

# Asma. Cómo actuar.

## Alergia – Intolerancia a AINEs

**J. Pellegrini Belinchón(\*)**, **C. Ortega Casanueva(\*\*)**. (\*)Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud de Pizarrales. Profesor Asociado de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. Coordinador del Grupo de Trabajo de Asma y Alergia de la SEPEAP. (\*\*)Pediatra y Alergóloga Hospital Quirón San José. Vocal del Grupo de Trabajo de Asma y Alergia de la SEPEAP.

### Resumen

La adolescencia es un periodo de transición en el que se producen cambios no solamente a nivel físico o biológico, sino también a nivel psíquico, emocional y social, y el asma como enfermedad crónica también experimenta cambios en estas edades. Por una parte disminuyen notablemente las infecciones víricas y por lo tanto su relación con el asma; por otra aumentan considerablemente los episodios de broncoespasmo inducidos por ejercicio con respecto a edades inferiores, y se producen cambios importantes en cuanto al desarrollo y manifestación de la enfermedad.

Así, el asma inducido por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es excepcional en la infancia, por eso cuando aparece durante la adolescencia no es extraño que el pediatra no piense en este problema en las primeras manifestaciones de la enfermedad tal y como se plantea en el presente caso clínico.

**Palabras clave:** *Adolescencia; Asma; Reacciones adversas a AINE; Alergia; Intolerancia.*

### Abstract

Adolescence is a transitional period in which changes occur not only at physical or biological level, but also at psychological, emotional and social levels; and asthma, as a chronic disease, is also modified during these ages. On one hand, there is a remarkable decrease in viral infections and therefore its relation with asthma; on the other, there is a great increase in the episodes of exercise-induced bronchospasm as compared to younger ages. Major changes take place in the development and manifestation of the disease. Thus, asthma induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is exceptional in childhood, so its presentation during adolescence can be unperceived by the pediatrician, as demonstrated in this clinical case.

**Keywords:** *Adolescence; Asthma; NSAID adverse reactions; Allergy; Intolerance.*

**El asma, problema de salud grave que afecta a todos los grupos de edad, está aumentando a nivel mundial sobre todo en niños.**

## Introducción

El asma, problema de salud grave que afecta a todos los grupos de edad, está aumentando a nivel mundial sobre todo en niños. Altera la vida de las familias y constituye una importante carga para los sistemas sanitarios. Como enfermedad crónica de capacidad de expresión heterogénea, constituye un problema creciente tanto para la sociedad como para las familias con niños y adolescentes asmáticos.

La prevalencia del asma en España en niños mayores es relativamente baja, si la comparamos con países anglosajones, según el *"International Study of Asthma and Allergies in Childhood"* (ISAAC) aproximadamente un 9% de los niños de 13-14 años reconocen haber tenido síntomas durante el año anterior, y el 10% de padres de niños de 6-7 años informan de que sus hijos han padecido sibilancias en el mismo período. Esta prevalencia ha permanecido constante en los niños mayores entre 1994 y 2002, mientras que ha aumentado de forma notable (de 7% a 10%) en los niños de 6-7 años.<sup>1,2</sup>

Aunque guías al uso, como la *"Global Initiative for Asthma"* (GINA 2014), la *Guía Española para el Manejo del Asma* (GEMA 2009, pendiente de publicación la nueva GEMA 2015) o el *Consenso de las 5 Sociedades Pediátricas Españolas* de 2007<sup>3-5</sup> y otras guías internacionales, no dedican un apartado específico a la adolescencia, la mayoría de pediatras, alergólogos o neumólogos que atienden adolescentes asmáticos reconocen que son pacientes especiales, con problemas inherentes a la edad y a las características propias de esta etapa de la vida, que influyen directamente sobre la percepción de la enfermedad y el tratamiento y manejo del asma.

## Caso clínico

Adolescente de 14 años, diagnosticada de asma moderada con estudio alérgico negativo y controlada en Atención Primaria, que ingresa en un hospital con crisis grave de asma.

**Antecedentes familiares.** Padre diagnosticado de asma hasta los 5 años de vida. Pruebas alérgicas negativas. Posteriormente no presenta sintomatología alérgica ni respiratoria. Madre no alergias. Abuelo paterno fumador. Diagnosticado de EPOC. Resto sin interés.

