivitis alérgica. Los buenos resultados han alcanzado hasta un 70 y -- 90%. El tratamiento debe iniciarse antes de la estación del pólen. --

Este agente, sin embargo, no reduce los estornudos, ni el prurito.-  
(Gelbard and Buderman, 1971; Engstrom et al, 1971; Holopinen et al,  
1971; Connel, 1972; Falliers, 1971).

## CAPITULO IV

### PRUEBAS CLINICAS Y EFECTOS SECUNDARIOS

#### 4.1 PRUEBAS CLINICAS.

El objeto de estos estudios es comparar sobre las bases de un cierto diseño -generalmente de doble ciego cruzado- la condición de los pacientes mantenidos en observación durante un período previo al estudio y sometidos a continuación a dos períodos: uno, bajo tratamiento con el nuevo principio activo y, otro, bajo el efecto de un placebo. El orden de tratamiento de cada paciente se distribuye al azar y nadie conoce la finalidad del estudio hasta que termina.

El placebo se ha formulado generalmente con sulfato de sodio para simular el sabor ligeramente desagradable del medicamento (Cox en Pepys and Frankland, 1970; Smith and Devey, 1968).

##### 4.1.1 EVALUACION.

La evaluación comprende generalmente diferentes fases como sigue:

a) Registro diario.- En una tarjeta impresa el paciente previamente instruido registra numéricamente el asma, disnea, jadeo, tos, esputo, etc.

b) Cuestionario.- Al finalizar cada período se efectúa la aplicación de un cuestionario al paciente interrogando por el resultado del tratamiento.

c) Preferencias del paciente: Al terminar el estudio a cada paciente se le pregunta si prefiere continuar o suspender el uso -- del inhalador con el tratamiento del primer período o del segundo.

d) Espirometría.- Al final de cada período se efectúan mediciones de volúmen espiratorio forzado en un segundo, capacidad vi-- tal y otros parámetros que sean necesarios según el criterio del investigador.

e) Requerimiento de otros medicamentos.- Esto se anota en la tarjeta de registro diario principalmente por lo que respecta a --- broncodilatadores y corticosteroides.

f) Evaluación de observadores o asesores independientes.- -- Cuando los registros de cada paciente se completan se remiten en -- forma de gráfica a un médico experimentado en enfermedades del pulmón, el cual no está ligado con el estudio y no conoce la clave del tratamiento. Se le pide que haga una evaluación en base a la evidencia presentada: si el paciente mejora o empeora en cada período o - no hay diferencia. Los resultados de su evaluación se envían a otro médico que conoce la clave del tratamiento de tal manera que él es capaz de registrar los datos sobre un diagrama secuencial que repor-- tan Smith y Devey:

Se preparó un diagrama tomando en cuenta la mejoría en el -- 50% de los casos independientemente del tratamiento específico. Si-- mostraba mejoría en más del 25% durante el período de tratamiento - con principio activo este resultado se consideraba estadísticamente significativo en favor del medicamento. Al registrar los resultados

de cada paciente los dos períodos se tomaron para formar un par. --  
 Los resultados se muestran abajo:

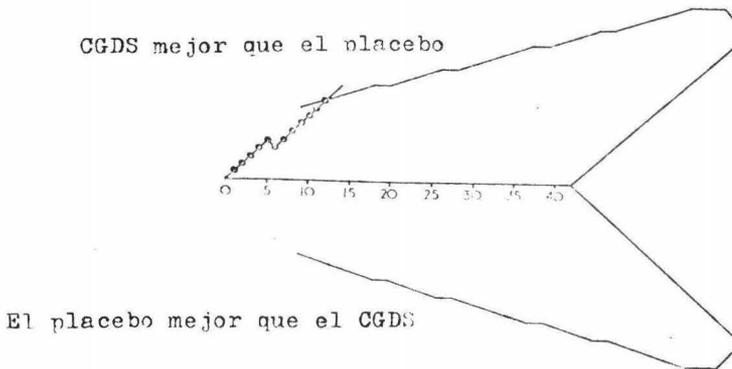


Fig 12 Resultados de un estudio secuencial.

De los casos tratados y que mejoraron con el Cromoglicato di-  
 sódico se alcanzó el número requerido desde el punto de vista esta-  
 dístico. De los 18 casos necesarios 11 mejoraron en el período acti-  
 vo, solamente uno durante el período de placebo y los demás fueron-  
 indiferentes.

Los datos de preferencia, la evaluación del asesor y el or-  
 den de administración de los productos fueron analizados por la ---  
 prueba de chi-cuadrada con la corrección de Yates.

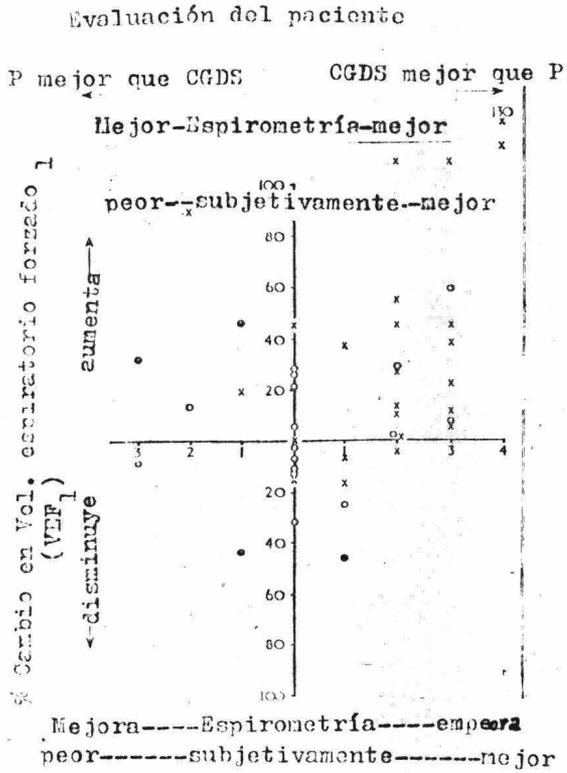
Prueba de t para los datos apareados.- Esta prueba estadísti-  
 ca se aplicó para buscar diferencias significativas entre los valo-  
 res espirométricos.

En la figura siguiente se muestran gráficamente la correlación entre la opinión del asesor y la opinión del paciente, y el porcentaje de cambio en volúmen espiratorio forzado.

Correlación entre la opinión del asesor y del paciente, y de cambio en VEF<sub>1</sub>

- Opinión del asesor (doble ciego)
- o no hubo diferencia
  - x CGDS mejor que P (P-Placebo)
  - P mejor que CGDS

Fig 13



4.2 PARAMETROS.

Capacidad vital forzada y Volumen espiratorio forzado del -- primer segundo (VEF<sub>1</sub>).- Ambos parámetros se ven mejorados en un -- grado notable -según Lane (1969)- en más de 70 y 75%, respectivamente. Sin embargo, hay casos en que el VEF<sub>1</sub> no mejora pero sí otros - parámetros, como se verá posteriormente. (Ward et al, 1972; Holgrem et al, 1972; Lane, 1969).

Resistencia de las vías aéreas.- Diversos métodos se han utilizado para la determinación de este dato pero se ha señalado que - varía en un mismo paciente con el tiempo, esto dificulta el manejo de estos datos. Engstrom et al (1970) han reportado que el Cromogli cato disminuye este problema.

Tensión arterial de oxígeno y Capacidad funcional residual.- Puesto que el medicamento que estudiamos evita el espasmo de la musculatura lisa bronquial, se ha establecido la posibilidad de que en el asma bronquial la relajación del espasmo bronquial periférico resulte en una mejor oxigenación y pueda ser una forma de recuperación del estado de obstrucción severa. Tal cambio no necesariamente debe reflejarse en una elevación significativa en el VEF<sub>1</sub>. También se ha señalado que en el asma bronquial una caída en la Capacidad funcional residual puede estar asociada con una mejoría clínica a pesar - de un cambio pequeño en el VEF<sub>1</sub>.

