Nedocromil sódico y cromoglicato de sodio en la prevención del asma inducida por ejercicio

Claudio Hoffmeister B.¹; Dumy Casanova Z.²

Sodium nedocromil and sodium cromoglycate in the prevention of exercise induced asthma

The effectiveness of disodium nedocromil and disodium cromoglycate in the prevention of exercise induced bronchoconstriction was compared in 22 asthmatic children aged 6 to 14 years through fall of maximum expiratory flow index after a series of four exercise tests consisting in free running for 6 minutes at an open space. The tests were as follows: basal, after beclomethasone as placebo and after nedocromil and cromoglycate, this two last were done on a double blind basis. The average fall of maximal expiratory flow index was 33% in basal tests, 28.6% under placebo and only 15% after either cromoglycate or nedocromil inhalation, confirming the effectiveness of these last in the prevention of exercise induced bronchoconstriction.

(**Key words:** asthma, exercise induced, nedocromil sodium, cromolyn sodium.)

El cromoglicato disódico tiene una acción bien establecida en el manejo preventivo de los pacientes asmáticos, inhibiendo la reacción inmediata y tardía a la provocación con antígenos, la broncoconstricción inducida por agua destilada nebulizada por ultrasonido¹ y el asma inducido por ejercicio². Se piensa que este medicamento previene la liberación de mediadores de la broncoconstricción por parte de los mastocitos, durante el ejercicio. Es más eficaz que las xantinas, pero algo menos que los agonistas β adrenérgicos inhalados, cuando se le suministra 20 minutos o inmediatamente antes del ejercicio.

El nedocromil sódico es la sal disódica del ácido piranoquinolina dicarboxílico, un nuevo agente antiinflamatorio y antialérgico que inhibe la activación de mediadores liberados por los mastocitos, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, monocitos y plaquetas. Inhibe la liberación de histamina y prostaglandina (PG) D₂ de los mastocitos³ y la broncoconstricción inducida

por antígenos, adenosina, dióxido de sulfuro, agua destilada, aire frío y —en los niños— el asma inducido por ejercicio⁴. Tiene las mismas propiedades que el cromoglicato, pero sería más efectivo en inhibir la liberación de mediadores de los mastocitos de la mucosa en modelos animales y humanos, lo que no ha sido establecido con seguridad⁵.

El estudio que se describe fue realizado con el propósito de comparar el efecto de estos dos medicamentos y un placebo en la prevención del asma inducida por esfuerzo (AIE) en niños.

Material y Método

La experiencia se hizo en 22 niños con asma bronquial leve y moderado que se controlan en el policlínico de enfermedades respiratorias del Servicio de Pediatría del Hospital Dr. Gustavo Fricke, de Viña del Mar, todos con antecedentes de broncoconstricción inducida por ejercicio, registrados por anamnesis, examen físico y pruebas de provocación por carrera libre en espacio abierto (multicancha del Hospital), con índice de caída del flujo espiratorio máximo mayor a 18% después de 6 minutos de carrera. El FEM se midió en condiciones basales y 1, 3, 5, 10, 15 y 30 min después de un ejercicio a cuyo término se debía alcanzar frecuencias cardíacas de 160 o mayores⁶, mediante flujómetros de Whright con distintos rangos de flujo, en consideración a la edad y capacidad de cada niño. Dos días

