

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



EXPERIENCIA DEL CROMOGLICATO DISODICO
EN EL ASMA BRONQUIAL,
ESTUDIO DE SESENTA CASOS.

OSCAR ARMANDO AYAU MILLA

PLAN DE TESIS

1. INTRODUCCION
2. ANTECEDENTES
3. OBJETIVOS
4. MATERIAL Y METODOS
5. REVISION BIBLIOGRAFICA
6. TRABAJO DE CAMPO
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES
8. BIBLIOGRAFIA

I. INTRODUCCION

El asma bronquial es una de las enfermedades del aparato respiratorio que más afecta al ser humano ocasionando absentismo laboral y escolar.

En vista de la frecuencia tan elevada de esta enfermedad sobre todo del asma extrínseca y además tomando en cuenta que la mayoría de medicamentos que existen para contrarrestarla únicamente son paliativos, decidimos hacer un estudio del cromoglicato disódico, medicamento que actúa previniendo las crisis asmáticas. Dicho estudio se efectuó bajo la dirección del Doctor Carlos Aragón tomando en cuenta, tanto los asmáticos extrínsecos, como los intrínsecos, para efectuar un estudio comparativo.

Como veremos posteriormente en este trabajo, nuestro estudio coincide con la literatura que hay al respecto ya que los mejores resultados se vieron en asmáticos extrínsecos, principalmente aquellos que nunca habían usado esteroides.

2. ANTECEDENTES

En vista de la alta frecuencia del asma bronquial en nuestro medio y tomando en cuenta la existencia del cromoglicato disódico como medicamento que previene las crisis asmáticas, fui impulsado a efectuar un estudio acerca de la experiencia del uso de este medicamento.

Dicha experiencia la considero importante ya que no hay estudios similares al respecto en nuestro medio y este viene a servir de información para incluirlo en la terapéutica del asma bronquial.

3. OBJETIVOS

1. Comprobar la eficacia del cromoglicato disódico en asma bronquial como medicamento preventivo en nuestro medio.
2. Comprobar en qué grupos de edades tuvo mejores resultados.
3. Comprobar la eficacia de este medicamento en pacientes que habían usado esteroides previamente y los que no los habían usado.
4. Hacer un estudio comparativo de este medicamento en asmáticos extrínsecos y los intrínsecos.

4. MATERIAL Y METODOS

Para la elaboración del presente trabajo se revisó primero la literatura que existe acerca del cromoglicato disódico habiéndose resumido ésta; además se hizo un enfoque de la reacción antígeno-anticuerpo y de las sustancias espasmógenas que se liberan en dicha reacción.

Por último, se revisó sesenta papeletas de pacientes asmáticos en quienes se había usado el cromoglicato disódico, tomándose en cuenta como se expuso en la introducción tanto asmáticos extrínsecos como los intrínsecos. Por cada papeleta se efectuó una encuesta en donde se hacían las siguientes preguntas:

- A) Edad al empezar a padecer de crisis asmáticas (de importancia para clasificarla como Asma extrínseca o intrínseca).
- B) Factores desencadenantes.
- C) Frecuencia de crisis asmáticas.
- D) Enfermedades inmunológicas asociadas.
- E) Medicamentos anteriormente usados para contrarrestar las crisis asmáticas.
- F) Por último, preguntas acerca del medicamento que nos interesa:
 1. Tiempo de padecer de asma al empezar a usar el cromoglicato disódico.
 2. Resultados obtenidos en pacientes que habían usado previamente esteroides.

En relación a si hubo mejoría o no con el uso del medicamento se clasificaron los resultados en cuatro grupos:

- a) muy bueno; b) bueno; c) regular; d) malo.

La dosis que se le dio a cada paciente fue de tres cápsulas diarias, es decir 60 mgs., no pudiéndose dar la dosis recomendada en la literatura que es de cuatro cápsulas diarias, es decir 80 mgs., siendo el motivo de índole puramente económico. Algunos pacientes fueron irregulares en cuanto al uso del medicamento atribuyendo a esto el fracaso logrado en algunos.

5. REVISION BIBLIOGRAFICA

REACCIONES ANTIGENO-ANTICUERPO EN CONTACTO CON LAS CELULAS; CAUSA BASICA DE LA ALERGIA

Esencialmente todos los fenómenos alérgicos resultan de la reacción de anticuerpos con antígenos fijados a las células. El motivo preciso de que ello cause alergia se desconoce pero siempre que tal reacción ocurre, por motivos todavía desconocidos la célula empieza a edematizarse y en ocasiones se rompe o se hace tan permeable que grandes cantidades de productos intracelulares, algunos de ellos tóxicos, son liberados hacia los líquidos corporales.

Las reacciones alérgicas pueden aparecer en diversas formas, según: 1) La localización exacta donde ocurre la reacción; 2) los tipos celulares que entran en contacto con la reacción de antígeno-anticuerpo; 3) el grado de fijación del anticuerpo con la célula; y 4) el grado de especificidad del antígeno para el anticuerpo, etc.

SUBSTANCIAS TOXICAS LIBERADAS POR LAS CELULAS LESIONADAS A CONSECUENCIA DE LA REACCION ALERGICA. Después de una reacción alérgica las células lesionadas liberan diversas sustancias. Se incluyen, histamina o una sustancia de tipo histamínico, acetilcolina, adenosina, colina, lisolecitina, bradicinina, heparina, serotonina, y por lo menos una enzima proteolítica. Probablemente una cantidad considerable de histamina y serotonina es liberada por las células cebadas, pues los gránulos de estos glóbulos blancos contienen tales sustancias en forma casi pura. Evidentemente, muchas de estas sustancias pueden causar lesión cuando circulan en los líquidos corporales. En consecuencia, la

reacción alérgica puede originar secundariamente anemias en diversas partes del cuerpo, fuera del lugar donde ocurrió la reacción antígeno-anticuerpo.

EFFECTOS DE LA HISTAMINA SOBRE EL CUERPO Y SU RELACION CON LAS REACCIONES ALERGICAS. Diversos estudios efectuados sobre la alergia indican que la histamina, o una sustancia de tipo histamínico liberada durante la reacción alérgica, probablemente sea la causa de muchas de las graves reacciones alérgicas. Dos efectos principales de la histamina sobre el cuerpo son los siguientes:

EFFECTOS VASCULARES. Un efecto fundamental de la histamina sobre el sistema circulatorio es una intensa dilatación vascular periférica, que origina remanso de la sangre en la periferia del cuerpo, con disminución del gasto cardíaco. La resistencia periférica también está disminuida por alteración arteriolar; ello a veces tiene por consecuencia que la presión se eleve tanto en algunas zonas que grandes volúmenes de líquido salgan del torrente vascular. Es interesante que muchas de las reacciones alérgicas graves se caracterizan por: a) estancamiento periférico de la sangre; b) disminución del gasto cardíaco; y c) pérdida del líquido de los capilares hacia los tejidos. Por lo tanto, se comprende que los efectos de la alergia se atribuyan a la liberación de la histamina por células lesionadas.

