



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

***INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES EN NIÑOS  
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO  
GOMEZ QUE INGRESARON CON CRISIS ASMÁTICA AL  
SERVICIO DE URGENCIAS EN UNA PANDEMIA DE  
INFLUENZA***

Presenta:  
Dra. Alicia Guadalupe Cázares

TUTOR DE TESIS

**DR. JAIME DEL RIO CHIVARDI  
MEDICO ADSCRITO A ALERGIA E INMUNOLOGÍA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO**  
**FEDERICO GÓMEZ**  
Instituto Nacional de Salud

México, D. F. Febrero 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



  
\_\_\_\_\_  
Dr. Jaime Nieto Zermeño  
Director de Enseñanza  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Jaime del Río Chivardi  
Médico Adscrito del Servicio de Alergia e Inmunología  
Hospital Infantil de México Federico Gómez  
TUTOR DE TESIS

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Alicia Guadalupe Cázares Camacho.  
Residente de Tercer año de Pediatría Médica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

***INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES EN  
NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
FEDERICO GOMEZ QUE INGRESARON CON  
CRISIS ASMÁTICA AL SERVICIO DE  
URGENCIAS EN UNA PANDEMIA DE  
INFLUENZA***

Por

**DRA. ALICIA GUADALUPE CAZARES CAMCHO.**

Tesis propuesta para obtener el título en

**PEDIATRÍA**

**Universidad Nacional  
Autónoma de México**

**2012**

## **AGRADECIMIENTOS ESPECIALES**

A DIOS: Por todos y cada uno de los momentos de mi vida.

A MI MADRE, TIA Y ABUELA Por darme la vida y llenarla de sonrisas, por sus enseñanzas, por su amor, su paciencia e incansable dedicación, apoyo y cariño, por hacerme la gran mujer que soy.

A MI FAMILIA: Por acompañarme, apoyarme y motivarme durante toda la residencia, a pesar de la distancia, y los momentos que perdimos juntos.

A MI ASESOR: Por la paciencia, el apoyo y el tiempo dedicado a este trabajo.

A TODOS LOS NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO: Por la sonrisas a pesar de la adversidad, por permitir aprender todo aquello que me ha formado como medico y ser humano.

# INDICE

	<b>PAGINA</b>
I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCION.....	3
III. ANTECEDENTES.....	5
IV. MARCO TEORICO.....	9
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
VI. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	25
VII. JUSTIFICACION.....	26
VIII. OBJETIVOS.....	27
IX. HIPOTESIS.....	28
X. METODOLOGIA.....	29
XI. VARIABLES.....	30
XII. RESULTADOS.....	32
XIII. DISCUSION.....	34
XIV. CONCLUSIONES.....	37
XV. BIBLIOGRAFIA.....	38
ANEXOS.....	41

## I. RESUMEN

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en pediatría.<sup>1,2,3</sup> Es caracterizada por obstrucción reversible al flujo del aire, hiperrespuesta e inflamación de la vía aérea, produciendo síntomas como disnea, tos, sibilancias y opresión torácica, dificultad respiratoria asociada con disminución del flujo espiratorio, la cual podría ser desencadenada por factores ambientales, en el caso de los niños las infecciones virales respiratorias son frecuentes desencadenantes, en su mayoría por rinovirus (hasta en un 80%)<sup>4</sup> y que junto con los aeroalérgenos aparecen de manera estacional. Se ha determinado que la estacionalidad de las crisis asmáticas está directamente relacionada con los picos de pólenes en el ambiente y con el incremento de infecciones de vías aéreas superiores, ocasionadas en su gran mayoría por virus. Los pacientes asmáticos tienen un patrón muy definido de recaídas y el grado de control es un factor predictor de la gravedad de las crisis. Se ha descrito que las alteraciones inmunológicas que disminuyen el efecto antiviral o que afectan la integridad de la mucosa respiratoria, aumentan el riesgo de exacerbaciones.<sup>4</sup>

Durante la alerta epidemiológica por influenza AH1N1 en el periodo comprendido del 1 de abril de 2009 a 28 de febrero de 2010 se tomó panel viral a todos los pacientes que acudieron al Hospital Infantil de México con dificultad respiratoria, tos y/o fiebre, entre ellos asmáticos y alérgicos conocidos, encontrando que un número de pacientes tenían como factor asociado y potencialmente disparador un virus.

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de infecciones virales en pacientes asmáticos de 2 a 18 años de edad que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez del 1° de abril de 2009 al 28 de Febrero de 2010 por una crisis asmática.

Se realizó un estudio analítico, retrospectivo, transversal, con pacientes quienes ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de crisis asmática. Se revisaron los expedientes de los pacientes hospitalizados en el mismo periodo recolectando el tipo de virus identificado, alérgenos a los cuales estaba sensibilizado, el control del asma previo a la crisis, la gravedad de la crisis, tratamiento durante el internamiento y tiempo de hospitalización y de estancia en unidad de terapia intensiva. Se registraron 128 pacientes con diagnóstico

de crisis asmática, observando un patrón estacional con mayor número de casos durante el mes de septiembre (25.5%); sin embargo la mayoría de los nuevos casos de influenza reportados por la Secretaría de Salud a nivel nacional, para influenza AH1N1 durante la alerta epidemiológica fueron durante los meses de abril y octubre.

Solo al 76.3% de las crisis asmáticas se les realizó inmunofluorescencia indirecta para determinar el agente viral. El más frecuente correspondió a virus de *Influenza* AH1N1 (9.5%), en los meses de junio (1), septiembre (2) y diciembre (1). Se trató de establecer la relación entre gravedad de la crisis y el número de días hospitalizado con el tipo de virus, sin embargo las diferencias no fueron significativas.



# INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES EN NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ QUE INGRESARON CON CRISIS ASMÁTICA AL SERVICIO DE URGENCIAS EN UNA PANDEMIA DE INFLUENZA

## II. INTRODUCCION

Los virus respiratorios son factores desencadenantes de la crisis agudas de asma en niños y adultos,<sup>4</sup> ocasionando visitas a los servicios de urgencias y hospitalizaciones, en los Estados Unidos de America, las crisis asmáticas representan el 80% de los recursos totales destinados para gastos por asma (1-2% del presupuesto de salud pública).<sup>5</sup>

La aplicación de métodos de diagnóstico molecular ha mejorado la comprensión de la epidemiología viral y los mecanismos fisiopatológicos implicados en el asma viral aguda inducida. *Rinovirus* es el virus más frecuente detectado como desencadenante en crisis asmática, seguido por el *virus sincitial respiratorio*. El virus de la *influenza* no es uno de los agentes desencadenantes reportado con frecuencia, sin embargo, se ha relacionado con mayor número de comorbilidades durante el evento agudo.<sup>1</sup>