**Antecedentes personales.** Diagnosticada de exantema súbito a los 9 meses. Hasta los 13 meses de vida que inicia la guardería no había presentado episodios de sibilancias. Diagnóstico clínico de bronquiolitis durante el invierno a los 14 meses. Desde entonces presenta episodios de sibilancias, 3-4 al año coincidiendo con procesos catarrales, ocasionalmente con fiebre. Clasificada como **"asma leve episódica ocasional"** en relación con infecciones. No se instaura tratamiento de base del asma. Se trataban los procesos con Salbutamol inhalado con respuesta adecuada. Solo en una ocasión precisó un ciclo de Corticoides orales.

Nunca fue ingresada con ninguno de estos procesos en los primeros años de vida, ni presentó signos o síntomas de dermatitis atópica, tampoco de rinitis estacional o perenne, ni prurito ocular ni otros signos sugerentes de alergia. No presenta sintomatología con el ejercicio.

Su crecimiento y desarrollo a lo largo de la infancia fue correcto con percentiles de peso y talla adecuados para la edad y sin enfermedades reseñables salvo varicela a los 7 años de edad. Las exploraciones realizadas en las revisiones programadas en Atención Primaria fueron normales salvo mínimos problemas ortopédicos solucionados con el crecimiento.

**Pruebas complementarias.** Como a los 6 años, aunque de forma ocasional continuaba presentando episodios de sibilancias. Se realiza estudio en el Servicio de Alergia:

- Pruebas cutáneas: Prick negativo a neuroalérgenos y alimentos.
- Ig E total en límite alto de la normalidad.
- Espirometría forzada: Parámetros en rango normal.
- Prueba de broncodilatación negativa.

La espirometría presenta un patrón normal con morfología de la curva aceptable. El porcentaje de la relación FEV1/ Capacidad Vital Forzada de la paciente es del 87.89% (104% del valor teórico), con un FEV1 de 1,99 L (84.9% del valor teórico). Se realiza prueba de broncodilatación, siendo esta negativa (1,4% de mejoría).

Pruebas funcionales normales. Gráfico 1.

## Evolución durante la adolescencia

Tras varios años sin sintomatología respiratoria, a los 11 años comienza de nuevo con episodios de asma. El primer año, de forma ocasional y muy variable en 3 ocasiones. No precisó ingreso y fue tratada con salbutamol en las crisis, con buena evolución sin necesidad de tratamiento de base del asma. Pero desde que cumple los 12 años aumentan de forma importante los episodios de asma, presenta crisis casi todos los meses, 10 exacerbaciones durante ese año. Los periodos intercrisis son asintomáticos. Tiene buena tolerancia al ejercicio. Se realiza una espirometría tras una crisis en la que presenta por primera vez un patrón obstructivo moderado con prueba broncodilatadora positiva. Gráfico 2.

A lo largo de los 12-13 años, se instauró tratamiento de base del asma con Fluticasona a dosis medias +  $\beta_2$  adrenérgicos de larga duración (LABA), pero ante la falta de respuesta se aumenta la dosis de corticoides inhalados y se trata con Fluticasona a dosis altas + LABA. Tras el cambio de tratamiento, aunque las crisis fueron más leves, continuaba con la misma frecuencia de los episodios, una vez al mes aproximadamente. Se añadió Montelukast al tratamiento con evidente mejoría, presentando crisis más leves.

Durante el mes de septiembre, en una excursión familiar a la sierra, presenta una crisis de asma grave, con Saturación de Oxígeno del 75% y *Pulmonary Score* de 7puntos. Aunque presenta una ligera mejoría, no responde a la medicación de rescate en el Centro de Salud rural donde es atendida. Tras administrarle tratamiento con nebulizado de Salbutamol y Bromuro de Ipratropio y corticoide oral, mantiene una saturación de Oxígeno del 82%, por lo que se decide el traslado urgente a un centro hospitalario donde ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) con el diagnóstico de crisis asmática grave.

Tras ser dada de alta en la UCIP, pasa a planta y se decide repetir el estudio alérgico.

## Diagnóstico

Reacción adversa a los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE)

Rehistoriando a la niña y a su familia comentan que esta presentó la menarquia a los 11 años. Aunque el pediatra no tenía constancia en la historia clínica, presentaba dismenorrea, para las que ocasionalmente tomaba paracetamol, pero cuando el dolor era más intenso se medicaba con ibuprofeno. Al poco tiempo comenzaron las crisis coincidiendo con la menstruación y por

lo tanto con la toma de Ibuprofeno. La menstruación, al principio muy irregular, con el paso de los meses se fue haciendo regular, una vez al mes.