EFFECTOS BRONQUIALES. Además de los efectos vasculares, la histamina tiene acción directa sobre la fibra lisa de los bronquios provocando su constricción. Uno de los trastornos alérgicos graves bien conocidos es el asma, causado por constricción bronquial durante el ataque asmático.

CROMOGLICATO DISODICO

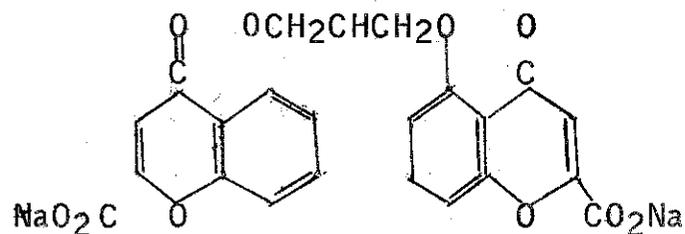
QUIMICA:

El cromoglicato disódico pertenece a una serie de bis-cromonas sintetizadas y estudiadas durante muchos años en los laboratorios de investigación. Químicamente, este compuesto es la sal disódica del 1-3 bis (2- carboxi-cromon- 5- iloxi) - 2-hidroxi-propano. Es un polvo hidratado blanco o blanco crema, inodoro y al principio insípido, pero luego deja un gusto ligeramente amargo. La solubilidad del compuesto en agua es 10 g./100 ml. a 20 grados C y la solución resultante es neutra.

El peso molecular del compuesto anhidro es 512 y su fórmula empírica es $C_{23}H_{24}Na_2O_{11}$. Su estructura molecular es la siguiente:

FPL 670

OH



MODO DE ACCION DEL CROMOGLICATO DISODICO

Los espasmógenos (como la histamina y SRS-A) son liberados en el pulmón asmático a consecuencia de la degranulación de las células cebadas (mastocitos) sensibilizadas. Esta degranulación puede ser producida por varios factores, tanto antigénicos (como en el asma bronquial alérgica) como no antigénicos (tales como el ejercicio y la infección), el cromoglicato disódico previene la degranulación de los mastocitos causada tanto por los factores antigénicos, como por los no antigénicos.

A continuación se esquematizan la reacción asmática y cómo actúa el cromoglicato disódico, ver figuras 1A y 1B.

ESTUDIOS DE INHALACION:

La figura 2 muestra los cambios en el VEMS, durante un período de dos horas tras la inhalación de una dosis estándar de extracto antigénico (polen mixto) en un sujeto sensibilizado, con y sin administración previa de 20 mg. de cromoglicato disódico. Las cuatro pruebas de provocación mostradas se hicieron con intervalos de 3-4 días.

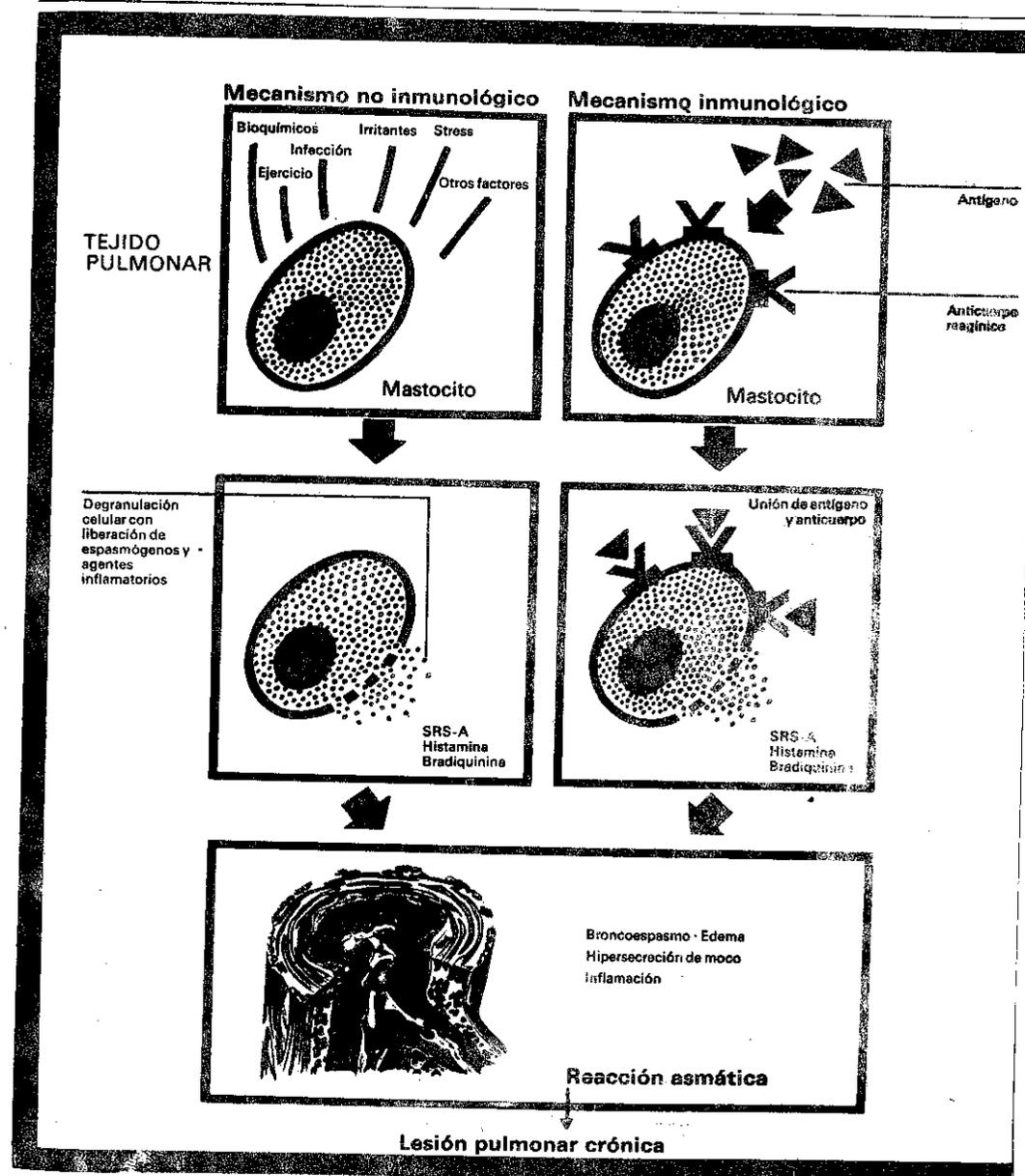
Estos estudios destacan que el cromoglicato disódico es más eficaz cuando se administra antes del comienzo del ataque asmático.