La posibilidad de que las personas con asma tengan actividad antiviral anormal ha sido evaluado por varios investigadores que miden citocinas de células mononucleares inducidas por virus. Estudios clínicos muestran que la disminución de IFN- $\gamma$  (Interferon gama) esta asociada con resfriados y crisis asmáticas mas graves. Interesantemente la producción y liberación de interferón beta en la infección de las células del epitelio bronquial de sujetos asmáticos por rinovirus, esta muy disminuida y se relaciona con la apoptosis reducida e incremento de la replicación viral.<sup>6</sup>

El asma inducido por virus tiene una respuesta inmune característica y distinta de la de asma provocada por alérgenos e Interleucina10 probablemente tenga un único rol en este proceso.<sup>7,8</sup>

La importancia relativa de diferentes patógenos respiratorios y datos epidemiológicos en niños mexicanos con crisis asmática no es claro, en este trabajo se tiene la finalidad de describir los virus respiratorios mas frecuentes desencadenantes de crisis asmática y su correlación con la gravedad de la crisis.

Se ha propuesto de forma descriptiva las características clínicas presentadas en los pacientes, debido a la heterogeneidad de factores desencadenantes de crisis asmática.

El estudio de los virus como desencadenantes de crisis asmática es muy importante ya que puede presentarse una transición epidemiológica cuyo factor desencadenante fue la epidemia de influenza en el año 2009.

### III. ANTECEDENTES

Descripciones de asma han sido documentadas desde el tiempo de Hipócrates.<sup>9</sup> Ben Maimón, escribió en el siglo XII elegantes descripciones de síntomas del empeoramiento del asma asociado con estaciones y también reconoció que las infecciones respiratorias frecuentemente son disparadores de crisis asmática grave. En el siglo XVII Sir John Floyer, con asma grave, recolectó datos de sus propios síntomas y de sus pacientes, observando ciclos estacionales de las crisis. En el siglo XIX se entendió los determinantes del asma y sus crisis con la publicación de Henry Salter, otro médico asmático, la cual reportó la importancia de la herencia y los efectos de exposición a alérgenos, notablemente al gato.<sup>9</sup>

Por décadas, infecciones respiratorias fueron sospechosas de ser la principal causa de exacerbaciones asmáticas, pero había muy poca evidencia para soportar esta teoría.

Durante los pasados 25 años los mayores avances en investigación han tomado lugar, los cuales han llevado a mejor entendimiento de muchos aspectos de las exacerbaciones asmáticas, tal como una identificación más precisa de causas infecciosas, la frecuencia en la cual las infecciones respiratorias llevan a episodios de exacerbación del asma, factores de riesgo huésped dependientes y la apreciación del rol sinérgico de virus respiratorios y estado atópico.

En 1995, Johnston y colegas<sup>10</sup> reunieron 108 niños de 9 a 11 años de edad que tenían asma, ellos fueron evaluados por 13 meses. En el inicio de una infección del tracto respiratorio o cuando el asma empeoraba, se tomaban muestras del tracto respiratorio y se les realizaba una prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) para la identificación de virus, concluyendo que las infecciones del tracto respiratorio de etiología viral se presentaron asociadas en un 85% con crisis asmáticas. Cerca de 2 terceras partes de las infecciones fueron debidas a rinovirus.

Asociaciones similares entre exacerbaciones asmáticas e infecciones respiratorias virales, especialmente aquellas causadas por rinovirus, también han sido registradas en adultos.<sup>5,4</sup>

Cepas de varios virus respiratorios, incluyendo *Influenza* y *Virus Sincitial Respiratorio*, han sido identificadas como más virulentas.<sup>1,6</sup> Además, cepas de rinovirus podrían ser probablemente identificadas y la puerta podría estar abierta para enfocarse en esfuerzos de prevención tal como la vacunación para niños con asma y otras poblaciones de riesgo.

En un estudio prospectivo de transmisión de resfriado, parejas fueron identificadas donde un compañero tenía asma y el otro no. Los investigadores notaron que los resfriados tuvieron una duración mayor y una gravedad en cuanto a síntomas incrementados en los individuos con asma. Estos hallazgos sugieren que la respuesta a la infección, quizá no la frecuencia de infección podría diferir entre algunos pacientes con asma.<sup>11,12</sup>

Olenec y colaboradores<sup>13</sup> tomaron muestras de secreciones nasales, semanales de un grupo de niños con asma y notaron que la relación entre infección y la enfermedad resultante variaba con la presencia de sensibilización alérgica. Síntomas respiratorios altos y bajos fueron mayores de duración y gravedad en niños con asma alérgica y que en aquellos con asma no alérgica.

Además las infecciones virales fueron más propensas a causar la pérdida del control del asma en niños con asma alérgico que en aquellos con asma no alérgico. Finalmente, niños con asma no alérgico tuvieron 2 veces más infección asintomática. Estos hallazgos sugieren que el asma alérgico se asocia con más gravedad que los no alérgicos, después de la infección viral.

La posibilidad de que las personas con asma tienen actividad antiviral anormal ha sido evaluado por varios investigadores que miden citocinas de células mononucleares inducidas por virus.<sup>11</sup>

El estudio TENOR (The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimen)<sup>14</sup> es un estudio multicéntrico, observacional de 3 años de la historia natural, regímenes de tratamiento y resultados de asmáticos difíciles de tratar o asma grave en los EU. En un análisis prospectivo de 1.5 años, de 2780 pacientes adultos, aquellos con historia de exacerbación grave reciente requirió visita a emergencias o hospitalización en los últimos 3 meses tuvo un riesgo significativamente

incrementado para riesgo de recurrencia de futuras exacerbaciones (OR 6.33, 95% CI 4.57–8.76).<sup>14</sup> Este riesgo fue independiente de factores demográficos, clínicos gravedad y control del asma. Entonces hay un subgrupo de asmáticos con susceptibilidad a la exacerbación independiente de medidas tradicionales del control del asma.<sup>7</sup>

Otros estudios diferentes importantes epidemiológicamente, proveen evidencia para asma propenso a exacerbación.