1. Policlínico de Enfermedades Respiratorias Infantil, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

2. Profesor Titular de Informática y Bioestadística. Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso.

antes del inicio de las pruebas se indicó suspender toda medicación y al ejecutarlas no debían tener signos o síntomas de asma o infección respiratoria aguda. Todas las pruebas se hicieron entre las 9:30 y 13:00, horas entre el 28 de enero y el 11 de agosto de 1994, con promedios de temperatura ambiente de 14,4°C, presión atmosférica 1 014,8 mb y humedad relativa del aire 80,7%. En cada caso se efectuó una prueba basal sin medicamento y, posteriormente, las tres pruebas con medicamentos o placebos. Para estas últimas, en forma aleatoria y bajo doble ciego, cada niño recibió, 20 minutos antes del esfuerzo, dos inhalaciones de nedocromil (2 mg por inhalación) o de cromoglicato (5 mg por inhalación) o placebo previamente agrupados bajo un código. Como placebo se eligió beclometasona (50 mg por inhalación), ya que no tiene efecto sobre el asma inducido por ejercicio⁸. Las inhalaciones se hicieron mediante una cámara de inhalación y fueron suministradas por personal de enfermería entrenado del laboratorio de función pulmonar. Las cuatro pruebas se cumplieron en el plazo de una semana, excepto en tres niños en que el lapso fue mayor (19 días), debido a sus actividades escolares. De todas maneras las tres pruebas con medicamentos se efectuaron en días sucesivos o alternos. Todos los medicamentos y flujómetros fueron comprados en el comercio local y las pruebas fueron aceptadas por los niños y autorizadas por sus padres. Los FEM basales registrados se expresaron en porcentajes del valor teórico⁷ y su aumento, disminución o labilidad, como índices que representaban el porcentaje de cambio con respecto al valor basal. Para comparar las cuatro condiciones del diseño experimental se usó análisis de varianza para datos pareados, en cada tiempo de medición del FEM, ya sea para los valores absolutos, la relación FEM obtenido/FEM basal, o los índices basales de alza, caída o labilidad bronquial, como también para evaluar los siguientes contrastes ortogonales: sin tratamiento ante placebo; tratamiento con cromoglicato ante tratamiento con nedocromil; las respuestas en conjunto sin tratamiento y con placebo ante las obtenidas bajo tratamiento con cromoglicato y nedocromil. Sólo al término del análisis de los datos se abrió el sobre sellado donde estaba el código de los inhaladores.

Resultados

En promedios y márgenes, la edad de los 22 niños (14 varones) que completaron el protocolo era 10,3 (6 a 14) años; su talla 143,4 (118–158) cm, y su peso 41,5 (23 a 58) kg.

El índice basal del FEM varió entre 83 y 126,5%, sin diferir significativamente sus promedios en las cuatro sesiones a que fueron sometidos los niños (tabla). Los otros tres índices variaron significativamente, siendo el de caída el que presenta mayores diferencias entre los valores obtenidos sin tratamiento o con placebo, ante los registrados con cualquiera de los otros dos medicamentos ($p < 0,01$), para los cuales no se observaron diferencias significativas en las

respuestas a ambos en lo que respecta a índices de alza, caída y labilidad del FEM. El comportamiento de los pacientes fue notoriamente distinto sin tratamiento y con placebo que con tratamiento con cromoglicato y nedocromil. En el primer caso los índices de alza fueron menores y los de caída y labilidad bronquial mayores, siendo las diferencias altamente significativas ($p < 0,003$).

En las cuatro condiciones experimentales el FEM mostró leve alza inicial sobre el basal, seguida de descensos que comenzaban al cabo de dos minutos de ejercicio, se prolongaban hasta 3 y 5 minutos después de suspendida la carrera, para luego recuperarse lentamente hacia el final del registro postejercicio (30 min), momento en el cual casi se alcanzaban los valores basales (figura). Desde que comenzaba la caída del FEM, a los 2 minutos de iniciado el ejercicio, se registró una clara diferencia entre los esfuerzos realizados sin tratamiento y con placebo en comparación con los de la fase de tratamiento con cromoglicato y nedocromil, caracterizándose la pendiente de caída del primer grupo de experiencias por ser más pronunciada que en el segundo, siendo mayores las diferencias entre 3 y 5 minutos postejercicio, en coincidencia con los FEM más bajos. La recuperación fue asimismo menos completa en los esfuerzos realizados sin tratamiento o con placebo, si bien la pendiente de recuperación fue más inclinada. La recuperación, al cabo de treinta minutos, fue sin embargo más completa o cercana al FEM basal (99%) en los esfuerzos con tratamiento que en los realizados sin éste o con placebo (91%). El análisis de varianza mostró diferencias altamente significativas entre las condiciones, explicándose éstas por las diferencias entre los dos grupos más que por diferencias dentro de grupos. Las mayores diferencias se observaron cuando se alcanzaron los valores más bajos del FEM (figura).