A continuación se muestran gráficas.

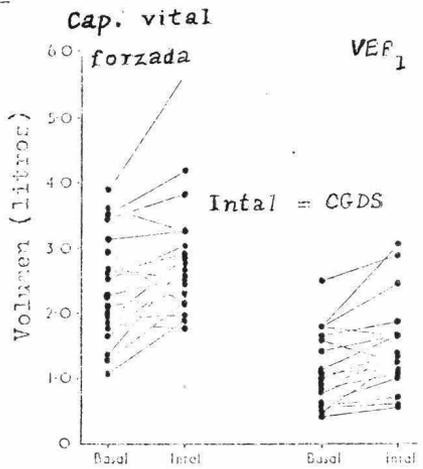


Fig 14

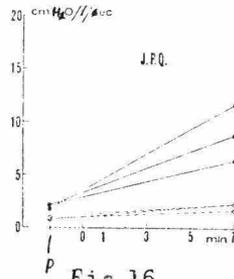


Fig 16

En el eje vertical tenemos la resistencia de las vías aéreas. P es el momento de la provocación con el antígeno. En el eje horizontal se halla el tiempo después de la provocación.

— Sin Cromoglicato  
 --- Con Cromoglicato.

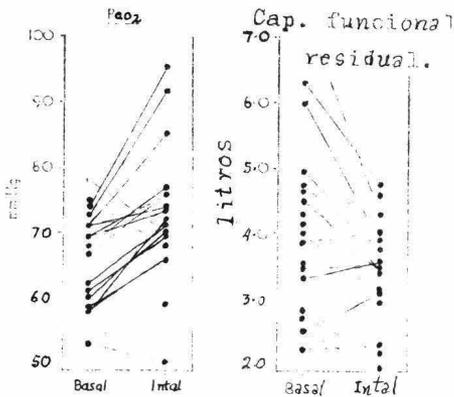


Fig 15

#### 4.3 EFFECTOS SECUNDARIOS.

Generalmente, sólo se presentó ronquera y resequedad por el polvo. Algunos presentaron dolor en la garganta, todos estos síntomas desaparecieron poco después de iniciar el tratamiento. (Smith and Devey, 1968). Algunos pacientes desarrollaron pseudorreumatismo cuando la dosis de esteroides se suspendió o se redujo a menos de 2.5 mg/día (por la administración del nuevo fármaco) (Pepys, 1969). No influye en la motilidad ciliar, ni en el flujo mucoso en las vías pulmonares, no interfiere con el sistema adenil ciclasa (Hermance y cols. 1973). No atravieza la placenta, ni la barrera hematoencefálica (Ibid.) (Cox y cols. 1970).

De acuerdo a los experimentos animales no es teratógeno y en el hombre, varias madres tomaban Cromoglicato disódico durante el embarazo y por lo menos se conocen 5 niños (Altounyan, citado por Cox, 1968).

Los efectos colaterales no siempre son iguales, por ejemplo, algunos pacientes experimentaron somnolencia durante los primeros días de la medicación (Flores, 1971).

En el hombre la administración intravenosa causa sensación de calor y aumento temporal del pulso, pero estos efectos no se observaron cuando se inhalaron 100 mg del compuesto.

No influye en la eliminación pulmonar de bacterias, ni en la tensiactividad pulmonar. No es carcinógeno en hamster, ni en ratón, sin embargo, cuando se administra con isoproterenol a determinadas dosis aumenta la incidencia y severidad de las anomalías feta--

les en la última especie. (Cox y cols. 1970).

En el hombre no tiene efecto sobre el sistema nervioso central, sistema nervioso voluntario, aparato digestivo, sistema endocrino, aparato urinario. No se ha observado cambio en la concentración de reagentes séricos al estar tomando Cromoglicato disódico - - (Holgrem y cols. 1972; Morton y cols. 1973). No causa pneumoconiosis, ni destrucción cilíar como ocurre en los casos de bronquitis crónica de fumadores (McMillan, 1969; Blackboro, 1969). No afecta el proceso de desensibilización específica, no inhibe las reacciones cutáneas (Kutsoukos, 1973; Gaudibert, 1973).

No muestra interacción o acentuación de la toxicidad en los medicamentos usados corrientemente en la terapia del asma isoproterenol y teofilina (Broncodilatadores), efedrina (vasoconstrictor), tripolidina y mepiramina (antihistamínicos), prednisolona (corticosteroides) o barbituratos (hipnóticos). No hay reportes de buena fuente o consistentes sobre la toxicidad o complicaciones colaterales en el hombre (Mascia, 1973; Cox y cols. 1970; Gregg and Batten, 1969; Gregg, 1968; Lobel y cols, 1972).

No se hallaron efectos colaterales al estudiarse hemoglobina, cuenta diferencial leucocitaria, fosfatasa alcalina, alanina, aminotransferasa sérica, aspartatoaminotransferasa sérica, sacarosa y proteínas en orina (Smith and Devey, 1968).

Mencionaremos además, algunos estudios en animales: En ratas y ratones la mayor dosis oral que fue posible administrar fue de 8,000 mg/kg y no ocurrió muerte. No hubo cambios en cultivos de fibroblastos de embrión de pollo y células epiteliales humanas a 3 y 2 días, respectivamente. No hubo cambios a 1,000 microgramos/ml.



o menos. (Cox y cols. 1970).

En el riñón de rata la lesión principal es una degeneración-tubular empezando en el túbulo contorneado proximal. A dosis letales se observan amplias zonas de necrosis y la muerte parece deberse a falla renal aguda. Hay evidencia de que tales causas son reversibles (Cox y cols. 1970).

Estudios inmunológicos sobre los mecanismos de defensa. - - -  
Inactivo contra bacterias arriba de 200 microgramos/ml por ejemplo: *S. aureus*, *Strep. faecalis*, *E. coli*, *Pseudomonas pyocyanea*, *Salmonella typhimurium*. Inactivo también contra hongos como: *C. albicans*, *A. fumigatus*, *E. floccosum*, *M. audouini*. Idem contra protozoarios: - *T. vaginalis*, *E. histolytica*. Se probó también en un helminto: *S. mansoni*,

No modifica la actividad bacteriostática o bactericida arriba de 100 microgramos/ml de bencilpenicilina, ampicilina, cloxacilina, estreptomycin, frameticina, tetraciclina, clorafenicol, polimixina, nistatina. Tampoco afecta sus niveles en suero. Carece de --- efecto sobre *S. typhi*, *Cl. welchii* o *M. tuberculosis* o su área de - induración, tampoco sobre *Pneumococcus* o sobre el desarrollo de inmunidad por vacuna. No interfiere con la neutralización de la toxina de Schick de la difteria por la antitoxina, no influye sobre el virus de la influenza, vaccinia, herpes, poliomiелitis o en el desarrollo de anticuerpos a fagos, no modifica la movilidad de macrófagos estimulada por antígeno. (Cox y cols. 1970).

## CAPITULO V

### EL CGDS COMPARADO CON OTROS MEDICAMENTOS

#### 5.1 ESTEROIDES Y CGDS

Al tratar de igualar las dos formas de terapia (corticosteroides y Cromoglicato disódico (CGDS)) se ha visto que es imposible pues las relaciones que existen entre tales medicamentos quedan como sigue:

1.- Los efectos farmacológicos de los dos medicamentos son fundamentalmente diferentes, mientras que el Cromoglicato inhibe la respuesta asmática al antígeno inhalado, los corticosteroides son completamente ineficaces en este aspecto.

2.- Los corticosteroides tienen potente actividad antiinflamatoria mientras que el Cromoglicato ninguna.

3.- Los efectos terapéuticos del Cromoglicato y los corticosteroides no son completamente intercambiables. Por ejemplo: En pacientes que mantenían dosis de corticosteroides y se quiso cambiar a dosis bajas combinadas de corticosteroides y Cromoglicato, no obtuvieron las mismas respuestas. Sin embargo, hay casos en que el nuevo agente terapéutico causa la completa suspensión de los esteroides principalmente en los jóvenes.

