

# EFECTO BRONCODILATADOR DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN EL ASMA. COMUNICACION DE UN CASO

F. SANCHEZ-TORIL, L. PRIETO, J. PALOP, M. JUYOL, A. PARICIO y J. CASTRO

Sección de Alergia. Servicio de Medicina Interna. Hospital Dr. Peset. Valencia.

Se describe un caso de rinosinusitis hiperplásica y asma bronquial intrínseco en el que diferentes analgésicos (dipirone, paracetamol, aspirina, indometacina, naproxen) mostraron efecto broncodilatador, que se objetivó mediante valoración funcional respiratoria antes y en diferentes momentos después de administrar cada fármaco. Es éste el 9.º enfermo comunicado hasta la actualidad con esta especial susceptibilidad a la acción de los analgésicos en sus vías aéreas y el primero en el que se ha objetivado la existencia de poliposis nasal y efecto broncodilatador con el paracetamol. Algunos de los rasgos clínicos encontrados en la paciente apoyan la hipótesis de que el efecto beneficioso de los analgésicos pudiera ser transitorio y que estos fármacos desencadenarían broncospasmo en un momento dado.

*Arch Bronconeumol 1985; 21:241-244*

## Introducción

Los analgésicos han pasado a ocupar en los últimos años uno de los primeros lugares como causa de accidentes medicamentosos (observación personal) y, dentro de éstos, el asma inducido por analgésicos es, sin duda, uno de los cuadros mejor caracterizados<sup>1</sup>. La incidencia de idiosincrasia por analgésicos en los pacientes asmáticos varía entre el 1,9 % y el 3,8 % cuando el diagnóstico se fundamenta exclusivamente en la historia clínica<sup>2,3</sup>, pero aumenta hasta cifras que oscilan entre el 13 % y el 19 % cuando aquél se realiza mediante test de provocación<sup>3-7</sup>.

Recibido el 4-12-1984 y aceptado el 11-5-1985.

Bronchodilating effect of non-steroid anti-inflammatories in asthma. One case

The authors describe a patient with hyperplastic rhinosinusitis and intrinsic bronchial asthma with whom different analgesics (dipirone, paracetamol, aspirine, indomethacin, naproxen) had a bronchodilating effect demonstrated through respiratory function tests before and at different moments following administration of each drug. To the authors knowledge this is only the 9th case documented with this particular susceptibility of the airways to these analgesics and the first case with nasal polyposis and a bronchodilating effect of paracetamol.

Some of the clinical features of this patient support the hypothesis that the beneficial effect of these analgesics may be only transient and that the drugs will trigger bronchospasms at certain moments.

Por otra parte, el efecto beneficioso de la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos se ha mencionado por algunos autores<sup>8-11</sup>, pero, en nuestro conocimiento, solamente se han publicado tres estudios detallados<sup>12-14</sup> y se han descrito un total de 8 pacientes con esta anormal respuesta en sus vías aéreas.

## Observación clínica

Enferma de 65 años con antecedentes personales de cólicos hepáticos y alergia a penicilina y que desconoce antecedentes familiares atópicos. Desde la edad de 61 años viene sufriendo episodios recortados de disnea con sibilantes y tos seca, que duran habitualmente horas en cada ocasión, sin estacionalidad aparente y relacionados con la exposición a determinados irritantes respiratorios, humo e infecciones respiratorias. Aproximada-



**TABLA I**

**Valor porcentual y absoluto del VEMS al iniciar el test y porcentajes de incremento a los 30, 60, 120 y 180 minutos de la administración de cada fármaco**

	Dosis (mg)	Abs (i)	% VEMS (i)	Δ % VEMS (min)			
				30	60	120	180
Dipirona	575	1.100	49	23	31	36	36
Indometacina	50	1.000	45	35	45	30	30
Fenilbutazona	200	1.110	49	0	0	4	0
Fenilbutazona	400	850	38	0	0	17	11
Paracetamol	500	900	40	11	55	55	39
Glafenina	200	1.500	67	0	0	0	-10
Naproxen	250	950	42	5	26	42	37
Salsalato	500	1.450	65	0	0	0	3
AAS	500	850	38	0	41	47	41
Tartracina	25	1.050	47	-4	-9	-9	-9
Placebo		1.110	49	0	-5	-9	-9