Por ser más pronunciado el descenso del FEM en los ejercicios sin medicamento o con placebo, la recuperación hasta los niveles basales fue más tardía, hasta 10 minutos más que en los realizados después de inhalar cromoglicato o nedocromil, si se proyectaran las tendencias lineales de esa recuperación a partir de los 5 minutos, en la figura. Las respuestas fueron independientes del sexo. Edad, peso, talla no se encontraban asociados significativamente a los

PROMEDIO FEM/FEMb

Figura: Evolución del índice FEM/FEMb en niños con asma inducido por ejercicio durante un esfuerzo de 6 min de duración y en los 30 min siguientes.

FEM: flujo espiratorio máximo.

Grupo 1: sin tratamiento (línea de puntos) y después de inhalar betametasona (línea discontinua).

Grupo 2: después de inhalar cromoglicato (línea continua) y nedocromil (línea discontinua).

índices de caída, alza o labilidad bronquial, o a la relación FEM/FEMb basal de cualquier condición o tiempo. Sólo se encontraron asociados al FEM teórico y al índice basal. Esto permite suponer que el modelo general, anteriormente descrito, no cambiaría a diferentes edades, peso o talla de los pacientes.

Comentario

Estos resultados confirman la efectividad del nedocromil y del cromoglicato disódicos para prevenir la broncoconstricción inducida por el ejercicio en pacientes con asma leve y moderado⁹, confirmándose además la escasa protección que en tal sentido ofrecen los corticoides inhalados a estos pacientes. La protección conferida por cromoglicato y nedocromil fue similar. En contraste, otras experiencias han sugerido que el segundo medicamento es más efectivo y que ambos lo son menos que los β_2 agonistas adrenérgicos, que habitualmente se indican en la prevención del asma inducido por ejercicio¹⁰. Tal vez su efectividad podría compararse con la del bromuro de ipratropio que, en otro estudio nacional proporcionó índices de caída de 15,3%¹¹, comparables a las obtenidas con los fármacos empleados por nosotros. A pesar que

nedocromil y cromoglicato no son broncodilatadores, ejercen su efecto a través de actividad antialérgica y antiinflamatoria, lo cual ofrece ventajas en seguridad y tolerancia. Los mecanismos por los cuales protegen contra la broncoconstricción inducida por el ejercicio aún no están bien aclarados. Ambos previenen la liberación de histamina y otros mediadores del mastocito, fenómeno que ocurre durante el ejercicio. En estudios bien controlados, las dos drogas son comparables en proteger contra estímulos en que están involucrados mecanismos inmunitarios mediados por el mastocito, sin embargo, ante estímulos de otro orden, como aire frío, monofosfato de adenosina, dióxido de sulfuro, metabisulfito, agua destilada por nebulización ultrasónica (neblina), el nedocromil sería más potente que el cromoglicato en inhibir la liberación de mediadores inflamatorios¹². En ensayos en cerdos de Guinea el nedocromil inhibe la liberación de neuropéptidos de los nervios sensoriales de la vía aérea en dosis significativamente menores que cromoglicato. El hecho que este medicamento sea muy efectivo contra varios estímulos no inmunológicos que activan los nervios sensoriales a través de la fibra C del reflejo de axón local, sugiere que su acción puede estar relacionada con inhibición de la activación de esta vía sensorial^{13, 14}. En

Tabla

Índices ($\bar{x} \pm DE$) basal, de alza, caída y labilidad del flujo espiratorio máximo en 22 niños con asma inducida por el ejercicio, sin tratamiento o después de inhalar cromoglicato, nedocromil o placebo (betametasona)

Tratamiento	Basal	Alza	Caída	Labilidad
Ninguno	103,4 $\pm$ 11,1	1,8 $\pm$ 5,8	33,0 $\pm$ 19,0	34,8 $\pm$ 17,5
Cromoglicato	100,0 $\pm$ 12,6	7,8 $\pm$ 9,3	15,0 $\pm$ 10,8	22,4 $\pm$ 16,8
Placebo	101,0 $\pm$ 12,8	2,6 $\pm$ 9,9	28,6 $\pm$ 19,4	31,2 $\pm$ 19,1
Nedocromil	98,9 $\pm$ 10,2	8,2 $\pm$ 8,0	15,0 $\pm$ 9,6	23,3 $\pm$ 13,1

pruebas de provocación por ejercicio seriadas una dosis de 4 mg de nedocromil otorga protección hasta dos horas después de la inhalación¹⁵.