De acuerdo con las observaciones sobre el Cromoglicato y corticosteroides, parece ser que por lo menos pueden coexistir dos procesos en el asma: uno que responde al Cromoglicato y el otro que responde a los esteroides. Las observaciones de que en algunos sujetos el Cromoglicato disódico puede parcial o completamente re-

las de lactosa (excipiente) que son grandes, de tal manera que el medicamento penetra al árbol bronquial y la lactosa cae sobre la faringe (Goodman, 1972). Las partículas de lactosa contribuyen al arrastre del principio activo en la corriente aérea (Vialatte, 1971) Solamente de 1 a 2 mg de medicamento alcanzan la región alveolar. (Ibid).

Los problemas del inhalador (Spinhaler, nombre con que se conoce en Inglaterra): La tarea de conseguir un aerosol adecuado con un compuesto higroscópico como el Cromoglicato disódico a dosis de 20 mg es muy difícil. Además, en el instrumento de inhalación el tamaño de la partícula (6 micras) tiene un efecto limitante para las propiedades de flujo del medicamento y por lo tanto la facilidad de su descarga de la cápsula. La solución de muchos de estos problemas ha involucrado la experiencia de ingenieros mecánicos, físicos y estudiosos de la aerodinámica, cuyas habilidades no se emplean frecuentemente en la industria farmacéutica de investigación.

1.- Con una dosis de 20 mg. de polvo es difícil hacer una formulación usando los instrumentos convencionales. La mayoría de tales instrumentos usan broncodilatadores tales como el isoproterenol el cual es activo al nivel de 0.1 y 0.5 mg de dosis.

2.- El Spinhaler tiene ciertas ventajas sobre los aerosoles presurizados porque hay una coordinación automática de la liberación del medicamento con la fase inspiratoria del paciente.

3.- Al desarrollarse el Spinhaler no se consideró el problema de la sobredosificación, parece ser que los pacientes tienden a

emplazar a los corticosteroides o viceversa sugiere que estos dos procesos se traslapan en un grado variable. La diferencia entre estos dos procesos puede estar en los mecanismos inmunológicos que intervienen o en su localización anatómica (Altounyan y cols. 1969; Arner y cols, 1971; Howell, 1972).

Puesto que cuando la dosis de esteroides en el paciente es importante, se tiene la tendencia a disminuirla en presencia de Cromoglicato, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1.- Nunca suspender la terapia del Cromoglicato disódico --- aunque sea temporalmente sin restaurar la dosis de esteroides a su nivel original.

2.- La reducción de esteroides será gradual y bajo control espirométrico.

3.- Desde un 25% a un 63% o aún la total reducción de la dosis de esteroides puede ser conseguida.

Cuando se administra una dosis alta de corticosteroides durante mucho tiempo se produce una depresión considerable de la función adrenocortical. Esta es una de las razones de la dificultad de privar a los pacientes de los esteroides. Una dosis media de 5 mg. por dos años o más suprime invariablemente la función adrenocortical de los niños. Por lo tanto, en vista de la aparente severidad de la enfermedad en los niños y de la probable depresión en la mayoría, se redujo la dosis de esteroides en el 41% en los sujetos que participaron en el estudio de Engstrom- en los primeros 6 meses y se suspendió completamente en el 25% dentro de los 18 meses.

Esto pareció ser lo más favorable (Engstrom y cols. 1971; Read y cols, 1969).

Grant (1968) ha dicho lo siguiente con respecto al Cromoglicato disódico: Es un ejemplo común que el volumen espiratorio forzado en un segundo se eleve de 0.6 a 2.0 litros después del tratamiento con corticosteroides, esto es un incremento de más del 200% lo cual no ha sido alcanzado ni aún cercanamente por el Cromoglicato.

En algunos pacientes asmáticos, Reisman (citado por Hyd, --- 1971) ha demostrado que cuando mejoran con adrenérgicos nebulizados padecen un tipo diferente de asma, esto puede deberse a la --- ausencia de irritación directa de las membranas mucosas por el --- spray o por un factor tóxico en los gases fluoroalcanos utilizados como propelentes.

## 5.2 ISOPROTERENOL Y CGDS.

Al graficar la cantidad total de medicamento consumido por cada paciente se observó una reducción significativa del uso de inhalador de isoproterenol principalmente durante el período activo- (con Cromoglicato disódico) en un estudio.

De una investigación se obtuvieron los resultados siguientes:

El 71% mejoró después de tomar Cromoglicato e isoproterenol, el 76% sufrió recaída después de tomar lactosa e isoproterenol.

Todos los síntomas se hicieron más severos con Cromoglicato disódico solo que con Cromoglicato e isoproterenol juntos. La inci

dencia del efecto irritante después de la inhalación fué mayor con Cromoglicato disódico solo que con Cromoglicato e isoproterenol. - (Eastham, 1968; Silverman y cols, 1972; Glazer y cols, 1971; Kidner y cols, 1968).

### 5.3 METAPROTERENOL Y CGDS.

El volúmen forzado espiratorio en un segundo se incrementó tanto con Cromoglicato disódico como con metaproterenol. No hubo influencia entre prednisona y Cromoglicato. El volúmen forzado espiratorio en un segundo mejoró de acuerdo con lo siguiente:

En 45% más de su valor medio después de metaproterenol solo, de más del 37% después de Cromoglicato solo y, de más del 20% después de Cromoglicato disódico después de metaproterenol.

De lo anterior se concluye que el Cromoglicato disódico mejora por lo menos el 20% de la respuesta a la dosis adecuada de isoproterenol, orciprenalina o metaproterenol (Cebbie y cols, 1972).

Resumiendo las interacciones entre los simpatomiméticos y Cromoglicato disódico podemos decir que en los asmáticos que presentan resistencia de las vías aéreas al hacer ejercicio intenso por varios minutos, tal síntoma se ve inhibido por los simpatomiméticos pero generalmente no por atropina o cortisona (Clarke, 1971). Se sabe que los antihistamínicos son ineficaces en la broncoconstricción producida por ejercicio, aunque no se excluye la liberación local de histamina. En este punto se piensa que el Cromoglicato interfiere con la liberación local de histamina durante el ejercicio resultando hiperemia y un ligero efecto traumático de venti-

lación incrementada (Ward y cols, 1967). El nuevo agente terapéutico que estudiamos aunque previene el ataque asmático no lo invierte como en el caso de adrenalina, isoproterenol o aminofilina -- (Anand y cols. 1972). Pero los simpatomiméticos o los esteroides -- pueden reducirse o suspenderse (Hyde y cols, 1970).

Se ha visto que los pacientes con función adrenocortical -- anormal respondieron mal cuando se les privó de los corticosteroides y en cambio se les dió Cromoglicato. La recuperación de la función adrenocortical por inyección de ACTH hizo más susceptible el asma a la terapia por Cromoglicato disódico. Se ha pensado que este medicamento puede actuar como un antagonista alfa-adrenorreceptor (Cox y cols, 1970).

#### 5.4 BLOQUEADORES ALFA ADRENERGICOS Y CGDS.

Se ha observado que aplicando histamina por infusión intravenosa lentamente, hay una marcada caída de la capacidad vital y del volumen espiratorio forzado en un segundo que solamente se restituyen a los niveles normales 40 minutos después. El tratamiento con fentolamina y fenoxibenzamina (bloqueadores de los receptores alfa) inhibe la reacción de la histamina. El Cromoglicato también inhibe la reacción de la histamina más marcadamente de los 15 a los 30 minutos.

El efecto de la histamina sobre el músculo bronquial liso -- puede ser producido por la acción directa de la histamina sobre el músculo o por una acción refleja retardada. En casos de bronquitis-

crónica no se pudo demostrar caída de la capacidad ventilatoria -- por histamina (Kerr y cols, 1970). A continuación se muestran gráficas.