El SARP (Severe Asthma Research Program) del “The National Heart, Lung, and Blood Institute” Identificó 438 asmáticos con enfermedad leve, moderada y grave basado en criterios que incluían uso de esteroides inhalados y orales, uso de medicamentos de control, con obstrucción de flujo de la vía aérea e historia de eventos casi-fatales. Notablemente un porcentaje significativo de asmáticos tuvo exacerbaciones múltiples, requiriendo el uso de 3 o más ciclos de esteroides orales por año incluyendo todos los niveles de gravedad: leve (5%) moderado (13%) y grave (54%). Los eventos casi fatales fueron poco frecuentes en estos grupos: Leve (4%), moderado (6%) y grave (23%).<sup>7</sup>

Estudios caso-control demuestran que asmáticos con múltiples exacerbaciones comparados con aquellos con una simple exacerbación tienen mayor riesgo de presentar una crisis grave, definido como inicio o incremento de la dosis de esteroides sistémicos, a pesar de mantener tratamiento antiinflamatorio.<sup>15</sup>

Algunos asmáticos “propensos a exacerbaciones” pertenecen a distintos grupos que experimentan episodios casi fatales de asma caracterizados por falla respiratoria aguda, requiriendo ventilación mecánica y tratamiento en unidad de cuidados intensivos.<sup>7</sup>

La red Europea para el entendimiento de mecanismos de asma grave (ENFUMOSA) caracterizó sujetos con asma grave y encontró que el subgrupo con asma casi fatal (NFA) difería de asmáticos de todos los grupos de gravedad con respecto al cumplimiento de medicaciones prescritas para asma y menos uso esteroides. Interesantemente el grupo NFA fue similar, de mínimo a moderado más que a grave, asmáticos con relación a parámetros clínicos e inflamatorios.<sup>7</sup>

Otros estudios han confirmado que asmáticos quienes sufren exacerbaciones casi fatales, no son distinguidos por función pulmonar, hiperreactividad de la vía aérea, duración del asma, género, estado de fumadores, etnicidad y prevalencia de atopia, pero si por no cumplir el tratamiento, tener pobre control del asma y usar menos esteroides.<sup>7</sup>

Los asmáticos que experimentaron exacerbaciones casi fatales son un importante subgrupo de asma, porque el mejoramiento en intervenciones para educación, cumplimiento y uso de esteroides inhalados podría reducir la incidencia de eventos casi fatales recurrentes. Además, hay una asociación entre admisión a unidad de cuidados intensivos y pruebas cutáneas a hongos alérgenos, incluyendo *Alternaria* y *Cladosporium*.<sup>12</sup>

## **IV.MARCO TEORICO**

### **DEFINICION**

El asma es una condición respiratoria crónica altamente prevalente, afecta el 10% de los niños, y es caracterizada por obstrucción al flujo del aire reversible, hiperrespuesta e inflamación de la vía aérea, produciendo síntomas de disnea, tos, sibilancias y dificultad para respirar.<sup>1</sup>

No hay claro consenso de definición de exacerbación del asma, estudios clínicos la definen como una exacerbación grave con la necesidad de corticoesteroides sistémicos, admisión hospitalaria o tratamiento de urgencia por empeoramiento del asma, o disminución de flujo pico más del 25% de la línea basal en 2 días consecutivos.<sup>16</sup>

De acuerdo a las guías nacionales de los EU, una exacerbación asmática puede ser definida como un incremento en los síntomas con una disminución de la función pulmonar medida por espirometría o flujo pico y/o incremento en el uso de broncodilatadores.<sup>17</sup>

Para niños, la Academia Americana de Pediatría ha definido una crisis asmática como “un abrupto o empeoramiento de los síntomas como disnea, sibilancias, sensación de opresión torácica, o la combinación de estos con dificultad respiratoria asociada con disminución documentada y cuantificada en el flujo espiratorio cuando las medidas de la función pulmonar son obtenidas”.<sup>18</sup>

De acuerdo a las últimas guías de Educación y prevención nacional de asma, las exacerbaciones por asma son episodios agudos o subagudos de empeoramiento progresivo de dificultad respiratoria, tos, sibilancias, opresión torácica, o alguna combinación de estos síntomas, caracterizado por disminución en el flujo espiratorio y medidas objetivas de la función pulmonar (espirometría y flujo pico).<sup>19</sup>

### **EPIDEMIOLOGÍA**

#### **GENERO**

A pesar de que suele comportarse de manera muy homogénea, se han identificado algunos patrones característicos, por ejemplo en las mujeres suelen presentarse mayor número de casos que su similar mientras que los

niños son mas que las niñas. Esta marca una predisposición de género para asma y refleja el efecto de las hormonas sexuales en la patogénesis del asma.<sup>7</sup> Los estrógenos tienen un papel muy importante, se ha observado que las mujeres asmáticas presentan un aumento de sintiomas y crisis durante la menstruación.<sup>7</sup>

### PATRON ESTACIONAL

Las tasas de hospitalización por asma tienen variaciones estacionales, que esta relacionado con el agente etiológico.<sup>6,9,20</sup> Los virus respiratorios causan la mayoría de las exacerbaciones, representan un gran número, e incluye entre otros a rinovirus, influenza y coronavirus, cada uno con diferentes etapas.<sup>6,9,21</sup> Las exacerbaciones precipitadas por rinovirus pueden ser documentadas durante todo el año, con predilección por la primavera tardía (abril-mayo) y meses de otoño (septiembre-noviembre). Interesantemente, la mortalidad hospitalaria por asma es más alta en los meses de invierno (enero-marzo) quizá relacionado a las tasas más altas de infección por influenza.<sup>6</sup>

### COMORBILIDAD

Podría haber también una relación entre obesidad y riesgo de exacerbaciones por asma, incluyendo exacerbaciones graves que justifican el tratamiento en el departamento de urgencias.<sup>7</sup> Los mecanismos por el cual la obesidad podría ser un factor de riesgo para exacerbación por asma no es conocido, pero es interesante que la obesidad esta asociada con la producción de factores pro inflamatorios y quimiocinas en modelos animales y humanos. Estos factores incluyen eotaxina, un quimoatrayente de eosinófilos, que esta incrementado en el esputo durante el asma agudo como también leptina, IL 6 y TNF $\alpha$ . Sin embargo no se ha visto relación entre IMC y cuenta de eosinofilos en esputo sugerentes de mecanismos inflamatorios que podrían contribuir en asmáticos obesos.<sup>7</sup>

### ETIOLOGIA

Las infecciones respiratorias virales son la causa más común de una crisis asmática aguda tanto en niños como en adultos, y representa un problema de



salud global. La evidencia actual soporta la hipótesis que estas infecciones causan un mayor grado de morbilidad en pacientes con asma que en población saludable, enfatizando una discrepancia en la respuesta antiviral de pacientes asmáticos.<sup>22</sup>

Como muchos virus y aeroalérgenos aparecen en patrones estacionales, las exacerbaciones asmáticas, particularmente las que requieren tratamiento de emergencia, muestran ciclos estacionales análogos. La exposición simultánea a infecciones virales y aeroalérgenos podría significativamente incrementar el riesgo de exacerbación.<sup>9</sup>

El acceso y la disponibilidad a tratamiento es un importante predictor de que la exacerbación ocurra. El grado de control del asma es importante predictor de la gravedad de la exacerbación, incluyendo falla respiratoria, muerte y consumo de servicios de salud.<sup>5,9</sup>

Hay evidencia de que deficiencias en la actividad antiviral y de la integridad de la barrera del epitelio respiratorio podría hacer que individuos con asma además de tener una infección grave de las vías aéreas inferiores pueda entonces incrementar el riesgo de una crisis aguda.<sup>11,21, 22</sup>

Debido a la interacción entre los virus y el asma se han hecho grandes esfuerzos para entender los mecanismos e identificar los factores de riesgo relacionados con el cuadro, primer paso para crear nuevos tratamientos.