Quando se administra el producto antes de la acción del antígeno, una sola dosis proporciona una eficaz protección contra el broncoespasmo durante unas seis horas. El grado de protección se mantiene aproximadamente en un 80-90% durante las dos primeras horas y a las seis horas es aproximadamente del 40%.

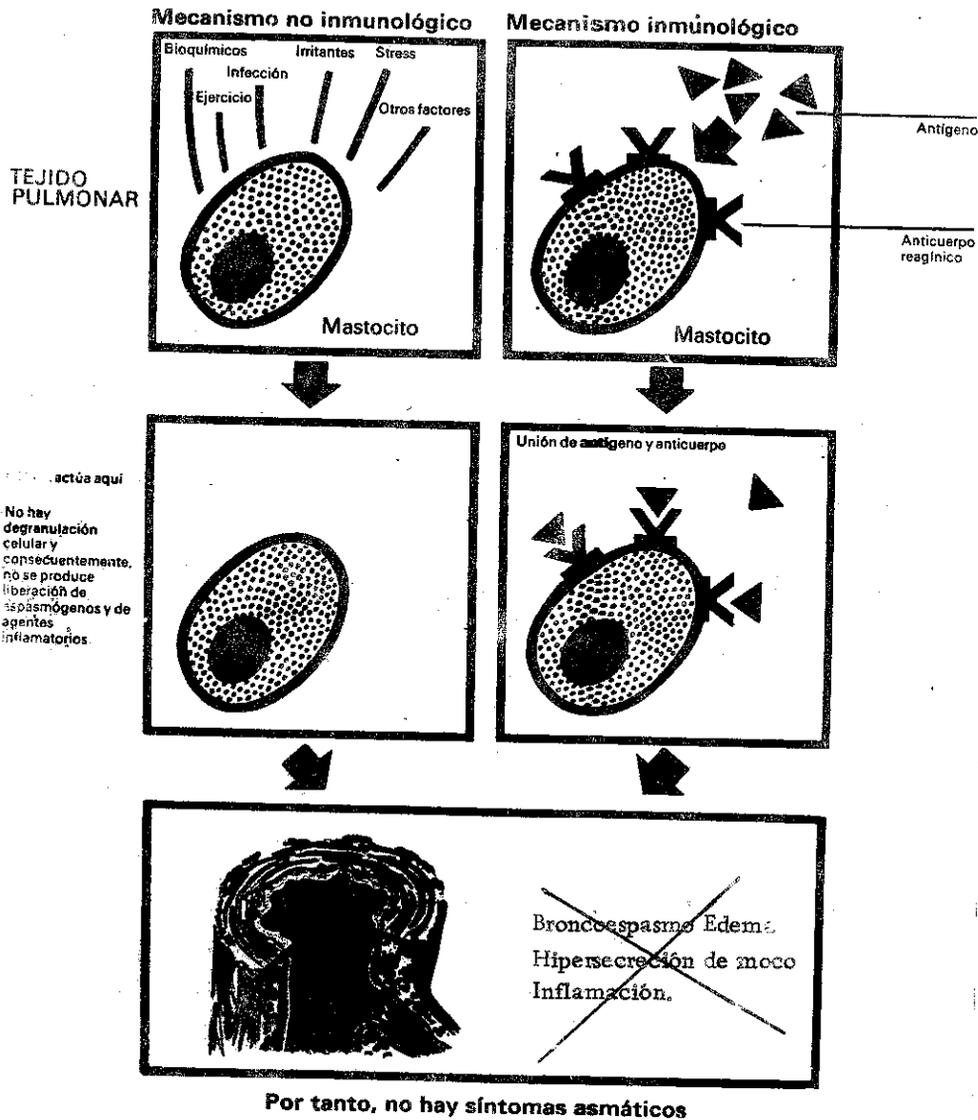
Los únicos efectos secundarios de la administración del cromoglicato disódico por inhalación son ligera sequedad de garganta y un ligero broncoespasmo. Estos efectos fueron considerados como no específicos y pueden estar producidos por el impacto físico de cualquier polvo seco sobre las mucosas de las vías respiratorias. Como el cromoglicato disódico en polvo es fácilmente soluble, este efecto es sólo transitorio.

Siguiendo el trabajo inicial de Altounyan (1967), Pepys y Cols. (1968) estudiaron los efectos de la inhalación del cromoglicato disódico en el broncoespasmo provocado experimentalmente en individuos con una hipersensibilidad bien establecida a antígenos específicos. En cuatro de los cinco enfermos asmáticos una dosis de cromoglicato disódico produjo la inhibición completa de la reac-

La Reacción Asmática

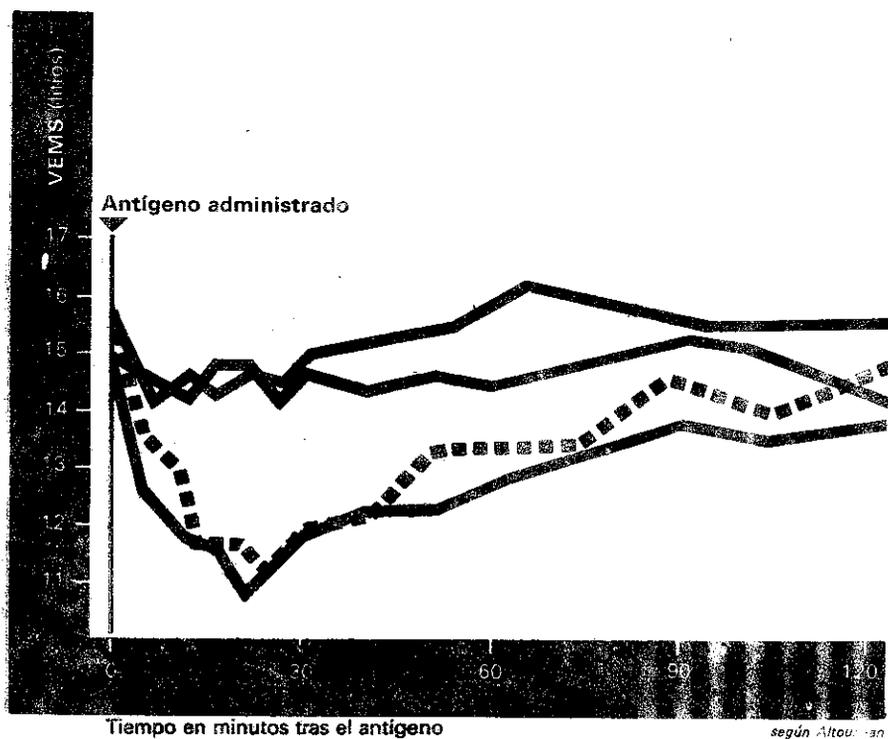


Prevención de la Reacción Asmática con Cromoglicato Disódico



Cambios en el vems tras la exposición antigénica, con y sin cromoglicato disódico

- Control (Antígeno sólo)
- Cromoglicato disódico 1 min. ANTES del antígeno
- Cromoglicato disódico 1 hora ANTES del antígeno
- Cromoglicato disódico 15 min. DESPUES del antígeno



según Altou...

ión asmática a la inhalación del antígeno y en el quinto caso hubo una inhibición parcial, concluyéndose que la droga aparte de su valor clínico puede ser valiosa en el estudio de los mecanismos inmunológicos de la enfermedad alérgica respiratoria.