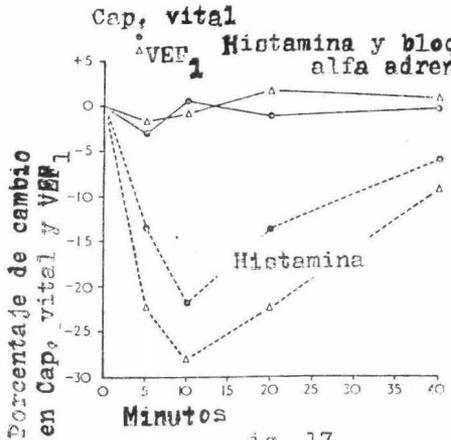


Fig. 17

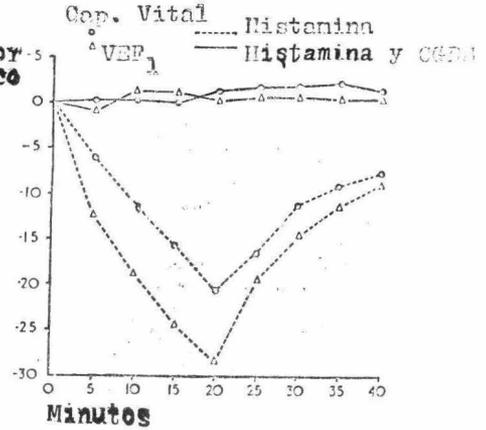


Fig. 18

### 5.5 HETRAZAN Y CGDS.

Tanto el Hetrazan (o dietilcarbamazina) como el Cromoglicato disódico por ser inhibidores de dos mediadores de la reacción -anafiláctica y posiblemente también mediadores del asma, han sido estudiados con particular atención. Se ha visto que el pulmón humano es exquisitamente sensible a la sustancia de reacción lenta A y que el Hetrazán -su inhibidor específico- ha provocado francas mejorías en pacientes con asma severa sin eosinofilia tropical según Mallén (Citado por Orange y cols, 1968).

Las características de solubilidad de la sustancia de reacción lenta A sugieren que es un lípido ácido, no se ha precisado

su estructura química.

Ambos agentes no interfieren en la reacción antígeno anti-- cuerpo y parecen actuar en algún paso posterior que lleva a la formación o liberación del mediador (Orange y cols, 1968).

#### 5.6 OTROS MEDICAMENTOS.

El Cromoglicato disódico ha tenido una aplicación particular el ser estudiado con respecto a la reacción anafiláctica pasiva cutánea, pues ha permitido conocer otros medicamentos que inhiben también esta reacción. En seguida se enlistan los nombres de los compuestos y las dosis que en la rata inhiben el 50% de la - - reacción.

Cromoglicato disódico	0.6 mg/Kg	Guanetidina	0.7
Prometazina	0.2	Imipramina	1.0
Sulfato de polimixina B	0.2	Fentolamina	1.2
Amitriptilina	0.5	BOL 148	1.8
Tiramina	0.6	Clorohidrotiazida	3.8
Ciproheptadina	0.6	Ac. flufenámico	6.3
Fenoxibenzamina	0.6		

También se ha encontrado que el ácido AH7725 inhibe la anafilaxis (Fullarton y cols, 1973).

## CAPITULO VI

### CONCLUSIONES

- 1.- El Cromoglicato disódico debe manejarse en una atmósfera de humedad restringida ya que esta sustancia tiene una particular afinidad por el agua, con lo cual, se modifica el tamaño de los cristales y dificulta la formulación de la dosis en el inhalador.
- 2.- Este medicamento actúa sobre la membrana celular de los mastocitos evitando su ruptura por agentes diversos, principalmente de naturaleza antigénica.
- 3.- Parece ser que actúa evitando algún paso de una reacción enzimática -activada por la reacción antígeno-anticuerpo- que llevaría finalmente a la liberación de mediadores bioquímicos de la anafilaxis pasiva cutánea y de la broncoconstricción en pulmón humano o de rata.
- 4.- Tanto el Cromoglicato disódico como el Hetrazán por ser inhibidores específicos de dos mediadores de la anafilaxis pasiva cutánea -histamina y sustancia de reacción lenta A- han sido utilizados en el asma.
- 5.- Puesto que este medicamento solamente tiene actividad local se administra exclusivamente por vía inhalatoria ya sea con o sin broncodilatador.
- 6.- Es de gran utilidad en asma estrínseca y en rinitis estacional alérgica e incluso en el asma inducido por ejercicio.

- 7.- Es más eficaz en los pacientes más jóvenes y con función adrenocortical normal.
- 8.- No tiene efectos colaterales serios a excepción de una irritación ligera de la garganta al iniciar el tratamiento.
- 9.- Para la evaluación de este medicamento se han utilizado generalmente el volúmen espiratorio forzado del primer segundo y la capacidad vital, pero también se han tomado en consideración las respuestas subjetivas. Los métodos estadísticos son los comúnmente empleados pero algunos investigadores han utilizado los métodos no paramétricos (Kennedy, 1969; Smith y cols, 1970; Lumburg, 1971).
- 10.- Los síntomas que se ven mejorados son volumen espiratorio forzado del primer segundo, flujo máximo espiratorio, resistencia aérea, ventilación pulmonar e intercambio gaseoso.
- 11.- El Cromoglicato no iguala la calidad terapéutica de los esteroides pero tiene la ventaja de brindar seguridad para la medicación que se esté aplicando, tanto de esteroides como de broncodilatadores.
- 12.- El animal que parece llenar mejor los requisitos de modelo farmacológico para el hombre es la rata.

CAPITULO VII

BIBLIOGRAFIA

- Albee F, Claude 'Annual Review of Allergy 1972'. Medical Examination Publishing Co, Inc. (1972).
- Altounyan, R. E. et al, "Treatment of Asthma with Disodium Cromoglycate" Respiration 26: 131-40, 1969.
- Altounyan, R. E. et al "Clinical Tests of the action of Disodium-Cromoglycate in Asthma" Alergia 20: 81-7, 1972.
- Anand, S. C. et al "Protective effect of Cromolyn Sodium on Bronchial challenge tests in pollen asthma" Annals of Allergy-30:64-6, 1972.
- Ankier, S. I. "Disodium Cromoglycate and inhibition of passive cutaneous anaphylaxis" International Archives of Allergy and Applied Immunology 41: 163-5, 1971.
- Arnor, B. et al "Steroid-sparing effect of Disodium Cromoglycate - in chronic bronchial asthma. A long term study in 52 patients" Acta allergol. 26: 383-99, 1971.
- Assem E. S. K. et al "Inhibition of allergic reaction in man and other species by Cromoglycate" Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 38 (1), 68-77, 1970.
- Bartalena, R. et al "Considerazioni cliniche sull'impiego del Lomudal nel trattamento dell'asma bronchiale infantile" Minerva Pediatrica 24: 2089-90, 1972.
- Bedford, S. et al "Treatment of asthmatic children for six months-

- with Disodium Cromoglycate: Progress report from a long -- term study" *Clinical Pediatr.* 9: 719-22, 1970.
- Berstein, I. L. et al. "A controlled study of Cromolyn Sodium - - sponsored by the Drug Committee of the American Academy of Allergy". *J. Allergy Clin. Immunol.* 50:235-45, 1972.
- Blackboro, H. J. "Steroid sparing effect of Disodium Cromoglycate in chronic asthma" *Med. J. Aust.* 1: 885, 1969.
- Booi-Nord, H. et al. "Protection tests on bronchial allergen challenge with Cromoglycate and Thiazinium" *J. Allergy* 46 (1), 1-11, 1970.
- Burgher, L. W. et al, "A perspective on the role of Cromolyn Sodium as an antiasthmatic agent" *Chest* 60: 210-3, 1971.
- Burgi, H. "Behandlung von asthma bronchiale und chronischer asthmoider bronchitis mit Dinatrium Cromoglicicum" *Respiration* 26:322, 1969.
- Cairns, H. et al, "Synthesis and Structure-activity relations of Disodium Cromoglycate and some related compounds" *J. Med.-Chem.* 15 (6), 583-9, 1972.
- Cairncross, K. "The pharmacology and toxicology of Disodium Cromoglycate" *Med. J. Aust.* 1 (2): 84, 1970.
- Campbell, A. H. et al, "A trial of Disodium Cromoglycate in older-asthmatics" *Med. J. Austr.* 2: 535-7, 1969.
- Capel, L. H. and Mc Kelvi C. "Disodium Cromoglycate in hay fever", *Lancet* 1:575-6, Mar 20, 1971.