Además de los *Rinovirus*, otros virus de las vías respiratorias, tales como el *Virus sincitialrespiratorio* (VSR), virus de la *Influenza*, los *Coronavirus*, *Metapneumovirus* humanos, los virus *Parainfluenza*, *Adenovirus*, y *Bocavirus*, han sido detectados en pacientes con crisis asmática.<sup>1,6,11,22,23.</sup>

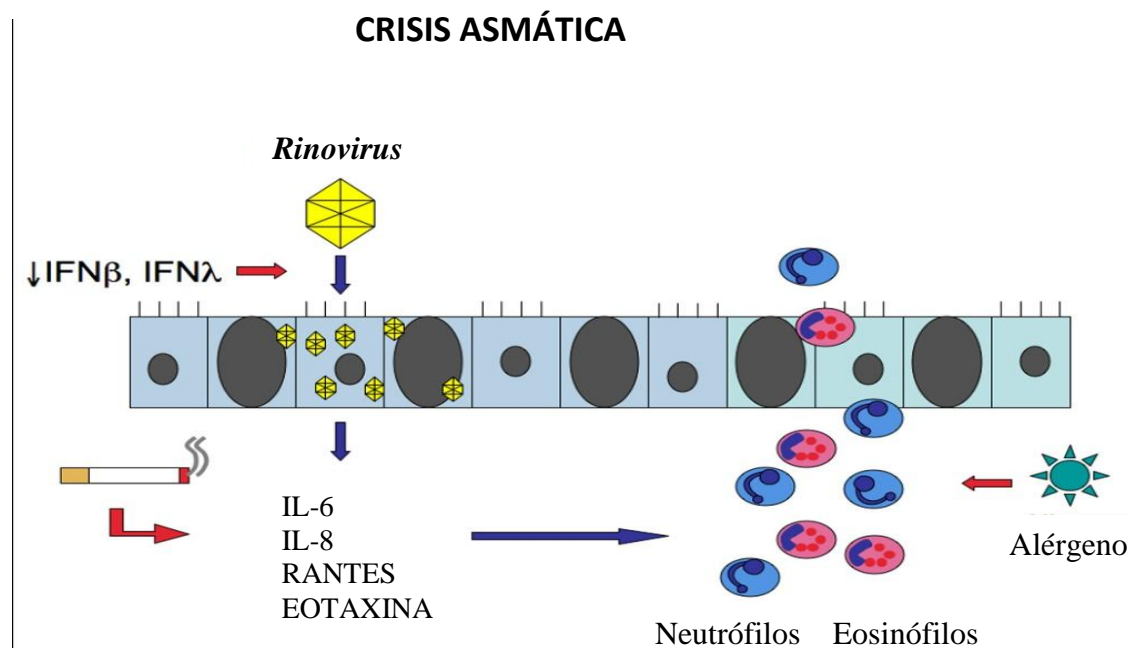
## INFECCION POR RINOVIRUS

*Rinovirus* es el microorganismo más comúnmente aislado en crisis asmática (65% de todos los casos).<sup>6</sup> Además las tasas de admisión por exacerbaciones asmáticas correlacionan significativamente con el patrón estacional de la infección por rinovirus (por ejemplo de septiembre a diciembre y abril). Es entonces el principal causante de crisis asmática y del resfriado común.<sup>1,2,4,11,13,22-25</sup>

## Microbiología e Inmunopatogenesis

*Rinovirus* es un virus RNA de cadena simple, con cápside de 4 distintas proteínas. Hay más de 100 serotipos, la mayoría se une a la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1. Aunque los síntomas del resfriado usualmente son de 1 semana o menos, disminuye el flujo pico con infecciones por rinovirus puede persistir por un promedio de 2 semanas en niños en edad escolar. Afecta la vía aérea superior e inferior e infecta principalmente las células epiteliales que recubren la vía aérea que esta en contacto con el medio ambiente.<sup>6</sup>

La infección de las células epiteliales de la vía aérea produce una variedad de mediadores proinflamatorios incluyendo IL 1, IL 6, IL8, proteína inducible de interferón de 10 kDa (IP-10), regulador en la activación normal de células T expresadas (RANTES), Factor estimulador de la colonia de granulocitos macrófagos (GM-CSF), y eotaxina (Figura 1).<sup>7</sup>



**Figura1**

Modelo de exacerbación asmática. Infección viral del epitelio es un importante disparador para exacerbación, resultando en la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, y el reclutamiento de células inflamatorias en la vía aérea. Este proceso inflamatorio podría ser amplificado por factores extrínsecos e intrínsecos del huésped, tales como tabaquismo, deficiencia epitelial de IFN β o IFN λ, o exposición a alérgeno.

Las citocinas y quimiocinas reclutan células inflamatorias, tal como neutrófilos, linfocitos y eosinófilos a la vía aérea. Esto es probablemente causado por incremento de la producción de IL8, la cual es un potente quimio

atrayerente de neutrófilos. Aunque los corticoesteroides pueden reducir la expresión de células epiteliales de diferentes quimiocinas, tales como RANTES e IL8, no pueden ser efectivos en inhibir las otras vías de inflamación inducidas por virus, y su efectividad en prevenir la exacerbación inducida por virus resulta controversial.<sup>6,11, 22</sup>

Además de elaborar quimiocinas inflamatorias que reclutan células inflamatorias, la infección de células epiteliales por rinovirus también activan diferentes vías antivirales importantes como parte de la respuesta innata. Después de que el rinovirus se une a su receptor, moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) en la superficie de células epiteliales, los virus se introducen e inician su replicación.<sup>6,11,22.</sup>

Doble RNA, un subproducto de la replicación viral, se une a receptor tipo Toll 3 (TLR-3) y activa la señalización intracelular a través de la vía factor nuclear kappa B, resultando en la elaboración de interferones tipo I (IFN –alfa, IFN beta). El interferón activa un programa de genes antivirales que actúan limitando la replicación viral y la diseminación a células epiteliales vecinas.