ADMINISTRACION ORAL:

Las pruebas de provocación antigénica se realizaron administrando el producto por vía oral. Pudo demostrarse cierta protección a dosis altas, pero era sumamente pequeña comparada con la obtenida en los estudios de inhalación. La absorción del cromoglicato disódico por el tubo digestivo es despreciable.

ESTUDIOS IN VITRO CON PULMON HUMANO:

La liberación de histamina y SRS-A de fragmentos de pulmón humano fresco sensibilizado pasivamente con suero reagínico humano, se midió tras exposición a antígenos específicos in vitro. Se demostró la inhibición con cromoglicato disódico.

En otros experimentos planeados para simular ciertos aspectos del asma humano, fragmentos previamente pesados de pulmón humano sensibilizado pasivamente fueron "agitados" en un baño de órganos que contenía una cadena bronquial humana no sensibilizada que se contrajo en respuesta a los espasmógenos liberados. Se obtuvieron contracciones del mismo tipo empleando fragmentos frescos del tejido pulmonar sensibilizado del mismo peso. El cromoglicato disódico produjo una reducción significativa (40 %) de la contracción, comparada con las respuestas de los controles anteriores.

USO CLINICO:

Los ensayos clínicos controlados han demostrado que el cromoglicato disódico aporta una valiosa contribución al tratamiento del asma bronquial.

El cromoglicato disódico ha resultado ser útil en el tratamiento de enfermos con asma crónico benigno, grave y moderadamente grave. Aunque los resultados mejores se han observado en niños y adultos jóvenes, en enfermos de mayor edad puede producirse también una respuesta positiva y a veces espectacular.

En el asma estacional el cromoglicato disódico protege frente a la respuesta de enfermos hipersensibles a los antígenos inhalados. La duración y el grado de la "protección" depende tanto de la intensidad de la exposición como de la dosis y momento de administración del cromoglicato disódico. En la práctica, dosis únicas de 20 mg. de cromoglicato disódico proporcionan un grado significativo de protección durante un período de unas seis horas. Por tanto, debe administrarse cromoglicato disódico a intervalos regulares de dichos períodos del año cuando se espera la exposición antigénica.

La duración y la frecuencia del tratamiento variará según las circunstancias, por ejemplo: un asmático al polen requerirá protección continua durante la estación polínica; un caso crónico (permanente) puede requerir tratamiento diario durante tanto tiempo como persista el factor causal, con una dosificación mayor durante las exacerbaciones (hasta 8 cápsulas al día) y menor durante los períodos de remisión relativa.

Se recomienda que en todos los enfermos se añada cromoglicato disódico (a dosis de una cápsula 4 veces al

día) al tratamiento existente; la dosis de los otros medicamentos, a menudo, puede reducirse gradualmente a medida que lo permita la mejoría clínica. Los antibióticos deben administrarse cuando sea necesario para controlar los brotes de infección.

El cromoglicato disódico puede permitir la reducción de la dosis de corticosteroides en los asmáticos con tratamiento corticoide de sostén. De acuerdo con la práctica general, esta reducción debe hacerse gradualmente y bajo estrecha vigilancia.

APARICION DEL EFECTO TERAPEUTICO:

Algunos enfermos han comunicado un beneficio máximo al cabo de pocas horas de comenzar el tratamiento con cromoglicato disódico. Más corrientemente, se observa una mejoría progresiva durante las dos o tres semanas iniciales de tratamiento. Sin embargo, se han comunicado algunos casos (Morrison, Smith y Devey, 1968) en los que fue necesario un período de dos o tres meses para demostrarse una clara mejoría.

SELECCION DE ENFERMOS:

Los resultados de los ensayos clínicos indican que no siempre pueden definirse los criterios diagnósticos exactos que determinan la probabilidad de una respuesta positiva al tratamiento con cromoglicato disódico.

Sin embargo, es evidente que los enfermos que tienen en su historia clínica alguno de los criterios que se citan a continuación, tienden a mostrar la más clara respuesta a cromoglicato disódico.

1. Historia familiar o personal de alergia.

2. Asma de comienzo precoz.
3. Exacerbaciones y remisiones frecuentes y rápidas.
4. Pruebas cutáneas o pruebas de provocación antigénicas positivas.
5. Eosinofilia en sangre o en esputo.
6. Respuesta positiva a los corticosteroides o al tratamiento con A.C.T.H.

BENEFICIOS CLÍNICOS DEL CROMÓGLICATO DISÓDICO:

En el asma bronquial, la respuesta clínica se manifiesta por la reducción de algunos o de todos los siguientes factores:

1. Frecuencia y gravedad de los ataques agudos, aún en enfermos que ya reciben tratamiento convencional.
2. Opresión torácica y sibilancia.
3. Disnea de esfuerzo.
4. Tos.
5. Volumen del esputo.

En muchos enfermos la mejoría objetiva se comprueba por:

1. Disminución del absentismo laboral y escolar.
2. Reducción del tiempo y frecuencia de hospitalización.
3. Mejoría de las pruebas funcionales respiratorias.

El tratamiento se simplifica a menudo por:

1. Reducción en el empleo de broncodilatadores.
2. Reducción en la necesidad de corticosteroides.
3. Baja toxicidad y amplio margen de seguridad del cromoglicato disódico.

6. TRABAJO DE CAMPO SOBRE EL CROMOGLICATO DISODICO

La experiencia sobre el uso del cromoglicato disódico se efectuó con sesenta pacientes de los cuales cuarenta y cuatro (asmáticos extrínsecos) tuvieron su primera crisis asmática antes de los veinte años, y dieciséis después de los veinte años.