## Discusión

La primera reflexión que se plantea ante el caso clínico expuesto es que los niños al crecer van disminuyendo el nivel de consultas con el pediatra, apareciendo determinadas cuestiones de las que prefieren no hablar, aumentando su autonomía personal, pero también familiar, con respecto al “pediatra de toda la vida”. Este puede no hacerse a la idea de que los niños se hacen mayores, empiezan la adolescencia y ante patologías muy poco frecuentes durante la infancia, no hacen las preguntas adecuadas durante la anamnesis.

Se entiende por Reacción Adversa a un Medicamento (RAM) cualquier reacción indeseable o perjudicial y generalmente no esperada que ocurre tras la administración de una dosis de un fármaco.

Todavía hay discrepancias, y por lo tanto, existen distintas hipótesis que intentan explicar los mecanismos por los que se producen las reacciones adversas a los AINE.

Para el clínico, el problema surge cuando aparecen situaciones clínicas semejantes o muy parecidas, con urticaria, ocasionalmente angioedema, otras veces asma con otros signos y síntomas cutáneos, digestivos o respiratorios pero que pueden tener mecanismos patogénicos totalmente distintos, por lo que el abordaje del problema deberá ser diferente.

Se pueden producir casos de alergia, mecanismo inmunológico Ig E mediada, pero solo en determinados casos se ha podido demostrar, y estos pacientes presentan unas características clínicas la mayoría de las veces específicas. Así, cuando se presenta un cuadro de anafilaxia producido por un AINE con mecanismo inmunológico de tipo reagínico, después de realizar los estudios pertinentes, se comprueba que hasta el 90% de estos pacientes presentan un patrón selectivo de sensibilidad frente a ese AINE concreto que provocó la reacción o al grupo al que pertenece, pero tolera perfectamente otros AINE, incluso aquellos con una capacidad importante de inhibición de las enzimas de la ciclooxigenasa (COX), incluida la COX 1.<sup>7</sup>

Los AINE, sabemos desde hace muchos años, tienen acciones antiinflamatorias, analgésicas, antipiréticas y de inhibición de la función plaquetaria. Y estas acciones según la teoría patogénica más aceptada en el momento actual, se basa en la capacidad de los AINE, para inhibir la vía de la ciclooxigenasa e impedir el metabolismo del ácido araquidónico a prostaglandina. Al inhibir esta vía, habitualmente se consigue su acción evitando la degranulación de los mastocitos y la liberación de histamina, pero en determinados casos, al inhibir la vía de la ciclooxigenasa, se potencia la vía de lipooxigenasa, produciendo una liberación masiva de leucotrienos que explicarían la sintomatología de la intolerancia a estos fármacos.<sup>7,8</sup>

Con respecto a la prevalencia, aunque hay discrepancias con respecto a la clínica presentada y al método diagnóstico utilizado, en un metaanálisis publicado por Jenkins y colaboradores en 2004 concluyeron que la prevalencia de las reacciones adversas a AINE diagnosticadas por provocación oral controlada (POC) eran mucho más bajas en niños que en población adulta, 5%, versus 21%.<sup>6</sup>

El paciente típico con asma inducido por AINE, suele ser un adulto que ha empezado previamente con una rinosinusitis hipertrófica, ocasionalmente agravada con sobreinfecciones bacterianas, a veces diagnosticado de pólipos nasales y que termina con cuadros de asma relacionados con la toma de este tipo de medicamentos. Realmente la aparición de este problema

**Cuando se presenta un cuadro de anafilaxia producido por un AINE con mecanismo inmunológico de tipo reagínico, después de realizar los estudios pertinentes, se comprueba que hasta el 90% de estos pacientes presentan un patrón selectivo de sensibilidad frente a ese AINE concreto que provocó la reacción o al grupo al que pertenece, pero tolera perfectamente otros AINE, incluso aquellos con una capacidad importante de inhibición de las enzimas de la ciclooxigenasa (COX), incluida la COX 1.**

durante la infancia es excepcional y el pediatra no siempre piensa en esta posibilidad ante procesos, al parecer inexplicables, de empeoramiento de un asma hasta ese momento correctamente controlada.

Aunque hay una gran variedad en la expresión de las reacciones a los AINE de tipo respiratorio, lo más frecuente es la aparición de una rubefacción facial, a veces generalizada, que se acompaña de congestión ocular, nasal a veces con rinorrea y que se puede asociar a una crisis asmática entre 30 minutos y 4 horas después de la ingestión del fármaco.<sup>9</sup>

En general se producen reacciones de tipo cutáneo, de tipo respiratorio, combinadas de tipo cutáneo y respiratorio e incluso de tipo sistémico, estos últimos muy difícil de diferenciar de una reacción anafiláctica.