La respuesta inmune adaptativa también podría ser importante para limitar la replicación viral.<sup>6,11</sup>

Infección por rinovirus estimula la producción de citocina Th1, incluyendo IFN- $\gamma$  e IL-12, por células mononucleares en sangre periférica. IFN- $\gamma$  tiene actividad antiviral similar a IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ . Esto incluye la regulación del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, inhibición de la replicación viral y la inducción de diferentes genes sensible a IFN.<sup>8,26</sup>

Estudios clínicos muestran que la disminución de la generación de IFN- $\gamma$  esta asociada con resfriados mas graves e incrementa la gravedad del asma agudo.<sup>6,21</sup>

Las citocinas Th1 inducida por infección por rinovirus durante asma agudo difieren de la producción de citocinas Th2 mas típicas en asma crónica (IL-4, IL-5, IL-13). El balance de citocinas Th1 y Th2 podrían ser importantes en determinar la severidad de la exacerbación del asma.<sup>8</sup> Por ejemplo, durante la infección experimental de sujetos asmáticos con rinovirus, la relación de IFN- $\gamma$  (Th1) y IL-4 (Th2) en esputo correlaciono inversamente en el pico de síntomas del resfriado y el tiempo de depuración viral.<sup>6</sup>

Esto sugiere que la generación de la fuerte respuesta Th1 podría ser importante para limitar el efecto de la infección de la vía aérea por virus y que el fallo para generar tal respuesta podría incrementar el riesgo de exacerbaciones asmáticas inducidas por virus.<sup>6,8</sup>

Se ha mostrado que la respuesta inmune innata a la infección por rinovirus puede estar limitada y deficiente en pacientes asmáticos.<sup>8</sup> Wark y colegas<sup>6</sup> encontraron que las células del epitelio bronquial obtenidas de pacientes asmáticos, las cuales fueron infectadas con *Rinovirus* (RV), fueron resistentes a apoptosis temprana y tenían una respuesta profundamente deficiente de IFN tipo I comparado con células control de pacientes no asmáticos. Aunque no hubo una diferencia significativa en la expresión de ICAM-1, IL-6, o RANTES, hubo un incremento de la expresión del RNA viral y lisis celular tardía en el tejido de la vía aérea de pacientes asmáticos.

Las células infectadas por *Rinovirus* de pacientes asmáticos tienen apoptosis disminuida y una vida mayor. Por estos defectos inmunes en la defensa de huésped, pacientes asmáticos podrían ser más propensos a desarrollar una infección persistente.<sup>6</sup>

Interesantemente la producción de IFN b por infección RV de células del epitelio bronquial de sujetos asmáticos estaba muy disminuida, al igual que la apoptosis, con incremento de la replicación viral.<sup>6</sup>

#### Efecto de rinovirus y sensibilización alérgica.

La infección por rinovirus podría también actuar como sinergista con la inflamación alérgica.<sup>21</sup>

El asma inducido por virus tiene una respuesta inmune característica distinta de la de asma provocada por alérgenos e IL10 probablemente tenga un único rol en este proceso.<sup>8</sup>

Como se ha demostrado que IL 10 inhibe algunas citocinas proinflamatorias, fue hipotetizado que el incremento de niveles de IL10 durante la fase aguda de la infección subregula y limita la respuesta inflamatoria inducida por virus. De acuerdo a esto, la respuesta inflamatoria prolongada ocurre como un resultado directo de esta falla para montar una respuesta de IL 10 apropiada en sujetos atópicos.<sup>6</sup>

Asma también está asociado con un incremento en la expresión de ICAM 1, el principal receptor de RV. Entonces la regulación y activación de ICAM -1 la cual ocurre tanto en exposición a alérgeno crónica como en la infección por rinovirus pudiera explicar la susceptibilidad incrementada de pacientes asmáticos a infección por rinovirus.<sup>11</sup>

## INFECCION POR VIRUS SINCITIAL RESPIRATORIO (VSR)

Tradicionalmente VSR ha sido considerado ser el iniciador más frecuente de sibilancias en niños menores de 2 años y la principal causa de bronquiolitis en lactantes. En niños de esta edad, la alergia subyacente no es un factor de riesgo aparente para sibilancias por VSR.<sup>6</sup>

Aunque, nuevos datos con técnicas de diagnóstico molecular más sensible han indicado que la infección a edad temprana por rinovirus incrementa la susceptibilidad para desarrollar sibilancias en el futuro. El rol del *rinovirus* podría ser particularmente relevante en infecciones menos graves como se ve en pacientes ambulatorios.<sup>20</sup> Por ejemplo, en el estudio de una cohorte de 289 lactantes con alto riesgo al nacimiento, Lemanske et al.,<sup>6</sup> encontraron que en el primer año de vida, las sibilancias causadas por rinovirus, pero no la infección por VSR, fue un predictor de sibilancias persistentes después del tercer año de vida. Infección por rinovirus es tan prevalente como VSR para causar bronquiolitis y podría ser de curso más grave.<sup>6,20</sup>

### Microbiología e inmunopatogenesis

*Virus Sincitial Respiratorio* del género *Pneumovirus* en la familia *Paramyxoviridae*, es un virus envuelto con genoma de cadena simple de RNA que codifica para al menos 10 proteínas diferentes. VSR tiene 2 principales inmunógenos responsables de la formación de anticuerpos: la proteína de fusión (F) y la proteína de adhesión (G). La proteína G media la adherencia del virus a las células epiteliales y la proteína F promueve la fusión de membranas para inserción del RNA. Estudios en humanos y murinos han encontrado que la reacción vía proteína F da origen a respuesta

inmune Th1 predominantemente, mientras la proteína G parece estimular la respuesta Th2.<sup>6</sup>

Modelos animales han indicado que VSR tiene el potencial para inducir modelos de respuesta de citocinas (Th1 y Th2) en base a diferentes reacciones de sus proteínas. En base a este efecto polarizante hacia inflamación de la vía aérea mediado por Th2, se cree que VSR puede empeorar los síntomas de asma en algunos niños o bajo algunas circunstancias, contribuir a la inducción de alergia y asma.<sup>6</sup>

VSR tiene predilección para infectar, destruir y biológicamente alterar el epitelio de la vía respiratoria inferior. Estas propiedades podrían potenciar la sensibilización alérgica con un desarrollo consecuente de inflamación y reactividad, así como incrementar las acciones directas de inflamación de la vía aérea inducidas por virus e hiperreactividad bronquial.<sup>6,20</sup>

En modelos murinos, Leibovitz et al.<sup>6</sup> al determinaron que la infección aguda por VSR correlaciona con concentraciones incrementadas de IgE alérgico específicas e IgG en suero y lavado broncoalveolar.