Abs (i): Valor absoluto inicial del VEMS en mililitros.  
 % VEMS (i): Porcentaje, con respecto al teórico, del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, en situación basal.  
 Δ % VEMS: Porcentaje de incremento, con respecto al valor basal, del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, en los diferentes tiempos después de la administración de cada fármaco. Se expresa precedido del signo — cuando el valor obtenido tras el fármaco es menor que el inicial.

mente 1 año después del comienzo de su enfermedad había descubierto que la administración de 125 o 250 mg de aspirina producía mejoría de sus síntomas respiratorios, subjetivamente más importante que la administración de salbutamol, motivo por el que comenzó a usar este analgésico como tratamiento de sus crisis de broncospasmo. Durante un ingreso hospitalario, motivado por un episodio de broncospasmo de días de evolución, comprobamos que, además de la aspirina, otros analgésicos como la dipirona (oral e im) mejoraban su disnea al cabo de unos 30 minutos. La exploración clínica ponía de manifiesto sibilancias inspiratorias y espiratorias, mientras que la rinoscopia anterior en el momento de la primera exploración (nov. 83) era normal. La eosinofilia en esputo fue negativa (la paciente se estaba tratando con 30 mg de prednisona al día), mientras que en

**TABLA II**

**Valor porcentual del MMEF<sub>25-75</sub> al iniciar el test y porcentajes de incremento a los 30, 60, 120 y 180 minutos de la administración de cada fármaco**

	Dosis (mg)	Abs. (i)	% MMEF (i)	Δ % MMEF (min)			
				30	60	120	180
Dipirona	575	740	33	15	25	19	18
Indometacina	50	640	28	22	38	18	31
Fenilbutazona	200	565	25	7	2	17	1
Fenilbutazona	400	457	20	-6	2	22	12
Paracetamol	500	485	21	9	65	50	43
Glafenina	200	862	38	8	2	2	-8
Naproxen	250	452	20	13	41	93	88
Salsalato	500	821	36	1	2	12	4
AAS	500	440	20	2	46	68	49
Tartracina	25	607	26	-12	-12	-15	-15
Placebo		540	24	-7	-7	-10	-7

Abs. (i): Valor absoluto inicial del MMEF<sub>25-75</sub> en mililitros.  
 % MMEF (i): Flujo mesoespiratorio máximo en situación basal (porcentaje con respecto a su valor teórico).  
 Δ % MMEF: Porcentaje de incremento del flujo mesoespiratorio, con respecto al valor basal, en diferentes momentos después de la administración de cada fármaco. Se expresa precedido del signo — cuando el valor obtenido tras el fármaco es menor que el inicial.  
 AAS: Acido acetil salicílico.

sangre periférica había una eosinofilia de 584 cel/mm<sup>3</sup>. En el frotis nasal, la eosinofilia era del 2 %. El electrocardiograma mostraba q profunda en II, III y aVf. La cuantificación de IgG, IgA e IgM y los factores C3 y C4 del complemento arrojan valores normales. Los test cutáneos con *Dermatophagoides pteronissinus*, pólenes y hongos aerógenos fueron negativos y la cifra de IgE total de 29 UI/ml. La administración de isoprenalina por vía inhalatoria (0,4 mg) puso de manifiesto una reversibilidad valorable de la obstrucción, puesto que se observaron incrementos del 55 % y 68 % para el VEMS y MMEF, respectivamente.

En el control practicado en el mes de julio del 84 se objetivó la existencia de una poliposis nasal bilateral mediante rinoscopia anterior y la RX de senos mostraba un engrosamiento de la mucosa en ambos senos maxilares.

En días sucesivos administramos a nuestra paciente los fármacos que se relacionan en las tablas I y II, a las dosis que allí se especifican, en cápsulas de gelatina del mismo color y tamaño. Se realizó valoración clínica y estudio de la función respiratoria antes y a los 30, 60, 120 y 180 minutos de la administración de cada fármaco. La función respiratoria se cuantificó mediante los siguientes parámetros: VEMS, MMEF y resistencias totales de las vías aéreas, obteniéndose los valores espirométricos por neumotacografía y las resistencias totales de las vías aéreas por pletismografía con los diagramas  $\dot{V}/P_k$ , midiendo las resistencias por la pendiente de la recta que une los dos extremos (inspiratorio y espiratorio) del bucle. Se utilizó para la obtención de estos registros un equipo de exploración funcional Sidgeost FD-88-S y FD-91-S con sistema inscriptor X-Y Schreiber.