A continuación se presentan los datos en forma de tablas:

Tabla No. 1

Varones.....	40 %
Mujeres.....	60 %

Tabla No. 2

Asmáticos extrínsecos que recibieron tratamiento antes de cumplir los veinte años de edad (Total 32)

<u>Resultado</u>	<u>Porcentajes</u>
Muy bueno.....	65.6 %
Bueno.....	25.0 %
Malo	6.3 %
Regular	3.1 %
Total	100.0 %

Tabla No. 3

Asmáticos extrínsecos que recibieron tratamiento después de los veinte años de edad (Total 12)

<u>Resultado</u>	<u>Porcentajes</u>
Muy bueno.....	50.00 %
Bueno	33.33 %
Regular	16.67 %
Malo	0.00 %
Total	100.00 %

Tabla No. 4

Asmáticos intrínsecos que recibieron tratamiento (Total 16)

<u>Resultado</u>	<u>Porcentajes</u>
Bueno.....	43.7 %
Regular	31.35 %
Muy bueno	18.7 %
Malo	6.3 %
Total	100.0 %

Tabla No. 5

La asociación de enfermedades alérgicas fue:

Rinitis alérgica.....	60.0 %
Dermatitis alérgica	3.3 %

Tabla No. 6

Pacientes tratados previamente con esteroides (Total 32)

<u>Resultado</u>	<u>Porcentajes</u>
Bueno.....	37.5 %
Regular	34.3 %
Muy bueno.....	21.9 %
Malo.....	<u>6.3 %</u>
Total	100.0 %

Tabla No. 7

El beneficio obtenido en general, tanto en el asma intrínseca como extrínseca, se refleja en los siguientes resultados:

<u>Resultado</u>	<u>Porcentajes</u>
Muy bueno.....	46.7 %
Bueno	28.3 %
Regular	20.0 %
Malo	<u>5.0 %</u>
Total	100.0 %

La única complicación que se tuvo fue tos en el 2.5%. El 46 % no presentó crisis asmática durante el uso del cromoglicato disódico, mientras que el resto sí las presentó.

En el grupo de pacientes con resultado bueno, algunos de ellos tuvieron una o dos crisis asmáticas leves que respondieron a broncodilatadores para luego seguir usando el

medicamento estudiado no teniendo por meses crisis asmáticas.

Tabla No. 8

Pacientes que nunca habían usado esteroides previo al uso del medicamento en estudio

<u>Resultado</u>	<u>Porcentajes</u>
Muy bueno.....	75.00 %
Bueno	17.80 %
Regular.....	3.60 %
Malo.....	<u>3.60 %</u>
Total	100.00 %

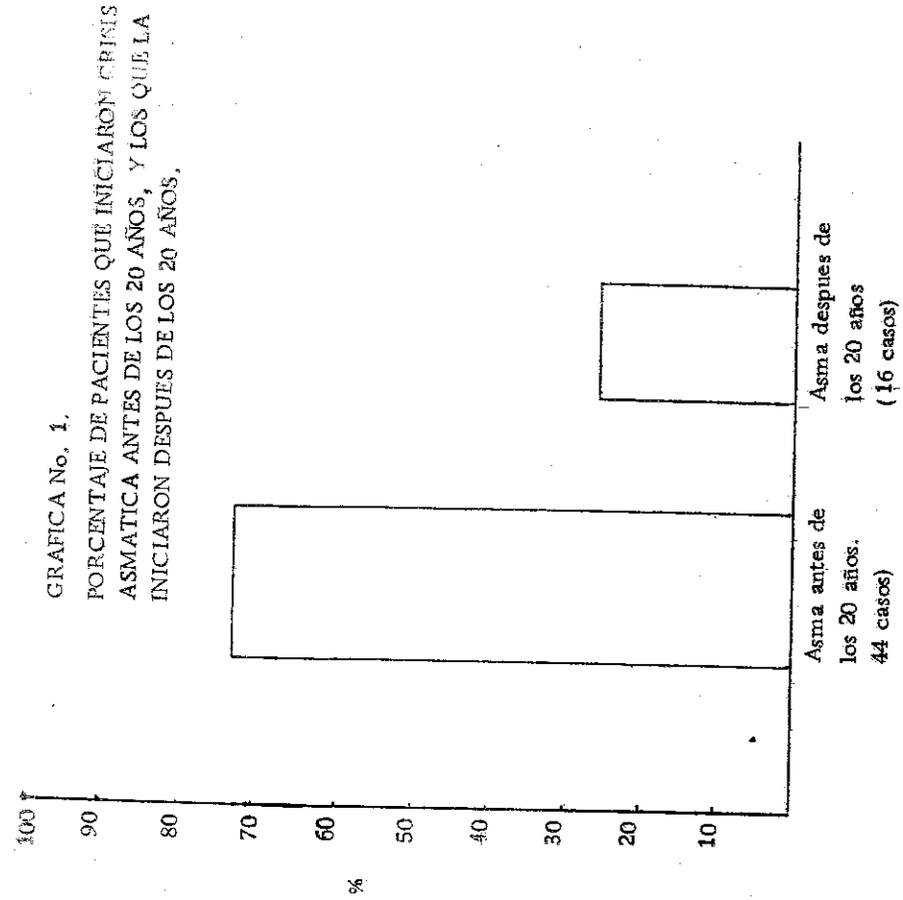
Tabla No. 9

Resultados obtenidos en asmáticos extrínsecos en general. (Total 44 casos)

<u>Resultado</u>	<u>Porcentaje</u>
Muy bueno.....	61.30 %
Bueno	27.20 %
Regular.....	6.90 %
Malo.....	<u>4.60 %</u>
Total	100.00 %

Debe hacerse notar que el resultado malo obtenido para pacientes con asma extrínseca, algunas veces estuvo determinado por la falta de colaboración de los mismos.

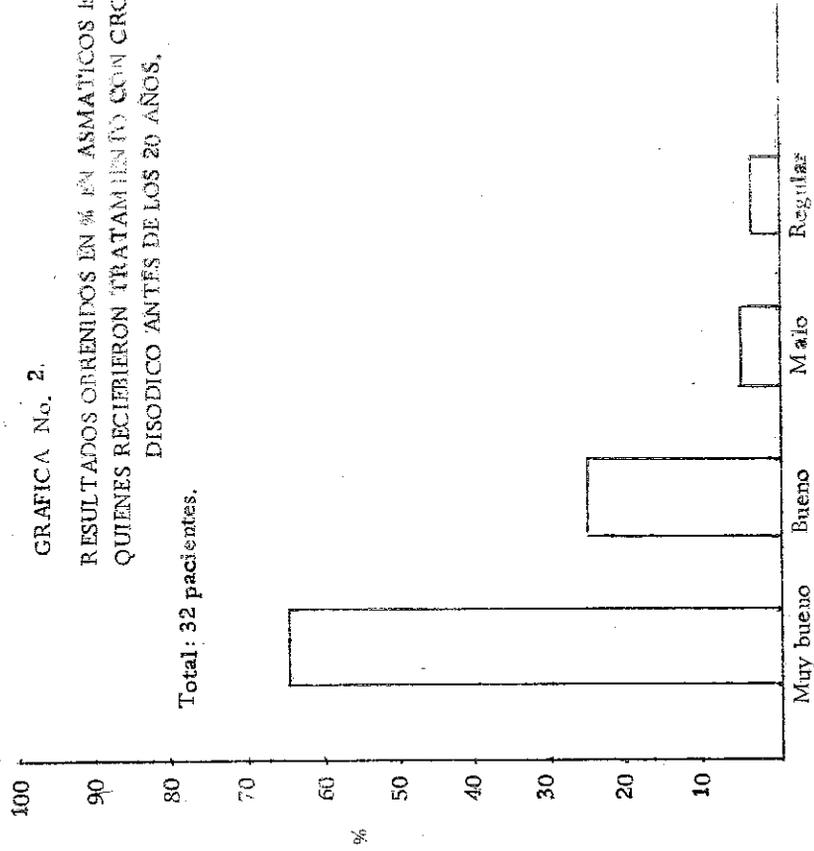
A continuación se presentan en forma gráfica los datos antes citados:



GRAFICA No. 2.