Las reacciones de tipo cutáneo suelen manifestarse como una combinación variable entre urticaria, angioedema y exantemas maculopapulosos con distinta distribución entre 1 y 6 horas después de la ingestión del AINE. Hay reacciones asociadas a otras enfermedades concomitantes, otras relacionadas con urticarias crónicas, a veces con reacciones sistémicas parecidas a la anafilaxia, pero probablemente durante la adolescencia, la forma de presentación más frecuente es la forma infantojuvenil o “angioedema periorbitario aislado”, relacionado habitualmente con el ácido acetil salicílico, la dipirona o el ibuprofeno. Estos cuadros, que se manifiestan en la primera o con mayor frecuencia en la segunda década de la vida, suelen asociarse a una historia alérgica a neumoalergenos, fundamentalmente ácaros.<sup>7</sup>

Pero también están descritas reacciones combinadas, cutáneas y respiratorias, siendo estas reacciones mixtas más frecuentes en la población infantojuvenil.<sup>7</sup>

Es preciso recordar al lector interesado en el tema, la posible reacción cruzada entre AINEs, tanto del mismo grupo como de otros, relacionados frecuentemente con la capacidad de inhibición de la COX in vitro.

## Asma en la adolescencia

Por último se expondrán a continuación de forma muy resumida algunas características especiales del asma durante la adolescencia, de esta enfermedad crónica, la más prevalente en la infancia.

La prevalencia del asma en España en niños mayores es relativamente baja, si lo comparamos con otros países de nuestro entorno, según el “*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*” (ISAAC) aproximadamente un 9% de los niños de 13-14 años reconocen haber tenido síntomas durante el año anterior, y el 10% de padres de niños de 6-7 años informan que sus hijos han padecido sibilancias en el mismo período. Esta prevalencia ha permanecido constante en los niños mayores entre 1994 y 2002, mientras que ha aumentado de forma notable (de 7% a 10%) en los niños de 6-7 años.<sup>1,2</sup>

Durante la adolescencia, cambian los precipitantes y factores etiológicos, hay pocos procesos en relación con infecciones, y aunque se mantiene o incrementa la etiología alérgica sobre todo a neumoalergenos como pólenes, ácaros u hongos, la presencia de broncoespasmo inducido por ejercicio es mayor que en otras edades, 20% frente al 5,5% descrito en edades inferiores.<sup>10</sup> Además, el asma, que es más frecuente en varones durante la infancia, durante la adolescencia iguala su prevalencia con respecto al sexo pero aumenta en las mujeres en la edad adulta. Se

**Reacción a AINE tipo respiratorio: rubefacción facial, congestión ocular y nasal, y crisis asmática.**

inician además a estas edades formas de asma más típicas de la edad adulta como el asma intrínseca o la intolerancia a AINEs.<sup>11,12</sup>

La mayoría de pediatras, alergólogos o neumólogos que atienden adolescentes asmáticos reconocen que son pacientes especiales, con problemas inherentes a la edad y a las características propias de esta etapa de la vida, que influyen directamente sobre la percepción de la enfermedad y el tratamiento y manejo del asma.

A pesar de que las guías al uso, como la *Global Initiative for Asthma: GINA 2014*, la *Guía Española para el Manejo del Asma* (GEMA 2009, pendiente de publicación la nueva GEMA 2015) o el *Consenso de las 5 Sociedades Pediátricas Españolas* de 2007<sup>3-5</sup> y otras guías internacionales no dedican un apartado específico a la adolescencia, la mayoría de pediatras, alergólogos o neumólogos que atienden adolescentes asmáticos reconocen que son pacientes especiales, con problemas inherentes a la edad y a las características propias de esta etapa de la vida, que influyen directamente sobre la percepción de la enfermedad y el tratamiento y manejo del asma.<sup>12</sup>

Durante la adolescencia, como periodo de transición, se producen cambios en las esferas biológica, emocional, psicológica y social, incluida su relación con el “grupo de iguales”. Es una etapa de la vida donde se desarrolla de forma paulatina la autonomía e identidad personal, el reconocimiento de su “nuevo” cuerpo, la necesidad de autoafirmación con respecto a las personas que hasta ahora han sido sus referentes, se rebelan contra las normas establecidas, se producen cambios en cuanto a sentimientos y actitudes frente a su enfermedad. Son momentos donde las posibles diferencias con sus nuevos referentes, el “grupo de iguales” son mal aceptadas, quieren estar inmersos en su grupo y confundirse con él, se exagera entonces la sensación de injusticia ante la enfermedad crónica y el adolescente se pregunta ¿por qué yo?.