Se consideran cambios valorables para los valores espirográficos (VEMS y MMEF) los superiores al 20 % y para las resistencias (Raw) los superiores al 35 %<sup>12</sup>. Durante este período, se suspendió la administración de teofilina y esteroides, permitiéndose únicamente el empleo de un nebulizador de salbutamol no menos de 8 horas antes de comenzar cada test.

Los valores basales del VEMS estaban comprendidos entre el 38 % y el 67 % de su teórico. Los fármacos aspirina, paracetamol, naproxen, dipirona, indometacina, producían incrementos significativos, que comenzaron a ser valorables 1 hora después de la administración de cada fármaco, aunque fueron más pronunciados a las dos horas, habitualmente (tabla I). Con los fármacos fenilbutazona (200 y 400 mg), glaufenina, salsalato, tartracina y placebo no se observaron cambios dignos de mención (tabla I).

Los valores iniciales del MMEF estaban comprendidos entre el 20 % y el 38 % de su teórico. Con los fármacos aspirina, paracetamol, naproxen e indometacina se obtuvieron cambios superiores al 20 %, más marcados con los tres fármacos citados en primer lugar y algo menores con la indometacina (tabla II). Con la dipirona, los incrementos que se produjeron en el MMEF, están en los límites de las cifras consideradas como valorables. Con el resto de los fármacos no se observaron incrementos apreciables, aunque con 400 mg de fenilbutazona se observó un incremento del 22 % a las 2 horas (tabla II).

Los valores iniciales de las resistencias oscilaban entre 5,4 y 1,1 cmH<sub>2</sub>O/l/seg; en ningún caso, los cambios observados tras cada fármaco, alcanzaron cifras superiores al 35 %.

**Comentarios**

Los episodios de asma inducidos por analgésicos en algunos asmáticos parecen deberse a que estos fármacos producen un desequilibrio entre las prostaglandinas E y F, con predominio de estas últimas<sup>2,15</sup>, así como un aumento en la producción de leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, con actividad SRS-A (sustancia de reacción lenta de la anafilaxia)<sup>2,15,16</sup>.

El efecto observado con los antiinflamatorios no esteroideos en nuestra paciente no es fácil de entender. Para explicar este efecto paradójico, Szczeklik<sup>13,14</sup> propone como causa de la mejoría del



broncospasmo en estos pacientes, la retirada de su tracto respiratorio de un producto de la ciclooxigenación del ácido araquidónico, que podría ser la prostaglandina F2 alfa, el tromboxano A2 u otros metabolitos aún no conocidos. En nuestra paciente, la reversibilidad de la obstrucción detectada mediante medición seriada de la función pulmonar después de la administración de algunos de los fármacos (aspirina, paracetamol, naproxen, dipirona, indometacina) es claramente valorable para los parámetros espirométricos (VEMS, MMEF), mientras que no hubo cambios en estos parámetros después de administrar fármacos como fenilbutazona (200 mg), glafenina, salsalato y tartracina. No hemos conseguido objetivar cambios valorables en las cifras de las Raw con los analgésicos que producían broncodilatación cuantificada espirométricamente. No tenemos ninguna explicación para este hallazgo, pero nuestros resultados son concordantes con los obtenidos por Kordansky<sup>12</sup>. Si aceptamos la hipótesis propuesta por Szczeklik<sup>13,14</sup> para explicar el efecto broncodilatador de los antiinflamatorios no esteroides en estos enfermos, resulta paradójica la ausencia de broncodilatación con fenilbutazona, puesto que este fármaco es un inhibidor de la ciclooxigenasa. Kordansky<sup>12</sup> obtiene un efecto adverso sobre la función pulmonar después de administrar este fármaco al individuo por él comunicado, a la dosis de 200 mg. Aunque nosotros no objetivamos empeoramiento de la función pulmonar en nuestra paciente al administrar la misma dosis, tampoco hubo broncodilatación y además, con la dosis de 400 mg, sólo objetivamos una mejoría del broncospasmo valorable a las 2 horas, que no persistía en la evaluación practicada 60 minutos después. Stone<sup>17</sup> ha encontrado que la fenilbutazona suprime selectivamente la síntesis de prostaglandina E2, mientras que aumenta la producción de prostaglandina F2 alfa, lo que podría explicar el empeoramiento observado en la función pulmonar que ocurre en el enfermo comunicado por Kordansky<sup>12</sup>, pero nuestros resultados no confirman este hecho.