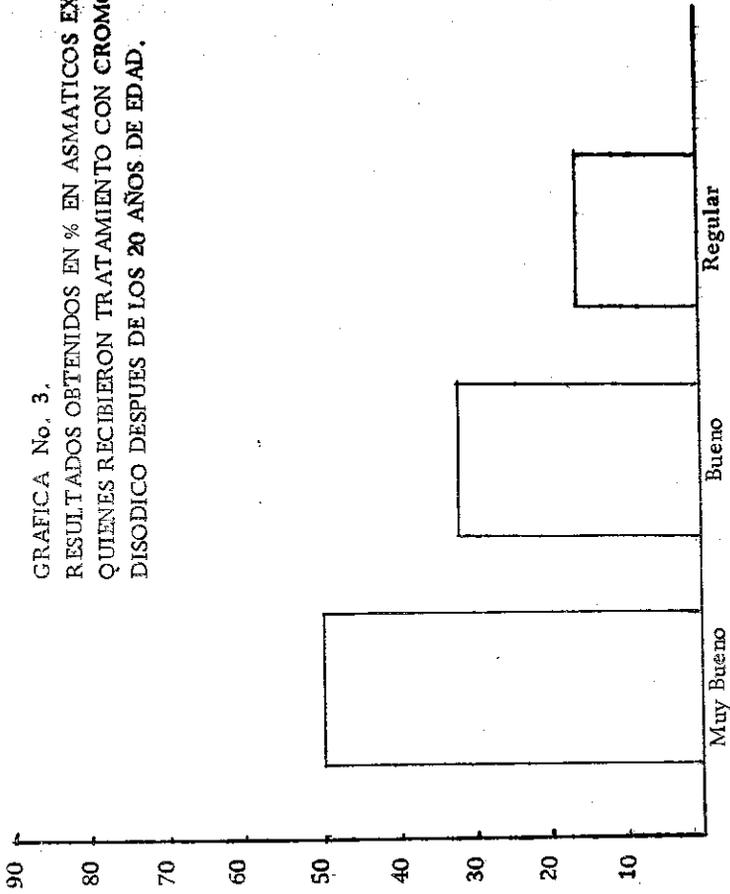
RESULTADOS OBTENIDOS EN % EN ASMA TICOS EXTRINSECOS
QUIENES RECIBIERON TRATAMIENTO CON CROMOGLICATO
DISODICO ANTES DE LOS 20 AÑOS.

Total : 32 pacientes.



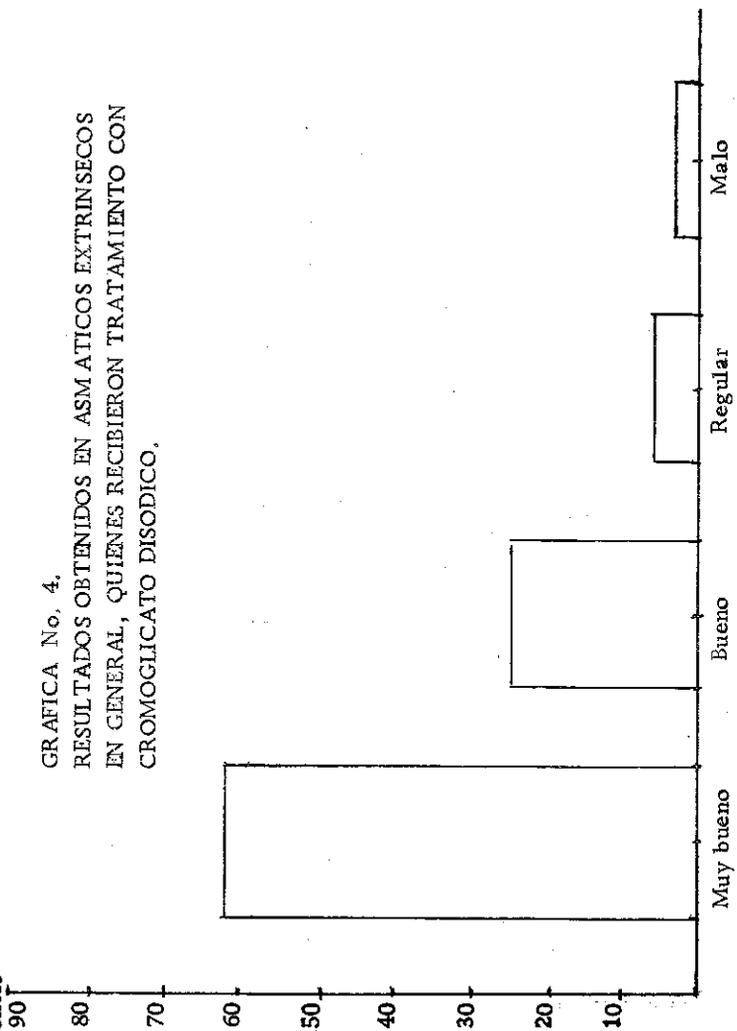
Total 12 Pacientes

GRAFICA No. 3.
RESULTADOS OBTENIDOS EN % EN ASMATICOS EXTRINSECOS
QUIENES RECIBIERON TRATAMIENTO CON CROMOGLICATO
DISODICO DESPUES DE LOS 20 AÑOS DE EDAD.



