



INFILTRADOS PULMONARES CON EOSINOFILIA POR CROMOGLICATO DISODICO

J. M. Rodríguez González-Moro, J. M. Cubillo Marcos, L. Puente Maeztu, M. May Priego, P. de Lucas Ramos y J. M. Monturiol Rodríguez.

Servicio de Neumología. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

Presentamos el caso de una paciente con asma bronquial intrínseco que presentó un cuadro de infiltrados pulmonares con eosinofilia atribuidos a la inhalación de cromoglicato disódico, circunstancia infrecuente y poco referida en la literatura. El cuadro desapareció de forma espontánea tras la supresión del fármaco, no siendo necesario instaurar tratamiento esteroideo.

Pulmonary infiltrates with eosinophilia associated with disodium chromoglycate

A woman with intrinsic bronchial asthma developed pulmonary infiltrates with eosinophilia, attributed to disodium chromoglycate inhalation. This is an uncommonly reported condition. The abnormalities disappeared spontaneously after suppression of the drug and steroid therapy was not required.

Arch Bronconeumol 1989; 25: 152-154

Introducción

El cromoglicato disódico (CGD), desde su introducción en 1973, es un fármaco ampliamente utilizado como medicación preventiva en diversos procesos alérgicos, sobre todo asma bronquial. Se administra por inhalación, siendo considerado un agente seguro, con buena tolerancia clínica y pocas reacciones adversas, la mayoría de carácter leve^{1,2}. Está incluido en el grupo de fármacos capaces de provocar enfermedad pulmonar por hipersensibilidad y así figura en las diversas revisiones existentes sobre patología pulmonar por fármacos³. Sin embargo, los casos de infiltrados pulmonares con eosinofilia descritos en la literatura son escasos, por lo que esta reacción adversa se considera muy infrecuente.

Comunicamos un nuevo caso en una paciente asmática que evolucionó favorablemente tras la supresión del fármaco y se resalta la importancia de tener en cuenta a los fármacos como causa de eosinofilia pulmonar, siendo imprescindible realizar una adecuada anamnesis en este sentido.

Observación clínica

Enferma de 51 años con antecedentes de primoinfección tuberculosa en su juventud y diagnosticada de asma bronquial intrínseco a los 30 años. En tratamiento habitual con beta-2 estimulantes en aerosol, teofilinas y de forma ocasional esteroides. Tres o cuatro meses antes del ingreso había comenzado a inhalar CGD de forma regular. Acude por presentar en los últimos dos meses cuadro insidioso de empeoramiento del estado general con astenia, anorexia, febrícula y aumento de su disnea con sensación de opresión torácica y tos no productiva. La exploración física mostraba como datos de interés la presencia de crepitantes basales y roncus aislados a la auscultación pulmonar y temperatura de 37,5 °C.

En la analítica destacaba un hemograma de 11.200 leucocitos con un 72% de eosinófilos y una VSG 46/60. Gasometría arterial PO₂ 61, PCO₂ 37. La radiografía de tórax mostraba la existencia de infiltrados periféricos bilaterales, más evidentes en campo medio derecho y región infraclavicular izquierda (fig. 1). Parásitos en heces negativos. Precipitinas a hongos negativas. Complemento e inmunoglobulinas normales. Espirometría: FVC 63%, FEV₁ 51%, TCO 67%. Se suspendió el CGD y se descartó toma de otros fármacos capaces de causar el cuadro. En el transcurso del estudio se observó una mejoría espontánea de la sintomatología mostrando las radiografías de control una desaparición progresiva de las imágenes descritas, evidenciándose una resolución completa al mes tanto radiológica como analítica (fig. 2). Ante la negatividad de todos los estudios, se pensó que el cuadro podía haberse debido al CGD por lo que se realizó una prueba de provocación reapareciendo a los pocos días un cuadro similar al descrito, cediendo de

Recibido el 6.2.89 y aceptado el 20.2.89.