También en un estudio de lactantes hospitalizados con VSR, los investigadores encontraron la supresión de producción de IFN- $\gamma$  el cual podría facilitar un cambio a actividad Th2 y sensibilización IgE e inflamación alérgica eventual.<sup>6</sup>

## INFECCION POR VIRUS INFLUENZA.

*Influenza* también podría precipitar una exacerbación asmática la cual puede ser muy grave. En un estudio, pacientes con exacerbación asmática inducida por influenza A tuvo disminución en FEV1 de más del 50%. Además, esta disminución puede persistir por más de 90 días después de la infección. Dados los efectos citopáticos de influenza en el tejido de la vía aérea, no es difícil imaginar como influenza puede dañar la vía respiratoria inferior, causar inflamación y empeorar el asma.<sup>6</sup>

### Microbiología e Inmunopatogenesis.

Virus de la *influenza* es un miembro de la familia Orthomyxoviridae, con hemaglutinina y neuraminidasa en su superficie. Estas glicoproteínas facilitan la adherencia a la célula huésped y liberación del virus respectivamente.

Necrosis de células epiteliales, edema e inflamación ocurre rápidamente con *influenza*, y la infección puede diseminarse a vía aérea mas pequeña. Restauración completa de la función ciliar y producción de moco toma un mínimo de 2 semanas. A nivel molecular, la infección por *influenza A* induce la liberación de grandes cantidades de IFN- $\alpha$  a nivel pulmonar y una potente respuesta Th1 y Th2. Después de inoculación con *influenza A*, ratones de montaña tuvieron una transitoria pero importante respuesta Th1 con neumonía subsecuente. Posterior a la enfermedad, los ratones los cuales fueron sensibilizados a alérgeno tuvieron un incremento significativo de eosinofilos, linfocitos y fagocitos pulmonares. La hiperreactividad de la vía aérea también incremento después de la infección. Tanto IgE como IgG incrementaron e IFN $\alpha$  incrementò la inflamación mediada por Th1 y Th2. En un estudio de niños, Terán et al.,<sup>6</sup> encontraron que la proteína principal básica de eosinofilos y el quimioatrayente RANTES incremento con la infección viral. Las concentraciones de RANTES correlaciono con síntomas clínicos. También en infecciones por *influenza*, hubo un incremento en eotaxina, y presumiblemente el reclutamiento de eosinofilos podría estar envuelto en la patogénesis de inflamación de la vía aérea en exacerbaciones asmáticas inducidas por *influenza*. Después de la resolución de una infección aguda, el reclutamiento de eosinofilos podría desencadenar degranulación para inflamar la vía aérea y prolongar los efectos de esta infección en asma, intensificando la gravedad de la enfermedad.<sup>6</sup>

#### INFECCION POR METAPNEUMOVIRUS HUMANOS (HMPV).

HMPV ha sido recientemente ser caracterizado, pero con un espectro similar de la enfermedad por VSR, con tos, coriza, fiebre, rinitis y sibilancias. Ha demostrado ser un patógeno respiratorio importante, contando para muchas infecciones del tracto respiratorio inferior sin diagnosticar.<sup>6</sup> Por ejemplo, muestras de aspirado nasal fueron tomadas de una población de 2099 lactantes y niños quienes se presentaron con enfermedades del tracto respiratorio inferior; el 20% que fueron previamente reportadas como negativas (12% de todos aquellos con enfermedad del tracto respiratorio inferior) contenían HMPV. Además, fue encontrado en 15% de infecciones

del tracto respiratorio superior que fueron previamente de etiología desconocida.<sup>6</sup>

Entonces HMPV no solo juega un rol importante en infección respiratoria, sino también podría estar asociado con el empeoramiento de síntomas de asma. El espectro completo de los efectos de HMPV en asma aun no emerge completamente.<sup>6</sup>

### Microbiología e inmunopatogenesis.

El género *metapneumoviruses* miembro de la subfamilia *Pneumovirinae* la cual es de la familiar *Paramyxoviridae*. Entre patógenos respiratorios comunes, HMPV es el más relacionado con VSR (un verdadero pneumovirus). Difieren por tener un orden de genes ligeramente alterado y 2 proteínas menos. Recientemente ha sido descrita la contibución del HMPV en el desarrollo de una crisis asmática y su efecto en el asma en general aun no ha sido completamente investigado. Algunos trabajos han sugerido un papel importante para HMV en asma, pero su efecto en los mecanismos del asma aun no ha sido definido.<sup>6</sup>

### ASMA PROPENSO A CRISIS.

Esta claro que un subgrupo de asmáticos es particularmente susceptible a crisis recurrentes. El riesgo de exacerbación esta en función del complejo que juega entre la patogenicidad de virus respiratorios específicos tales como rinovirus, factores de susceptibilidad de la vía aérea del huésped, y modificadores ambientales tal como exposición al humo del tabaco. Los factores de susceptibilidad pueden ser subdivididos en causas extrínsecas o intrínsecas de la vía aérea asmática (Figura 1).<sup>7</sup>

Un ejemplo de un factor extrínseco es el humo del cigarro. Entre pacientes hospitalizados con asma agudo, aquellos infectados con rinovirus son mas propensos a ser fumadores actuales, y hay una alta prevalencia de fumadores actuales (35%) en adultos que se presentan con asma aguda al departamento de emergencias.<sup>7</sup>



Otros factores extrínsecos importantes susceptibles incluyen comorbilidades tal como rinosinusitis crónica, historia de neumonía, obesidad, enfermedad por reflujo gastroesofágico e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos. Factores psicosociales tal como depresión, pobre soporte social, seguridad social y desempleo, juegan un rol importante.<sup>7,9,27</sup>

Recientemente, existen avances que han hecho entender los factores de susceptibilidad intrínsecos de la vía aérea asmática y que podrían promover exacerbaciones en un subgrupo de asmáticos. Específicamente, modelos experimentales en los cuales se infecta primariamente las células del epitelio bronquial de sujetos saludables y asmáticos con rinovirus muestran que las células epiteliales de los sujetos sanos tienen mayor resistencia a la infección, pero las células de asmáticos tienen mayor replicación viral y lisis celular. Además la apoptosis, en lugar de la lisis directa, de células infectadas fue importante para controlar la producción viral y liberación de mediadores inflamatorios, y la inducción temprana de apoptosis fue dramáticamente dañada en asmáticos versus sanos.<sup>7,27</sup>

Además las células asmáticas fueron deficientes en la producción de IFN- $\beta$ , una citocina antiviral temprana importante y el IFN beta exógeno restaura el defecto de apoptosis en células asmáticas e inhibir la replicación viral, sugiriendo que las vías antivirales están intactas en células asmáticas, pero hay una deficiencia en activar citocinas antivirales clave.<sup>7,11</sup>

Resultados similares fueron también descubiertos para IFN- $\lambda$ , un interferón tipo III nuevo con propiedad antivirales similares. Esta deficiencia fue observada en asmáticos usaran o no cortico esteroides inhalados. Estos defectos de células epiteliales asmáticas también pueden extenderse a macrófagos de asmáticos, los cuales también tuvieron deficiente producción de IFN. Estos datos son importantes por la respuesta antiviral deficiente a infección por rinovirus que podrían potenciar la replicación antiviral, daño celular y producción de citocinas proinflamatorias resultando en exacerbación asmática.<sup>7</sup>