Todas estas circunstancias pueden condicionar el curso y el manejo del asma. Se producen actitudes de rechazo hacia la enfermedad, se pueden negar a tomar la medicación de base delante de sus amigos, a evitar los precipitantes del asma o a realizar el calentamiento adecuado antes de la práctica deportiva para soslayar el broncoespasmo inducido por ejercicio o evitar hacer deporte durante las crisis asmáticas, a minimizar la sintomatología no reconociendo las situaciones de inicio de crisis o empeoramiento paulatino del proceso, negándose a aceptar las posibles limitaciones en su vida cotidiana que les produce el asma,<sup>13</sup> con una vivencia de angustia-miedo-limitación<sup>12</sup>.

La tendencia a imitar comportamientos de adultos, como el consumo de alcohol o el tabaquismo pueden ser muy negativos para el control del asma.

La necesidad de “inmediatez” del adolescente en cuanto al resultado de la medicación, puede llevar a estos pacientes a un control inadecuado de la enfermedad.

La necesidad de “inmediatez” del adolescente en cuanto al resultado de la medicación, puede llevar a estos pacientes a un control inadecuado de la enfermedad. Como no ve resultado inmediato con la medicación de base, tiende a ignorarla, se produce entonces un abuso de medicación de rescate con la que “nota” resultados evidentes e inmediatos, pero que conduce a un mal control de la enfermedad, con exacerbaciones más frecuentes e importantes y una disminución de la calidad de vida.

Si en el asma, como en cualquier enfermedad crónica, es fundamental la educación de los pacientes, en estas edades es imprescindible si se quiere conseguir un adecuado control. Por lo tanto, la implicación del paciente adolescente debe ser una realidad y para ello es necesaria la formación específica en adolescencia y la capacidad de flexibilidad por parte del personal sanitario.

**“Es necesario pactar con los adolescentes para conseguir el cumplimiento correcto del tratamiento de base del asma”**

## Bibliografía:

1. García-Marcos L, Quirós Blanco A, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Ureña IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59(12):1301-7.
2. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Battles-Garrido J, et al. Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain*. *Arch Bronconeumol* 2005. 2005;41(12):659-66.
3. Global initiative for asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Revised 2014. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2014\\_Aug12.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf) Consultado el 25 de enero de 2015.
4. Castillo Laita JA, de Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consenso sobre el tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(3):253-73.
5. Guía Española para el manejo del asma. *Guía Española para el Manejo del Asma*. 2009. [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_500\\_Aasma\\_GEMA2009.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_500_Aasma_GEMA2009.pdf) Consultado el 16 de enero 2015)
6. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004: 328-434.
7. Ortega Rodríguez NR, Quiralte Enriquez J, Fraj Lázaro J, Palacios Colom L. Reacciones adversas a los AINE: alergia, intolerancia. En Peláez Hernández A, Dávila González JJ, editores. *Tratado de alergología*. Ergon. Madrid. 2007: 1461-81.
8. Porto Arceo JA. Particularidades de la intolerancia AINEs en niños. *Allergol et Immunopathol* 2003;(3):109-25.
9. Ortega Rodríguez NR, Quiralte Enriquez J. Las reacciones idiosincrásicas a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (I): manifestaciones clínicas y mecanismos fisiopatológicos. En Lobera Labairu Ed. *Monografía editada por el Comité de Medicamentos de la SEAIC*. Saned. Madrid 2005: 99-118.
10. Solé D, Yamada E, Vana A, Costa Carbalho B, Naspitz C. Prevalence of asthma and related symptoms in school-age children in S. Paulo. Brazil – ISAAC. *Journal of Astma*. 1999,36;2:205-212.
11. Escribano Montaner A, García Hernández G. Asma en situaciones especiales. En Cobos N, Perez-Yarza EG, editores. *Tratado de Neumología Infantil*, 2ª ed. Madrid. Ergon. 2009: 731-746.
12. Alonso Lebrero E. Asma en situaciones especiales. En García-Marcos Álvarez L, Garde Garde J, Escribano Montaner A y Malmierca Sánchez F, editores. *Asma en Pediatría*. Barcelona. Edipharma. 2002:187-217.
13. Morell Bernabé JJ. Asma. En Hidalgo Vicario MI, Redondo Romero AM, Castellano Barca G editores. *Medicina de la Adolescencia. Atención integral*. Ergon. Madrid. 2012: 933-942.