- Chai, H. et al, "Disodium Cromoglycate in bronchial asthma", Ann. - Intern. Med. 71:1212-3, 1969.
- Champion, R. H. "Disodium Cromoglycate in allergic rhinitis" Lancet 1:187, Jan 23, 1971.
- Chan-Yeung, M. et al. "Double-blind trial of Disodium Cromoglycate- (Intal) in the treatment of bronchial asthma", Can. Med. Ass. J. 105: 827-31, 1971.
- Chen, J. et al. "Disodium Cromoglycate a new compound for the prevention of exacerbations of asthma", J. Allergy 43: 89, 1969.
- Charpin, J. et al. "Disodium Cromoglycate (DSCG) études fonctionnelles respiratoires", Presse Med. 79: 221-3, 1971.
- Church, M. K. et al. "Inhibition by dexamethasone and Disodium Cromoglycate of anaphylactic bronchoconstriction in the rat" -- Brit. J. Pharmacol. 46(1), 56-65, 1972.
- Clarke, P. S. "Effect of Disodium Cromoglycate on exacerbations of asthma produced by hyperventilation" Br. Med. J. 1: 317-9, - 1971.
- Cox, J. S. C. et al. "Solid state chemistry of Cromolyn Sodium" J.- Pharm. Sci. 60(10), 1458-65, 1971.
- Cox, J. S. G. "Disodium Cromoglycate (FPL 670) ("Intal"). A specific inhibitor of reaginic antibody-antigen mechanism" Nature 216 (5122), 1328-9, 1967.
- Cox, J. S. G. et al. "Disodium Cromoglycate (Intal)", Advances in - Drug Research 5:115, 1970.

- Cox, J. S. G., Bell J. H., Hartley P. S. "Administration of Disodium Cromoglycate" Br. Med. J. 2(5567):634, 1969.
- Cox, J. S. G. "Disodium Cromoglycate in asthma." Br. Med. J. 3 - - (5663):177, 1969.
- Connell, J. T. "Quantitative intranasal pollen challenge: Efficacy of Disodium Cromoglycate", The J. Allergy and Clin. Immunol. 49(2):129, 1972.
- Crawford, L. V. "Experiences with Cromolyn Sodium for asthma in - - children", Clinical Pediatrics 12:519, 1973.
- Davies, S. E. "Effect of Disodium Cromoglycate on exercise induced-asthma" Br. Med. J. 3:593-4, 1968.
- Dickson, W. "A one year's open trial of Intal compound in 24 children with severe asthma" in "Disodium Cromoglycate in allergic airways disease", by J. Pepys and A. W. Frankland. Butterworths, London, p. 105, 1970.
- Desmeules, M. et al. "Action du Chromoglycate Disodique sur l'augmentation des résistances des voies aériennes provoqués par les allergenes chez les asthmatiques" Journal Francais de Médecine et Chirurgie Thoraciques, 25:715-20, 1971.
- Dieckx, J. P. et al. "Resultats observes au cours du traitement de diverses Bronchopathies spastiques par le Chromoglycate Disodique". Bruxelles Medical 52(2):134-41, Fevr. 1972.
- Eastham, R. D. "Disodium Cromoglycate in bronchial asthma", Lancet-2:169, Jul 20, 1968.

- Elgefords, B. et al. "Disodium Cromoglycate (Intal, Lomudal) in intrinsec asthma". Acta Allergol. 25: 374-81, 1970.
- Engstrom, I. "Inhibition of bronchial reaction induced by allergen-inhalation in children". Respiration (Supp) 26:357, 1970.
- Engstrom, I. et al. "The effect of Disodium Cromoglycate on allergen challenge in children with bronchial asthma". Acta Allergol. 25: 352-91, 1970.
- Engstrom, I. et al. "The corticosteroid sparing effect of Disodium-Cromoglycate in children and adolescents with bronchial asthma". Acta Allergol. 26: 90-100, 1971.
- Engstrom, I. et al. "Disodium Cromoglycate in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in children". Annals of Allergy 29:10, 1971.
- Engstrom, I. "The effect of Disodium Cromoglycate on nasal provocation tests in children with seasonal allergic rhinitis". Acta Allergol. 26:101, 1971.
- Falliers, C. J. "Cromolyn Sodium (Disodium Cromoglycate)". J. Allergy Clin. Immunol. 47:298-305, 1971.
- Flores S., G. "Chromoglycate Disodium and bronchial asthma". Alergia 19: 55-60, 1971.
- Ford, R. M. "Intal in the treatment of asthma". Med. J. Aust. 1:706, 1969.
- Ford, R. M. "Asthma: Disodium Cromoglycate". Med. J. Aust. 1:1229, 1970.

- Fox, Z. R. et al. "Response to Disodium Cromoglycate in children -- with Chronic asthma". *Can. Med. Assoc. J.* 106: 975-9, 1972.
- Fullarton, J. et al. "Inhibition of cellular anaphylaxis". *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 45 (1-2): 84-6, 1973. (Tomado de Chemical Abstracts 79,(19), 1973 Abstr. 111, 625).
- Gaddie, J. et al. "The effect of Disodium Cromoglycate on pulmonary function in asthma". *Br. J. Dis. Chest* 66: 254-60, 1972.
- Gale, A. E. "Disodium Cromoglycate (Intal)". *Med. J. Aust.* 1:140, - 1972.
- Gartman, J. "Wirkung von DSCG und bronchoskopiebefund". *Respiration* 27(Supp): 349, 1970.
- Gale, A. E. "Disodium Cromoglycate in allergic respiratory disease", *Br. Med. J.* 3: 353, 1972.
- Gaudibert, R. "Cromoglycate de sodium et tests cutanés". *Sem. Hop.-Ther.* 49(3): 209, 1973.
- Glass, R. D. "Experience with Disodium Cromoglycate in the treatment of asthmatic children". *Med. J. Aust.* 1:1382-7, 1971.
- Glazer, I. et al. "Double blind single crossover clinical evaluation of Disodium Cromoglycate in bronchial asthma" *Int. Arch. - - Allergy Appl. Immunol.* 41:161-2, 1971.
- Gebbie, T. et al. "Multicentre, short-term therapeutic trial of Disodium Cromoglycate, with and without prednisone in adults - with asthma". *Br. Med. J.* 4:576-80, 1972.
- Gelbard, C. and Buderman I. "Steroid-sparing effect of Disodium Cromoglycate (Lomudal) DSCG; Cromolyn Sodium) in chronic bron--

- chial asthma. Long term follow-up study." Harefuah 81:124-7, 1971. (Tomado de International Pharmaceutical Abstracts.)
- Godfrey, F. "The physiological assessment of the effect of DSCG in the asthmatic child." Respiration 27(Supp): 353, 1970.
- Gómez, E. A. H. et al. "Cromoglicato disódico: Comunicación preliminar de su ensayo clínico en Cuba". Alergia 21(1):21, 1973.
- Goodman, D. H. et al. "Cromolyn Sodium in the treatment of grass -- pollen asthma". Ann. Allergy 30:258-61, 1972.
- Goose, J. and Blair, A. M. J. N. "Passive cutaneous anaphylaxis in the rat, induced with specific inhibition with Disodium Cromoglycate." Immunology 16(6):749-60, 1969.
- Grant, I. B. W. "Disodium Cromoglycate". Lancet 2:673, 1967.
- Grant, I. W. "Disodium Cromoglycate in bronchial asthma". Lancet -- 2:282, 1968.
- Greaves, M. W. "Effect of Disodium Cromoglycate and other inhibitors on in vitro anaphylactic histamine release from guinea pig - basophil leukocytes." Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 36:- 497, 1969.
- Gregg, I. "Disodium Cromoglycate in bronchial asthma." Lancet 2: -- 350-1, 10 aug. 1968.
- Haller, R. und Melliger E. "Die wirkung von Dinatrium Cromoglicicum (Lomudal) beim Erwachsenen Asthmatiker." Respiration 27 - -- (Supp): 341, 1970.
- Harris, M. C. "Disodium Cromoglycate in asthma." Practitioner - --- 201:915-8, 1968.