En este momento el mecanismo de esta respuesta antiviral subóptima es pobremente entendido e intervenciones específicas para remediar esto no esta disponible. Además la evidencia para defectos intrínsecos del huésped viene de estudios genéticos. IL4 es un citocina Th2 importante que promueve

la producción de Ig E por células B. 2 polimorfismos en el gen del receptor de IL4 fueron asociados con incremento en el riesgo de exacerbaciones asmáticas graves y función pulmonar disminuida en 2 cohortes independientes. Estos polimorfismos fueron más comunes en afroamericanos, pero confirieron un riesgo similar en ambos afroamericanos y caucásicos. Uno de estos polimorfismos también fue asociado con incremento en el tejido de mastocitos y niveles mayores de IgE unidos a mastocitos.<sup>28</sup>

## VALORACION DE LA GRAVEDAD DE LA CRISIS

La gravedad de una crisis asmática se valora en función de los signos clínicos, pruebas de función pulmonar (FEM o FEV1) y medidas de oxigenación como la saturación de oxígeno.<sup>17,29</sup>

Pacientes en alto riesgo de muerte relacionado a asma requieren atención estrecha y deben ser prioridad en cuidados de urgencias en el curso de sus exacerbaciones.<sup>19, 27</sup>

- Historia de asma casi fatal requiriendo intubación y ventilación mecánica.
- Hospitalización o visita de emergencia en el último año
- Uso de esteroides orales o su suspensión reciente
- No uso de glucocorticoides inhalados
- Pacientes que depende demasiado de b2 agonistas inhalados, especialmente aquellos quienes usan más un dispositivo al mes
- Historia de enfermedad psiquiátrica o problemas psicosocial, incluyendo el uso de sedantes.
- Historia de no cumplimiento al plan de medicación.

Existen varias escalas para valorar la gravedad de la crisis de asma siendo la más adecuada la propuesta por GINA (Global Initiative For Asthma).<sup>29</sup>

La clasificación del asma por gravedad es útil para hacer decisiones en el tratamiento en la evaluación inicial de un paciente (Tabla 1).<sup>29</sup> Es importante

reconocer, sin embargo, que la gravedad del asma involucra la gravedad de la enfermedad subyacente y su respuesta al tratamiento.

<b>Tabla 1. Gravedad de las crisis asmáticas</b>				
	Leve	Moderada	Grave	Paro respiratorio inminente
Disnea	Al caminar Puede acostarse	Al hablar, llanto corto, dificultad para alimentación Prefiere sentarse	En reposo, deja de comer. Inclinado hacia adelante	
Habla	Enunciados	Frasas	Palabras	
Estado de alerta	Puede estar agitado	Usualmente agitado	Usualmente agitado	Somnoliento o confuso
Frecuencia respiratoria	Incrementada	Incrementada	Usualmente >30/min	
	FR normal <2m.....<60/min 2m-12m....<50/min 1a-5a.....<40/min 6a -8a.....<30/min			
Uso de musculos accesorios y retracción supraesternal	No usualmente	Usualmente	Usualmente	Movimiento toraco-abdominal paradójico
Sibilancias	Moderada, solo al final de la espiración	Audible	Usualmente audible	Ausencia de sibilancias
Frecuencia cardiaca	<100	100-120	>120	Bradicardia
	2-12meses... <160/min 1a-2a.....<120/min 2-8a.....<110/min			
Pulso paradójico	Ausente <10mmHg	Podria estar presente 10-25mmHg	Usualmente presente >25mmHg adultos 20-40mmHg en niños	La ausencia sugiere fatiga muscular
PEF	>80%	60-80%	<60%	
PaO2 y/o	No usualmente necesario	>60mmHg	<60mmHg Posible cianosis	
PaCO2	<45mmHg	<45mmHg	>45mmHg Posible falla respiratoria	
SaO2	>95%	91-95%	<90%	

\*La presencia de distintos parámetros, pero no necesariamente todos, indica la clasificación general de la crisis.

## CONTROL DEL ASMA

El control del asma podría ser definido de varias formas. En general el término control podría indicar prevención de la enfermedad o más aun la cura. Sin embargo en asma, donde ninguna de estas son opciones realistas en el presente, esto se refiere al control de las manifestaciones de la enfermedad. Idealmente esto debería aplicar no solo a las manifestaciones clínicas, sino a marcadores de laboratorio de inflamación y características patofisiológicas de la enfermedad. Hay evidencia que la reducción de la inflamación con terapia de control, lleva a un control clínico, pero por el costo y / o no disponibilidad de pruebas tales como biopsia endobronquial y medidas de eosinofilos en esputo, y oxido nítrico exhalado.<sup>29</sup> Se recomienda el tratamiento según el control en base a las características clínicas de la enfermedad, incluyendo pruebas de función pulmonar. La tabla 2 provee las características clínicas del control del asma. Es un esquema de trabajo basado en opiniones comunes. El completo control del asma es comúnmente logrado con tratamiento, y mantener el control por periodos prolongados tomando en cuenta la seguridad del tratamiento, los efectos adversos potenciales y el costo del tratamiento requerido.<sup>29</sup>

<b>Tabla 2. NIVELES DEL CONTROL DE ASMA</b>			
<b>CARACTERISTICA</b>	<b>CONTROLADO</b> (Todas las siguientes)	<b>PARCIALMENTE CONTROLADO</b> (Cualquiera/semana)	<b>NO CONTROLADO</b>
SINTOMAS DIURNOS	No ( 2 o </sem)	Mas de 2 por semana	Tres o más características del asma parcialmente controlada presentes en cualquier semana
LIMITACION DE ACTIVIDADES	No	Alguna	
SINTOMAS NOCTURNOS/ DESPIERTAN PACIENTE	No	Alguna	
NECESIDAD DE TRATAMIENTO DE RESCATE	No (2 o </sem)	2 o más/sem	
FUNCION PULMONAR	Normal	>80% del valor predictivo	
EXACERBACIONES	No	Una o más al año*	

El 40% de los niños asmáticos alcanzan un adecuado control de su enfermedad. Los pacientes con control subóptimo que además no recurren a la medicación de rescate, por lo menos 6 días de la semana son considerados como submedicados.<sup>30</sup>

El índice Score Pulmonar descrito por Smith y Strunk (Tabla 4),<sup>16</sup> es una medida de la gravedad del asma validada, que clasifica de 0 (exacerbación muy leve) a 9 (exacerbación muy grave) ha sido probada en niños quienes se presentan al departamento de urgencias con asma agudo y muestra su correlación con la tasa del flujo espiratorio pico (PEFR).