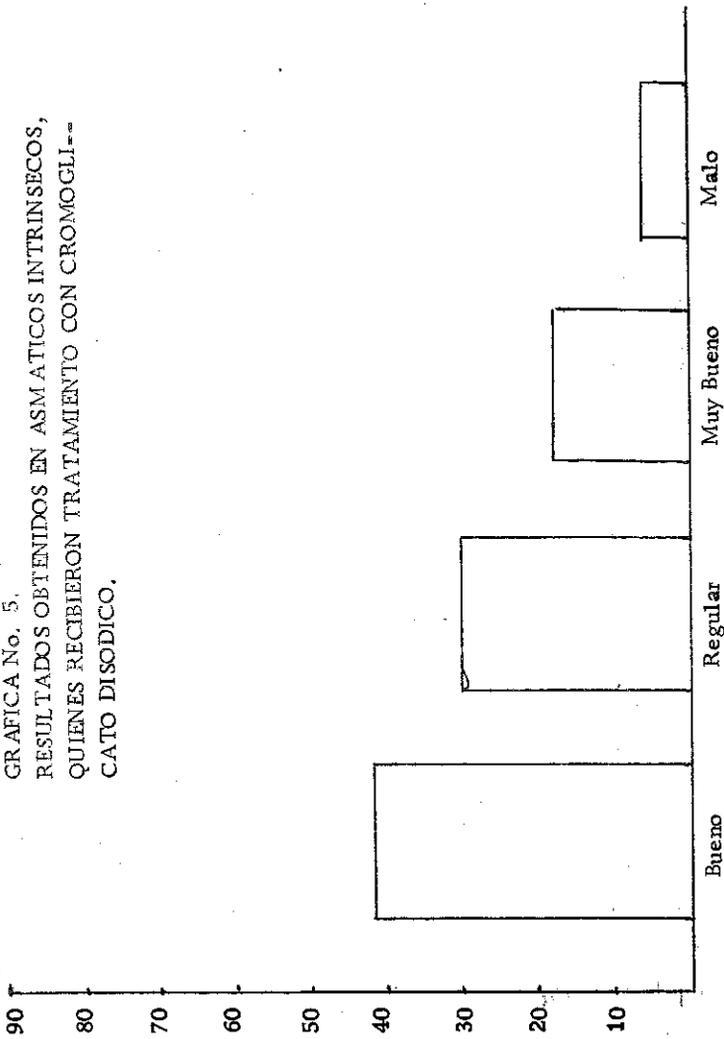
Total 44 pacientes

GRAFICA No. 4.
RESULTADOS OBTENIDOS EN ASMA TICOS EXTRINSECOS
EN GENERAL, QUIENES RECIBIERON TRATAMIENTO CON
CROMOGLICATO DISODICO.



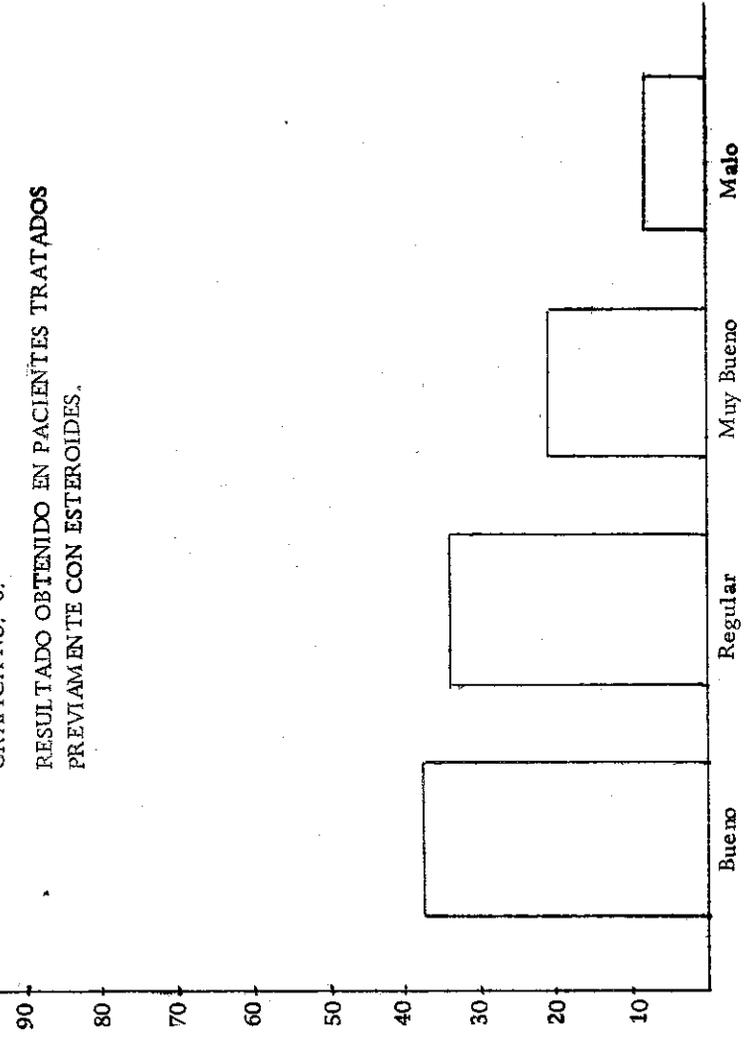
Total 16 pacientes

GRAFICA No. 5.
RESULTADOS OBTENIDOS EN ASMA TICOS INTRINSECOS,
QUIENES RECIBIERON TRATAMIENTO CON CROMOGLI-
CATO DISODICO.

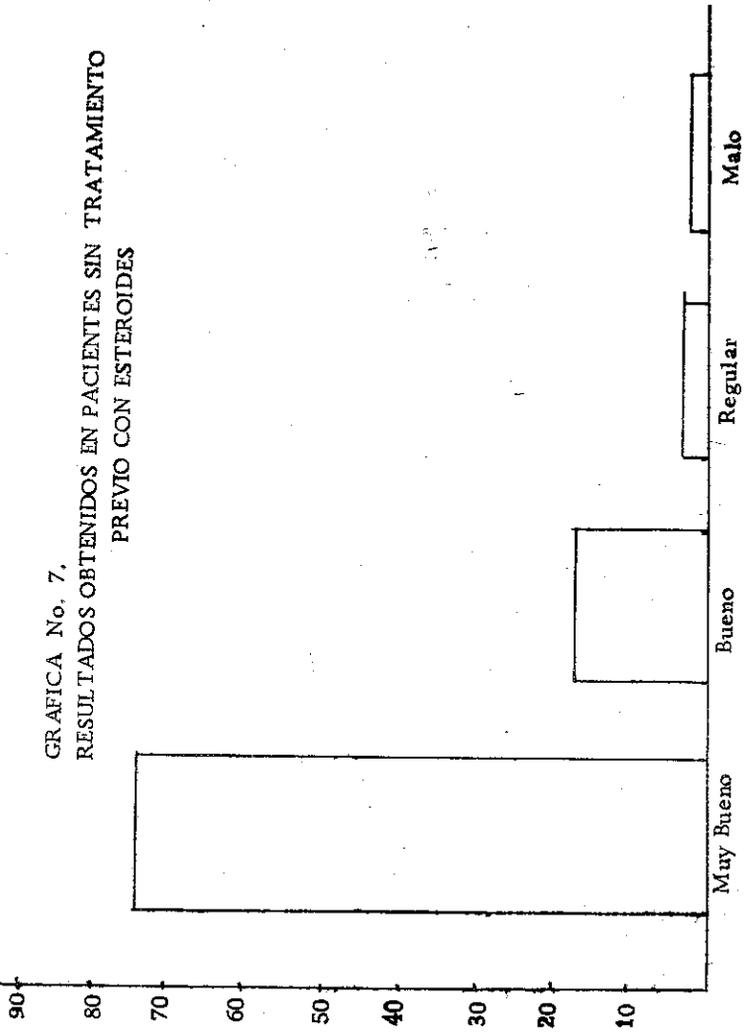


Total 32 ptes.