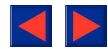
Aunque se acepta que el paracetamol, a las dosis terapéuticas, es un inhibidor selectivo de la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central<sup>18</sup>, este fármaco se comportó como un broncodilatador tan eficaz como la aspirina en nuestra paciente. Puede explicarse este efecto inesperado admitiendo que la enferma tuviese una especial sensibilidad a la acción del producto a nivel periférico. No observamos efecto broncodilatador con la glafenina, pero, en nuestra opinión, este hallazgo no es concluyente, puesto que el efecto pudiera haber aparecido con dosis más altas. La ausencia de efecto broncodilatador con la tartracina y el importante efecto de la indometacina confirman los hallazgos de otros autores<sup>12</sup>. La dipirona produjo un claro efecto broncodilatador cuantificado mediante el VEMS, aunque éste fue más discreto en el

MMEF, lo que podría deberse a una acción parcialmente selectiva de este fármaco sobre vías aéreas grandes, confirmando el hallazgo de Szczeklik<sup>14</sup>. El salsalato no proporcionó mejoría alguna a nuestra paciente.

Finalmente, creemos importante señalar el hecho de que la enferma descrita presente, en el momento actual, una poliposis nasal bilateral, cuyas primeras manifestaciones clínicas (hiposmia y obstrucción) han aparecido casi 5 años después del inicio de su enfermedad y 4 años después de observar el efecto beneficioso de la aspirina. Este hallazgo no se ha descrito en ninguno de los enfermos comunicados y representa un importante nexo de unión y quizá de interrelación con el asma inducido por aspirina. Farr<sup>19</sup> aventura la posibilidad de que el uso prolongado de los antiinflamatorios no esteroides en los pacientes con asma mejorado por analgésicos podría conducir, en algún momento, a la inducción de broncospasmo por analgésico. La existencia de pólipos hace temer esta evolución en nuestra paciente, pero, hasta la actualidad, continúa observando mejoría después de la administración de algunos analgésicos.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68:975-976.
2. Settipane GA, Chafee FH, Klein DE. Aspirin intolerance II. A prospective study in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53:200-204.
3. Rachelefsky GS, Coulion A, Siegel SC, Stiehm ER. Aspirin intolerance in chronic childhood asthma: detected by oral challenge. *Pediatrics* 1975; 56:443-448.
4. McDonald JR, Mathison PA, Stevenson DD. Aspirin intolerance in asthma, detection by oral challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50:198-201.
5. Delaney JC. The diagnosis of aspirin idiosyncrasy by analgesic challenge. *Clin Allergy* 1976; 6:177-181.
6. Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64:32-37.
7. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64:500-506.
8. Stenius SM, Lemola M. Hipersensitividad to acetylsalicylic acid (ASA) and tartrazine in patients with asthma. *Clin Allergy* 1976; 6:119-129.
9. Basomba A, Pomar A, Peláez A, Villalmanzo IG, Campos A. The effect of sodium cromoglycate in preventing aspirin induced bronchospasm. *Clin Allergy* 1976; 6:269-275.



10. Spector SL, Farr RS. Aspirin idiosyncrasy: asthma and urticaria. En: Middleton E, Reed CH, Ellis E. Allergy. Principles and practice. St. Louis. The CV Mosby Co 1983; 1249-1273.
11. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med* 1973; 78:57-63.
12. Kordansky D, Adkinson NF, Norman PS, Rosenthal RR. Asthma improved by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1978; 88:508-511.
13. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Nizankowska E. Asthma relieved by aspirin and by other cyclo-oxygenase inhibitors. *Thorax* 1978; 33:664-665.
14. Szczeklik A, Nizankowska E. Asthma improved by aspirin-like drugs. *Br J Dis Chest* 1983; 77:153-158.
15. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysic G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975; 1:67-68.
16. Vane JR. The mode of action of aspirin and similar compounds. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 691-704.
17. Stone KJ, Mather SJ, Gibson PP. Selective inhibition of prostaglandin biosynthesis by gold salts and phenylbutazone. *Prostaglandins* 1975; 10:241-245.
18. Flower R, Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol. *Nature* 1972; 240-244.
19. Farr RS, Spector SL, Wangaard C. Asthma and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1978;89:577.