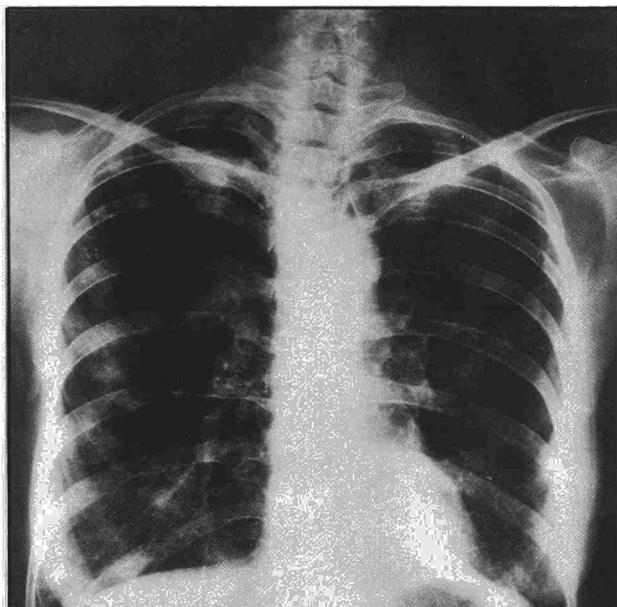


Fig. 1. Infiltrados periféricos bilaterales.

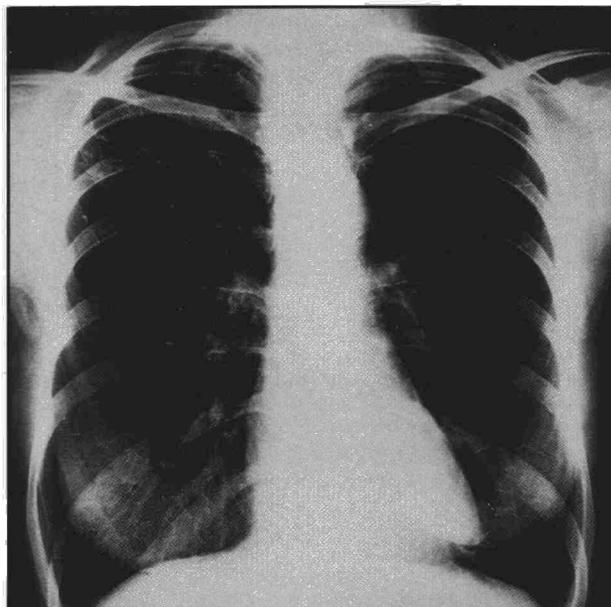


Fig. 2. Resolución completa de los infiltrados.

nuevo al retirar el fármaco. La enferma ha sido controlada con posterioridad en diversas ocasiones sin mostrar reaparición de los infiltrados pulmonares.

Discusión

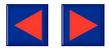
El CGD es un fármaco ampliamente utilizado, siendo escaso el número de efectos secundarios comunicados. La mayoría de los efectos colaterales son de escasa importancia, apareciendo inmediatamente después de inhalarse el polvo y consisten en irritación faríngea, disfonía, sequedad de boca, tos, sensación de tirantez en tórax y broncospasmo (puede prevenirse inhalando previamente un beta-2 agonista)¹⁻⁴. En un estudio prospectivo realizado por Settippiane et al⁵, sobre 375 asmáticos tratados con CGD, la incidencia global de reacciones adversas fue del 2% (8 casos). Se produjo dermatitis en cinco casos, miositis en dos y gastroenteritis en uno, todas ellas autolimitadas y reversibles por completo al suspender la droga. Estos autores no encuentran base inmunológica para justificar este tipo de reacciones adversas y concluyen afirmando que el CGD parece ser un fármaco seguro para el tratamiento del asma. Algunos pacientes han presentado también náuseas, vómitos, erupciones faciales y urticaria⁶. Block comunica también la posible existencia de congestión nasal semanas después de instaurarse el tratamiento⁷.