GRAFICA No. 6.
RESULTADO OBTENIDO EN PACIENTES TRATADOS
PREVIAMENTE CON ESTEROIDES.



GRAFICA No. 7.
RESULTADOS OBTENIDOS EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO
PREVIO CON ESTEROIDES



7. CONCLUSIONES

1. El cromoglicato disódico es un medicamento efectivo en el asma bronquial, previniendo las crisis asmáticas.
2. En los asmáticos extrínsecos que usaron el medicamento en mención en etapas tempranas de la enfermedad, tuvieron mejor resultado que los que lo usaron tardíamente.
3. En el asma intrínseca, el fármaco demostró ser menos efectivo que en la extrínseca.
4. Los pacientes que no habían recibido tratamiento previamente con esteroides, tuvieron mejores resultados - que aquellos que los habían usado.
5. Si bien los resultados obtenidos en pacientes que anteriormente habían recibido esteroides no fueron muy buenos, en muchos de estos hubo disminución de la dosis de esteroides e incluso el 58% dejó de usarlos.

RECOMENDACIONES

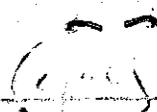
1. Recomendamos el uso del cromoglicato disódico sobre todo en el asma extrínseca donde los resultados son los mejores.
2. Usar el cromoglicato disódico en etapas tempranas de la enfermedad, ya que los resultados son mejores en esta fase.
3. Puede emplearse este medicamento aún en pacientes - que ya han usado esteroides o que lo usan, ya que en nuestras experiencias muchos dejaron de tomarlos o - bien disminuyeron la dosis de mantenimiento.
4. No debe emplearse esta droga en períodos de crisis asmáticas ya que se ha comprobado que la misma puede acentuar la dosis.

8. BIBLIOGRAFIA

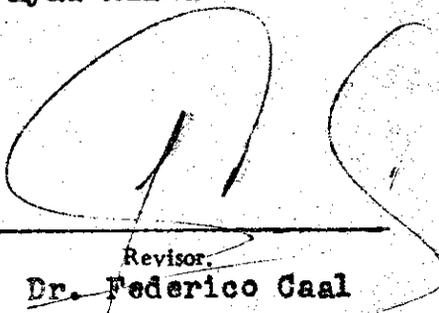
1. Allsop, D.B. (1970). Pharmaceutical benefits: disodium cromoglycate. (Correspondence). *Med. J. Aust.* - 1, 1020.
2. Altounyan, R.E.C. (1967). Inhibition of experimental asthma by a new compound—disodium bromoglycate "Intal". (Abstract). *Acta allerg.* 22, 487.
3. Altounyan, R.E.C. (1970). Changes in Histamina and atropine responsiveness as a guide to diagnoses an evaluation of therapy in obstructive airways disease. In "Disodium cromoglycate, in allergic airways disease" (J. Pepys and A.W. Frankland, eds.) London, Butterworthe. p. 47.
4. Altounyan, R.E.C. and Howell, J.B.L. (1969). Treatment of asthma with disodium cromoglycate (FPL 670, "Intal"). *Respiration* 26 (Suppl.), 13.
5. Assem, E.S.K. and Mongar, L.L. (1970). Inhibition of allergic reactions in man and other species by cromoglycate. *Int. Archs allergy appl. Immun.* 36, 68.
6. Bateman, P.P. (1970). Experiences with "Intal". (Abstract). *Med. J. Aust.* 1, 84.
7. Baving, G. and Ulmer, W.T. (1970). Über die Behandlung Chronisch-Obstruktiver Atemwegserkrankungen mit Cinatrium cromoglicicum (Intal). *Med. Welt* 25, 1155.

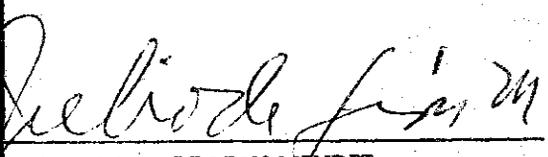
8. Blackhall, M.I. and Jones, R.S. Effect of Intal on post exercise broncho-constriction in asthma. In "Disodium cromoglycate in allergic airways disease" J. Pepys and A.W. Frankland, eds.) London Butterworths. P. 63.
9. Blair, A.M.J.N. and Clarke, A.J. (1969). Disodium cromoglycate a Specific inhibitor of certain reagin (Type II) antibody-antigen reactions, in "Cellular and humoral mechanisms in anaphylaxis and allergy" (H.Z. Marat, ed.) Basel, Karger, p. 114.
10. Blair, A.M.J.N. and Woods, A. (1969.) The effects of isoprenaline, atropine and disodium cromoglycate on ciliary motility and mucous flow measured in vivo in cats. Br. J. Pharmac. 35, 379 P.
11. Booij-Noord, H., Orie, N.G.M., Berg, W Chr. and de Vries, K. (1970). Protection test on bronchial allergen Challenge with disodium cromoglycate and thiazinamium. J. Allergy, 46, 1.
12. Booij-Noord, H. and de Vries, K. (1969). Protection tests on allergen Challenge with disodium cromoglycate. Beitr. Klin, Tuberk. 141, 173.
13. British Medical Journal. Medicine Today (1968). Disodium cromoglycate in the management of asthma. Br. Med. J. 3, 172.
14. Bruce, R.A. and Hansell, J.B. (1968). Disodium cromoglycate in asthma Practitioner 201, 915.

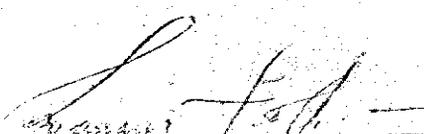
15. Bürgi, H. (1970). Behandlung von asthma bronchiale und chronischer astmatischer Bronchitis mit Dinatrium cromoglicicum. Respiration 27 (Suppl.) 322.


Oscar Armando Ayau Milla

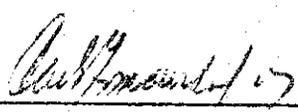
Asesor.
los Aragón


Revisor.
Dr. Federico Gaal


DR. JULIO DE LEON MENDEZ
Director de la Fase


DR. MARIANO GUERRERO ROJAS
- Secretario.

Vo. Bo.


DR. CARLOS ARMANDO SOTO G.
Decano.