Resumen

Se comparó la efectividad de nedocromil sódico, cromoglicato de sodio y placebo (beclo-metasona) en la prevención de la broncoconstricción provocada por ejercicio en 22 niños con asma leve o moderado de 6 a 14 años de edad, mediante el registro de la caída del flujo espiratorio máximo después de una carrera libre de seis minutos de duración en espacio abierto. Para estos efectos todos los pacientes fueron sometidos a una serie de cuatro ejercicios (basal, después de inhalación de beclometasona, cromoglicato y nedocromil, estos dos últimos fueron suministrados bajo un régimen de doble ciego). El índice de caída promedio basal (sin medicamentos) fue 33%, ante 28,9% (NS) después de inhalar placebo y 15% después de inhalar cromoglicato y nedocromil.

(Palabras clave: asma inducida por ejercicio, nedocromil disódico, cromolín sódico.)

Referencias

- Spezia E, Del Col G, Richelli C, Sette L, Boner AL: Nedocromil sodium vs sodium cromoglycate pressurized aerosol in the prevention of bronchoconstriction induced by ultrasonic nebulized distilled in asthmatic children. *Pediatric Pulmonology* 1993; 16: 243-247.
- Silverman M, Andrea T: Time course of effect of

- disodium cromoglycate on exercise-induced asthma. *Arch Dis Child* 1972; 47: 419-420.
- Pearce FL: Effect of nedocromil sodium on mediator release from mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 155-158.
- Comis A, Valletta EA, Sette L, Andreoli A, Boner AL: Comparison of nedocromil sodium and sodium cromoglycate administered by pressurized aerosol, with and without a spacer device on exercise-induced asthma in children. *Eur Respir J* 1993; 6: 523-526.
- Wasserman S: A review of some recent clinical studies with nedocromil sodium. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 210-215.
- Jiménez J, Casar C, Díaz A, Padilla L, Ceruti E: Broncoconstricción inducida por ejercicio en niños asmáticos y normales. *Pediatría* 1981; 24: 3-7.
- Jiménez J, Ceruti E, Casar C, Díaz A: Flujo respiratorio máximo en escolares chilenos con aparato de Wright. *Rev Med Chil* 1978; 106: 12-15.
- König P, Jaffe P, Godfrey S: Effect of corticosteroids on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54: 14-19.
- Ceruti E, Díaz A: Bases para un programa de atención del asma bronquial del niño en un servicio de salud. *Rev Chil Enf Respir* 1993; 9: 53-59.
- Godfrey S: Exercise-induced asthma-clinical, physiological and therapeutic implications. *J Allergy Clin Immunology* 1975; 56: 1-17.
- Aranda C, Merello AM, Power A, Reus M, Astudillo P: Broncodilatadores en aerosol en la prevención del asma inducida por el ejercicio. *Rev Chil Pediatr* 1992; 63: 202-205.
- Lal S, Dorow P, Venho K, Chatterjee S: Nedocromil Sodium is more effective than Cromolyn Sodium for the treatment of chronic reversible obstructive airway disease. *Chest* 1993; 104: 438-447.
- Armenio L, Baldini G, Bardare M, et al.: Double blind, placebo controlled study of nedocromil sodium in asthma. *Arch Dis Child* 1993; 68: 193-197.
- Barnes P: Effect of nedocromil sodium on airway sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 182-186.
- Chundry W, Correa F, Silverman M: Nedocromil sodium and exercise induced asthma. *Arch Dis Child* 1987; 62: 412-414.