Sheffer et al⁸ realizaron estudios inmunológicos en seis pacientes con manifestaciones persistentes agudas y subagudas (urticaria, angioedema, anafilaxia, polimioseritis, erupción cutánea, miocardiopatía con infiltrados pulmonares). Encuentran que las reacciones adversas se asocian con alteraciones de paráme-

tros inmunológicos *in vitro*, como son una mayor ligadura del CGD radiactivo a la IgG, proliferación linfocitaria inducida por el fármaco y producción de MIF (factor inhibidor de la migración). Los pacientes que toleran el CGD pueden mostrar transformación linfocitaria *in vitro*, pero no producción por los linfocitos de MIF ni actividad en el suero para ligar al fármaco. No encuentran relación entre la naturaleza de la reacción, duración o dosis de CGD.

Las comunicaciones existentes en la literatura referentes a la producción de infiltrados pulmonares por CGD son escasas⁹⁻¹¹ y estudios amplios como el de Settippiane no encuentra ningún caso, lo cual viene a indicar que este tipo de reacción adversa es excepcional. Al igual que sucede en nuestro caso, los enfermos habían comenzado a recibir CGD hacía cuatro o más meses y todos mejoraron tras la supresión del fármaco y en algún caso con tratamiento esteroideo adicional, con lo cual desaparecieron los infiltrados de forma completa. La única descripción histológica de la que disponemos es la del enfermo aportado por Burgher⁹, en el cual el examen del tejido pulmonar reveló una inflamación granulomatosa que afectaba vasos, paredes bronquiales e intersticio, además de existir células gigantes multinucleadas.

La importancia de tener presente la existencia de esta rara complicación del tratamiento con CGD radica en el diagnóstico diferencial que se plantea ante la presencia de asma con infiltrados pulmonares y eosinofilia sanguínea. Es conocido que este cuadro puede reconocer como causas la existencia de aspergilosis broncopulmonar alérgica, parásitos, Churg-Strauss, Wegener (raro) y por último gran número de fármacos, entre los que incluimos obviamente al



CGD. La mejoría tras la supresión del fármaco y la reaparición de la sintomatología al introducirlo de nuevo será la clave para el diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Bernstein IL. Cromolin sódico y drogas similares. En: Weiss EB, Segal MS, Stein M ed. *Asma bronquial: mecanismos y terapéutica* (2.^a ed.) Imesa 1986; 717-725.
2. Bernstein LI, Johnson CL, Ted Tse: Therapy with cromolyn sodium. *Ann Intern Med* 1978; 89: 228-233.
3. Cooper JAD, White DA, Matthey RA. Drug-induced pulmonary disease. Part 2: noncitotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 488-505.
4. Bernstein IL. Cromolyn sodium. *Chest* 1985; 87 (suppl): 68-73.
5. Settipane GA, Klein DE, Boyd GK, Sturam JH Freye HB, Weltman JK. Adverse reactions to cromolyn. *JAMA* 1979; 241: 811-813.
6. Brogden RN, Speight TM, Avery G. Sodium cromoglicate (cromolyn sodium): a review of its mode of action, pharmacology, therapeutic efficacy and use. *Drugs* 1974; 7: 164-282.
7. Block SH. Nasal congestion as a side effect of cromolyn sodium. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53: 243-244.
8. Sheffer AL, Roclin RE, Goetzel EJ. Immunologic components of hypersensitivity reactions to cromolyn sodium. *N Engl J Med* 1975; 293: 1220-1224.
9. Burgher LW, Kass I, Schenken JR. Pulmonary allergic granulomatosis: A possible drug reaction in a patient receiving cromolyn sodium. *Chest* 1974; 66: 84-86.
10. Lovel H, Machtey I, Eldrord MY. Pulmonary infiltrates with eosinophilia in an asthmatic patient treated with disodium cromoglycate. *Lancet* 1972; 2: 1032.
11. Repo UK, Nieminen P. Pulmonary infiltrates with eosinophilia and urinary symptoms during disodium cromoglycate treatment. *Scand J Resp Dis* 1976; 57: 1-4.