- Harris, M. C. "Disodium Cromoglycate in asthma" Practitioner 203: -  
220-4, 1969.
- Hermance, W. E. et al. "Cromolyn Sodium (Disodium Cromoglycate) in-  
treatment of asthma." N. Y. State J. Med. 73:430-4, 1973.
- Holgrem, A. et al. "The effect of Disodium Cromoglycate on airway -  
conductance and on serum cortisol and serum reagins in asth-  
ma." Acta Allergol. 27:27-40, 1972.
- Holopinen, E. et al. "Effect of Disodium Cromoglycate on seasonal -  
allergic rhinitis." Lancet 1:55, 1971.
- Howell, J. B. "Disodium Cromoglycate: its role in the treatment of-  
asthma." Alergia 20:107-11, 1972.
- Howell, J. B. et al. "A double blind trial of Disodium Cromoglycate  
in the treatment of allergic bronchial asthma." Lancet 2:539-  
42, 1967.
- Howell, J. B. L. and Altounyan R. E. "Disodium Cromoglycate in as--  
thma" Lancet 2:777, 1967.
- Hyd, S. J. and Swarts Ch. "Long term prophylaxis of childhood asthma  
using Cromolyn Sodium." Annals of Allergy 29:483, 1971.
- Hyde, J. S. et al. "Effect of Cromolyn Sodium on childhood asthma."  
Ann. Allergy 28:449-58, 1970.
- Isbister, C. et al. "Disodium Cromoglycate." Med. J. Aust. 2:772, -  
1969.
- Jones, R. et al. "Role of Disodium Cromoglycate (Intal) in treatment  
of childhood asthma." Arch. Dis. Child 45:49-53, 1970.

- Joseph, N. "Disodium Cromoglicate (Intal) in the tratmen of asthma.  
Med. J. Aust. 2:533-4, 1969.
- Kennedy, M. C. "Disodium Cromoglycate in the control of asthma A --  
double-blind trial. Brit. J. Dis. Crest 63:96-106, 1969.
- Kennedy, M. C. "Disodium Cromoglycate in asthma." Brit. Med. J. ---  
2:511, 1969.
- Kerr, J. W. et al. "Effect of alpha-receptor blocking drugs and Di-  
sodium Cromoglycate on histamine hypersensitivity in bron---  
chial asthma." Brit. Med. J. 2:139-41, 1970.
- Kidner, P. H. et al. "Disodium Cromoglycate in the treatment of ---  
bronchial asthma." Lancet 2:655, Sept. 21, 1968. .
- Koda, A. et al. "Effect of Disodium Cromoglycate on the anaphylac--  
tic mediator release from the lungs of some animal species."  
Arerugi, 19(8), 597-604, 1970. (Tomado de Chemical Abstracts)
- Koenig, P. et al. "Exercised-induced asthma as an objetive criterion  
for assessing response to Disodium Cromoglycate." Harefuah -  
81:127-30, 1971. (Tomado de International Pharmaceutical Abs  
tracts.)
- Konietzko, N. et al. "Dinatrium Cromoglicicum beim belastungs-und -  
hyperventilationsinduzierten asthma." Pneumologie 146(3):210-  
5, 1971.
- Koutsoukos, A. G. "Use of Disodium Cromoglycate during the course -  
of specific desensitizing treatment in asthmatic patients."-  
Acta Allergol. 28(1):62, 1973.
- Kusner, E. J. et al. "The inhibition by Disodium Cromoglycate in vi  
tro of anaphylactically induced histamine release from rat -  
peritoneal mast cells." J. Pharmacol. Exp. Ther. 184(1):41-6,  
1973.

- Landrigan, P. A. "Disodium Cromoglycate in the treatment of asthma. Can. Med. Assoc. J. 103:1084-5, 1970.
- Lane, D. J. "Changes in blood gas tensions and functional residual-capacity chronic asthmatics treated with Disodium Cromoglycate." Brit. Med. J. 4:710-12, 1969.
- Lecks, H. I. "Reflections and thoughts on the use of Cromolyn Sodium in the asthmatic child." Clinical Pediatrics (Phila, Pa.) 12:518, 1973.
- Lecomte, J. "Sur quelques propriétés pharmacologiques du Cromoglycate Disodique chez le rat." Acta Allergol. 24(3): 226-31, 1969.
- Linehan, W. D. "A clinical trial of Disodium Cromoglycate in asthma. J. Irish Med. Ass. 63:265-8, 1970.
- Lobel, H. et al. "Pulmonary infiltrates with eosinophilia in an asthmatic patient treated with Disodium Cromoglycate". Lancet-2(7785):1032, 1972.
- López, M. et al. "A double-blind study of Disodium Cromoglycate in bronchial asthma." J. Allergy 41(2):89, 1968.
- Lumburg, M. "Treatment of children in an asthma centre with Disodium Cromoglycate double-blind crossover trial." Acta Allergol. 26:367-82, 1971.
- McMillan, I. S. "Steroid-sparing effect of Disodium Cromoglycate (Intal) in chronic asthma." Med. J. Aust. 1:786, 1969.
- Marcelle, R. "Activité du DSCG sur la bronchomotricité de l'homme in vitro." Respiration 27(Supp): 310-21, 1970.

- Marcia, A. V. "Review and assessment of the efficacy of Cromolyn Sodium, particularly after long term administration." *Clinical Pediatrics* 12:523, 1973.
- Marks, M. B. "Personal observations on Cromolyn Sodium prophylaxis" *Clinical Pediatrics* 12:521, 1973.
- Marshall, R. "Protective effect of Disodium Cromoglycate on rat peritoneal mast cells." *Thorax* 27(1):38-43, 1972.
- Mathison, D. A. et al. "Cromolyn Sodium in treatment of asthma. -- Trials in corticosteroids dependant asthmatics". *J. Am. Med. Assoc.* 216:1454-8, 1971.
- Meyer, A. et al. "Remarques sur les resultats cliniques et fonctionnels de l'utilisation du Cromoglycate Disodique chez les -- asthmatiques." *Journal Francais de Medécine et Chirurgie Thoraciques* 25:817-29, 1971.
- Milne, J. F. et al. "Long-term study of Disodium Cromoglycate in -- treatment of severe extrinsic or intrinsic bronchial asthma in adults. Brompton Hospital Medical Research Council Collaborative trial." *Br. Med. J.* 4:383-8, 1972.
- Montes, J. "El CGDS en el tratamiento del asma bronquial alérgica." *Revista Médica del Hospital General (Méx.)* 35(5)\_323, 1972.
- Moran, F. et al. "Disodium Cromoglycate in the treatmen of allergic bronchial asthma." *Lancet* 2:137-9, 1968.
- Moran, F. et al. "Disodium Cromoglycate in bronchial asthma" *Lancet* 2:351, 1968.

- Morton, A. R. et al. "Protection from exercise-induced asthma by -- pre-exercise Cromolyn Sodium and its relationship to serum - Ig E levels." *Ann. Allergy* 31(6), 265, 1973.
- Moss, G. F. et al. "Distribution and Metabolism of Disodium Cromoglycate in rats." *Toxicol. and Applied Pharmacol.* 17(3), 691-8, 1970.
- Moss, G. F. and Ritchie J. T. "The absorption and clearance of Disodium Cromoglycate from the lung in rat, rabbit and monkey."- *Toxicol. and Applied Pharmacol.* 17(3), 699-707, 1970.
- Muittari, H. et al. "Disodium Cromoglycate in exercised-induced --- asthma." *Br. Med. J.* 4:170, 1969.
- Munro, R. "Disodium Cromoglycate in the treatment of seasonal and - perennial asthma." *Med. J. Aust.* 2:537, 1969.
- Munro-Ford, R. "Treatment of various types of asthma with Disodium-Cromoglycate (Intal): A two year appraisal." *Ann. Allergy* -- 29:8, 1971.
- Orange R. P. and Austen K. P. "Pharmacologic dissociation of immunologic release of histamine and slow-reacting substance of -- anaphylaxis in rats." *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 129(3):836-44, 1968.
- Orr, T. S. C. et al. "Disodium Cromoglycate and inhibitor of mast - cell degranulation and histamine release induced by phospholipase A." *Nature* 223(5202):197-8, 1969.
- Orr, T. S. C. et al. "The effect of Disodium Cromoglycate on the release of histamine and degranulation of rat mast cells indu-

- ced by compound 48/80." *Life Sciences* 10(1):805-12, 1971.
- Pantzer, M. and Burgi, H. "Treatment of bronchial asthma and chronic asthmoid bronchitis with Disodium Cromoglycate." *Schweiz. Med. Wochenschr.* 99:1728-30, 1969. (Tomado de International - Pharmaceutical Abstracts.)
- Patterson, R. et al. "The use of Ig E. mediated responses as a pharmacologic test system. The effect of Disodium Cromoglycate - in respiratory and cutaneous reactions and on the electrocardiograms of Rhesus monkeys." *Int. Arch. Allergy* 41(4):592- - 603, 1971.
- Pavesio, D. Ballario R. and Mora P. "Esperienze cliniche sull'impiego del "Lomudal" nell'asma dell'infanzia." *Minerva Pediatrica* 24:1006-17, 1972.
- Pepys, J. et al. "Inhibitory effects of Disodium Cromoglycate (Disodium salt of 1,3 bis (2-carboxy-4-oxochromen-5-yloxy) propan-2-ol) on allergen- inhalation test." *Lancet* 2(7560), 134- -- 1968.
- Pepys, J. "Disodium Cromoglycate (Intal)." *Prescribers'* 9:54-7, --- 1969. (Tomado de International Pharmaceutical Abstracts).
- Pepys, J. and Frankland A. W. "Disodium Cromoglycate in allergic -- airways disease." Butterworths, London, 1970.
- Plikan, Z. et al. "Protective effect of Disodium Cromoglycate on -- the allergen provocation on the nasal mucosa." *Ann. Allergy-* 28:531, 1970.

- Poppius, H. et al. "Exercise asthma and Disodium Cromoglycate." Br. Med. J. 4:337-9, 1970.
- Prefaut, Ch. et al. "Criteres fonctionnels des effects du Disodium-Cromoglycate." Sem. Hop. Paris 50(1):3319-23, 1972.
- Read, J. Rebuck A. S. "Steroid sparing effect of Disodium Cromoglycate (Intal-Lomudal) in chronic asthma." Med. J. Aust. 1:566-9, 1969.
- Robertson, D. G. et al. "Trial of Disodium Cromoglycate in bronchial asthma." Br. Med. J. 1:552-4, 1969.
- Scherrer, M. and Wyss F. "Response of Asthmatics on three weeks Intal treatment." Respiration 27(Supp):326, 1970.
- Sheard, P. and Blair A. M. J. N. "Disodium Cromoglycate activity in three in vitro models of the immediate hypersensitivity reaction in lung." Int. Arch. Allergy 38:217-24, 1970.
- Shioda, H. et al. "Disodium Cromoglycate (Intal) in the treatment of bronchial asthma in children." Acta Allergol. 25:221-35,-1970.
- Shore, S. C. "A clinical trial of Disodium Cromoglycate (Lomudal) in asthmatic children." S. Afr. Med. J. 45:141-3, 1971.
- Silverman, M. et al. "Long-term of Disodium Cromoglycate and isoprenaline in children with asthma." Br. Med. J. 3:378-81, 1972.
- Sly, R. M. "Effect of Cromolyn Sodium on exercise-induced airway obstruction in asthmatic children." Ann. Allergy 29:362-6, 1971.
- Smith, J. M. and Devey G. F. "Clinical trial of Disodium Cromoglycate in treatment of asthma in children.

- Br. Med. J. 2:340-4, 1968.
- Smith, J. M. "Disodium Cromoglycate in bronchial asthma." Lancet -- 2:46, 1968.
- Smith, J. M. et al. "Disodium Cromoglycate in pollen asthma" Acta - Allergol. 25:365-78, 1970.
- Spitzer, S. A. "Steroid sparing effect of Disodium Cromoglycate --- (Cromolyn Sodium) in chronic asthma." Harefuah 81:130-4, --- 1971. (Tomado de International Pharmaceutical Abstracts.)
- Steward, J. A. "Disodium Cromoglycate (Intal)." Med. J. Aust. 2(24): 1257, 1971.
- Streumer, J. "Treatment of asthma with DSCG in juvenils during and- after hospitalization." Respiration 27(Supp):363, 1970.
- Sudo, M. et al "Inhibiting effect of Disodium Cromoglycate on passive cutaneous anaphylaxis in rats." Arerugi 19 (4):250-9, - - 1970. (Tomado de Chemical Abstracts.)
- Swi, S. et al. "Disodium Cromoglycate (Iomudal) in asthma with emphasis en lung functions test." S. Afr. Med. J. 45:823-7, 1971.
- Tay, C. H., Yeoh T. S. and Greaves M. W. "Spontaneous and evoked -- histamine release from guinea pig in vitro in presence of Disodium Cromoglycate." Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 43 - (3):390-4, 1972.
- Toogood, J. H. et al. "Double-blind study of Disodium Cromoglycate- for prophylaxis of bronchial asthma." Amer. Rev. Resp. Dis.- 104:323-30, 1971. (Tomado de Chemical Abstracts.)

- Van der Schueren, R. et al. "Résultats du traitement au Chromoglycate Disodique dans l'asthma bronchique." Journal Francais de Médecine et Chirurgie Thoraciques 25:721-31, 1971.
- Vialatte, J. "Le Cromoglycate Disodique dans le traitement de l'asthme de l'enfant." Ann. Med. Interne 122:1187-92, 1971.
- Walker, S. R. et al. "Fate of (14-C)-Disodium Cromoglycate in man." Pharmacy and Pharmacol. 24(7):525-31, 1972.
- Ward, F. G. et al. "Disodium Cromoglycate in exercise induced asthma Br. Med. J. 3:176-7, 1967.
- Weinbrein, I. et al. "A double-blind trial of Disodium Cromoglycate in bronchial asthma with assessment by four observers." Br. J. Dis. Chest 63:155-64, 1969.
- Williams, M. H. And Kane, C. "Treatment of bronchial asthma with --- Cromolyn Sodium." J. Am. Med. Assoc. 209:1881-3, 1969.
- Wuthrich, B. "Erfahrungen mit Dinatrium Cromoglicicum (Lomudal) in der Behandlung des asthma bronchiale, insbesondere des Pollenasthmas." Respiration 27(Supp):310, 1970.
- Wyse, D.M. "Use of Disodium Cromoglycate in animal sensitive asthmatics." Can. Med. Assoc. J. 104:615, 1971.
- Zuidema, P. et al. "Untersuchung über Dinatrium Cromoglicicum (Lomudal)." Respiration 27(Supp):358, 1970.

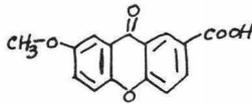
## APENDICE

En esta sección adicionamos extractos de la información que ultimamente se ha conseguido.

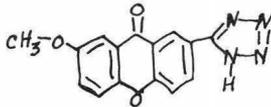
Taylor, W. A. et al. "The anti-anaphylactic actions of Disodium Cromoglycate, Theophylline, Isoprenaline and Prostaglandins." - Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 46:104, 1974. Experimentalmente se observó que hubo inhibición de degranulación de mastocitos inducida por fosfolipasa A en presencia de Cromoglicato disódico, Teofilina, Indometacina, AMP dibutiril cíclico, Aspirina, Propanolol y Fentolamina. También se revelaron como inhibidores Isoprenalina y las prostaglandinas E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> y A<sub>1</sub>. Se observó acción sinérgica entre los siguientes medicamentos: Cromoglicato - Teofilina e Isoprenalina - Prostaglandina E<sub>1</sub>. Hay evidencia de que los medicamentos estimulantes de la adenil ciclase y los inhibidores de la fosfodiesterasa actúan sinérgicamente. Se reporta la posibilidad de que existan Isoenzimas Acido adenílico cíclico fosfodiesterasas: Una del mastocito y más sensible al Cromoglicato que a Teofilina; otra, del músculo liso más sensible a Teofilina pero insensible a Cromoglicato; finalmente, la fosfodiesterasa cardiaca (en el buey) con sensibilidad intermedia a ambos medicamentos.

Assem, E. S. K. "Inhibition of Allergic reactions by Cromoglycate - and by a new series of compounds (AH 6556, AH 7079 and AH --

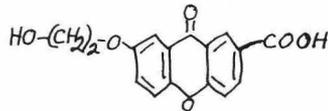
7725)." Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 45:708, 1973. De los tres nuevos compuestos que se reportan el AH 7079 tiene características nuevas con respecto al Cromoglicato y es que reduce los eosinófilos in vivo e inhibe la estimulación de linfocitos en presencia de antígeno. A continuación se anotan las estructuras correspondientes:



AH 6556 (2 carboxi-7-metoxi xanten-9-ona)



AH 7079 (7 metoxi-2(1-H tetrazol 5-il) 9-ona)



AH 7725 (7-(2-hidroxietoxi) 9-oxanten 2-carboxílico)

Taylor, N. A. "The effect of Disodium cromoglycate and PG F 2 alfa on acute cutaneous reactions of the guinea pig and rat." Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 45, (1), 82, 1973. La prostaglandina E<sub>1</sub> se conduce como liberador de aminas y este efecto es inhibido por prostaglandina F 2 alfa. Indometacina, Meclofenamato y Aspirina no inhiben la reacción cutánea provocada por fosfolipasa A pero, sin embargo, potencian el efecto

to inhibidor del Cromoglicato disódico.

Assem E. S. K. and Mc Allen, M. K. "Inhibition of allergic reactions by Cromoglycate and by AH 7079 in patients with allergic airway disease." Int. Arch. Allergy Appl. Immunol 45:697, 1973.- En pruebas nasales la dosis óptima es de 3 mg. para AH7079.

Zack, H. H. and Gilman, S. A. "Disodium Cromoglycate and Human reagin (Ig E) mediated reactions." Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 45(3), 439, 1973. La liberación de histamina de mastocitos de rata aumenta con el Cromoglicato con anticuerpos reagínicos humanos en contraste con que el Cromoglycato disminuye la liberación de histamina de mastocitos de rata sensibilizada con Ig E de rata o Ig Ga de rata.

Jensen, A. O. "Measurement of resistance to air flow in the nose in a trial with Sodium Cromoglycate (BP) solution in allergen-induced nasal stenosis." Clin. Allergy 3: 277, 1973. El medicamento bloquea la respuesta a la provocación por pólen.

Hoyt Block, S. "Nasal congestion as a side effect of Cromolyn Sodium." J. Allergy Clin. Immunol. 53(4):243, 1974. Se sabe que el Cromoglicato produce ocasionalmente erupción maculopapular y urticaria y aumenta el broncoespasmo. Se reporta un efecto colateral de severa congestión nasal.

Easton, J. G. "Effect of Cromolyn Sodium (Disodium Cromoglycate) --- Cromoglycate on the peripheral eosinophilia of asthmatic children." Ann. Allergy 31:134, 1973.

Puesto que el Cromoglicato disódico inhibe la liberación de-

sustancias mediadoras involucradas en la hipersensibilidad de tipo inmediato el autor cree que los resultados de su estudio sugieren que la eosinofilia presente en el enfermo -- atópico esta relacionada con la liberación de sustancias mediadoras.

Kolotkin, B. M. et al. "Duration and specificity of Sodium Cromoglycate on allergen inhalation challenges in asthmatics." - J. Allergy Clin. Imm. 53(5):288, 1974.

La protección que ofrece el Cromoglicato es a los 30 minutos y a las 5 horas de haberlo inhalado pero no a las 24 horas. El mecanismo de acción de Cromoglicato disódico propuesto por Orr y Cox involucrando la desensibilización específica de los mastocitos por inactivación de los anticuerpos sensibilizadores de estas células por medio de una combinación con los primeros antígenos encontrados parece ser una explicación razonable para lo que ha ocurrido en estas pruebas de provocación secuencial con alérgenos.

INDICE DE MATERIAS

Pág.

Capítulos y temas.

<u>I Generalidades</u> .....	3
1.1 Antecedentes históricos.....	3
1.2 El Cromoglicato disódico.....	3
1.2.1 Denominaciones.....	3
1.2.2 Propiedades físicas y químicas de interés farmacéutico.	4
1.3 Estructura química.....	9
1.3.1 Relaciones Estructura-actividad.....	9
1.3.2 Síntesis Química.....	12
1.3.3 Datos de interés analítico.....	14
<u>II Mecanismo de acción del Cromoglicato disódico</u> .....	19
1a. Sección	
2.1 Resumen de Hipótesis.....	19
2.2 Desencadenantes de la ruptura del mastocito y/o de la crisis asmática.....	26
2.2.1 Efecto protector del Cromoglicato disódico.....	27
2.3 Mecanismos alérgicos en el asma bronquial.....	27
2.3.1 La reacción inmunológica.....	33
2a. Sección	
2.4 Absorción.....	36
2.4.1 Depuración.....	37
2.4.2 Distribución y metabolismo.....	40
2.5 El destino del Cromoglicato disódico en el hombre.....	42

## 3a. Sección.

2.6 Los modelos farmacológicos. Importancia de los estudios en animales.....	46
2.6.1 El cuyo.....	47
2.6.2 La rata como modelo farmacológico.....	47
2.6.3 El ratón.....	52
2.6.4 El gato.....	52
2.6.5 El tití.....	53
2.6.7 El pulmón humano aislado.....	54
2.7 Discusión de los modelos farmacológicos.....	57
2.7.1 Cuadro-resumen de los diferentes sistemas inmunológicos y su respuesta al Cromoglicato disódico.....	62
<u>III Aplicaciones terapéuticas</u> .....	64
3.1 Lugar del Cromoglicato disódico en la terapéutica del asma.....	64
3.1.1 El Cromoglicato disódico como profiláctico.....	65
3.2 La forma farmacéutica.....	66
3.2.1 El Turboral.....	66
3.3 La administración del medicamento.....	67
3.3.1 La inhalación.....	67
3.3.2 La administración cuando hay obstrucción de las vías aéreas.....	68
3.3.3 Causas de fracasos.....	68
3.4 La aplicación en el asma.....	68
3.5 Estudios en niños.....	69

3.6 La aplicación en rinitis.....	70
<u>IV Pruebas clínicas y efectos secundarios.....</u>	72
4.1 Pruebas clínicas.....	72
4.1.1 Evaluación.....	72
4.2 Parámetro.....	76
4.3 Efectos secundarios.....	78
<u>V El CGDS comparado con otros medicamentos.....</u>	81
5.1 Esteroides y CGDS.....	81
5.2 Isoproterenol y CGDS.....	84
5.3 Metaproterenol y CGDS.....	85
5.4 Bloqueadores alfa adrenérgicos y CGDS.....	86
5.5 Hetrazán y CGDS.....	87
5.6 Otros medicamentos.....	88
<u>VI Conclusiones.....</u>	89
<u>VII Bibliografía.....</u>	91
<u>Apéndice.....</u>	107
<u>Índice de Materias.....</u>	111