TABLA 4. INDICE DE SCORE PULMONAR

Score	Frecuencia respiratoria		Sibilancias *	Uso de musculos accesorios.
	<6años	>6 años		
0	<30	<20	No	No actividad aparente
1	31-45	21-35	Al final de la espiración, con estetoscopio	Incremento cuestionable
2	46-60	36-50	Toda la espiración, con estetoscopio	Incremento aparente
3	>60	>50	Inspiración y espiración sin estetoscopio	Actividad máxima

\*Score=3 si las sibilancias no son atribuibles a intercambio de aire mínimo.

Rango de 0-9.

Algunos índices agregan coloración y requerimientos de oxígeno, con el score ajustado arriba de 15 para crisis grave (Tabla 5).<sup>16</sup>

Tabla 5. Score pulmonar ajustado

Score	Color	Requerimiento de O2
0	Rosa	Aire ambiente
1	Cianosis oral	1-2L
2	Cianosis perioral	3-4L
3	Cianosis	>50%

**TABLA 6. PRUEBAS DE IDENTIFICACION DE INFECCION POR VIRUS<sup>31</sup>**

<b>METODOS DIAGNOSTICOS MICROBIOLOGICOS</b>	
<b>Técnica</b>	<b>Comentario</b>
<b>Cultivo viral</b>	<b>Prueba de referencia, puede tardar de 2 a 10 días por lo que resulta poco práctico en la toma de decisiones clínicas.</b>
<b>PCR</b>	<b>Las técnicas de transcripción inversa-reacción en cadena de polimerasa son más sensibles que los cultivos, pero son costosas y no están disponibles en todos los centros. Se obtienen resultados en 2 a 4 horas.</b>
<b>Inmunofluorescencia/ enzimoinmunoanálisis</b>	<b>Se logra detección de antígenos en 2 a 4 horas</b>
<b>Pruebas de detección rápida de antígenos virales</b>	<b>Son más accesibles económicamente y proporcionan resultados en minutos</b>

\*La sensibilidad media de las pruebas de detección rápida de antígenos virales comercializada esta entre 70-75% y la especificidad entre 90 y 95%, sin embargo no es posible diferenciar entre subtipos virales.<sup>31</sup>

## **V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El asma es la enfermedad crónica mas frecuente en niños y adolescentes, que varia de ausencia total de síntomas hasta una intensidad tal que podría poner en riesgo la vida, relacionándolo con los virus como factores desencadenantes en la edad pediátrica.

En otros países se han identificado bien la frecuencia de virus desencadenantes de crisis asmáticas; pero en México no hay estudios epidemiológicos y hemos visto que se esta dando una transición epidemiológica hacia nuevos virus.

## **VI. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son los virus que con mayor frecuencia desencadenan crisis asmáticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## VII. JUSTIFICACION

Durante la alerta epidemiológica por influenza durante el año de 2009 a 2010, se realizaron pruebas con paneles virales a todos los pacientes con patología respiratoria que ingresaban al servicio de urgencias, encontrando que un alto número de pacientes eran alérgicos y asmáticos conocidos, y tenían como factor potencialmente disparador de crisis asmática a un virus.

Resulta interesante el impacto de identificar factores de riesgo que pudieran tener pronóstico en una crisis asmática grave, para poder determinar que pacientes se encuentran en alto riesgo de un evento de asma casi-fatal o progresión del daño pulmonar, siendo que en México no se reportan datos epidemiológicos por crisis asmática grave.

La salud pública por asma crónica ha incrementado en las últimas 2 décadas y las exacerbaciones agudas son un problema particularmente importante y costoso. Hay 300 millones de personas afectadas por asma alrededor del mundo.<sup>7</sup> De acuerdo a las estadísticas del 2005 del CDC (Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health) la prevalencia en Estados Unidos es de 22.2 millones (o 7.7% de la población). Las tasas de prevalencia más altas, han sido reportadas en Reino Unido (>15%) y Nueva Zelanda (15.1%). Casos fatales por asma en los EU es estimado en 5.2 por 100 mil, con gran variación a través de Europa (por ejemplo 1.6 por 100mil en Finlandia y 9.3 por 100 mil en Dinamarca.)<sup>7</sup>

Mientras solo 20% de asmáticos han tenido exacerbaciones requiriendo tratamiento en departamentos de urgencia, estos pacientes cuentan para más del 80% de costos directo total.<sup>14</sup>

Estos episodios son estresantes para pacientes y resultan en la utilización considerables de fuentes de salud y pérdida de productividad laboral y ausentismo escolar.<sup>14</sup> La mayoría de las exacerbaciones graves requieren hospitalización, lo cual constituye una tercera parte de los 14.7 billones de dólares destinados a cuidados de salud relacionados a Asma en EU.<sup>7</sup>



## VIII. OBJETIVOS

### GENERAL:

- “Determinar la frecuencia de infecciones virales en pacientes asmáticos de 2 a 18 años de edad que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez del 1° de abril de 2009 al 28 de Febrero de 2010 por una exacerbación.”

### ESPECIFICOS:

- “Determinar los principales virus aislados en crisis asmáticas y su correlación con la gravedad de la crisis.”
- “Establecer una relación entre el agente viral y el tiempo de hospitalización.”
- “Relacionar la gravedad de la crisis con sensibilización a alérgenos.”

## **IX. HIPOTESIS:**

El 80% de los pacientes asmáticos de 2 a 18 años de edad que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" del 1° de abril de 2009 al 28 de febrero de 2010, por una crisis asmática, estaban infectados por el virus de la influenza humana.

## **X. METODOLOGIA:**

### Tipo de estudio:

Se trata de un estudio de retrospectivo, transversal, analítico descriptivo. Realizado en pacientes asmáticos de ambos géneros, de 2 a 18 años de edad que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez y fueron hospitalizados por una crisis asmática.

### Periodo de estudio:

1 de Abril de 2009 a 28 de febrero de 2010.

Se realizó una revisión expedientes de pacientes incluidos, donde se recolectaron variables de acuerdo al perfil del paciente, de la enfermedad, tratamiento establecido, y atención durante su hospitalización.

### **Criterios de inclusión:**

- Niños de 2 a 18 años de edad
- Paciente conocido en el hospital con diagnóstico de asma
- Diagnosticado como crisis asmática a su ingreso al servicio de urgencias durante el periodo del 1º de abril del 2009 al 8 de febrero de 2010.
- Contar con reporte de pruebas cutáneas a alérgenos en el expediente.

### **Criterios de exclusión:**

- No tener diagnóstico previo de asma
- Expedientes que no se localicen.

### **Criterios de eliminación:**

- Expedientes incompletos o que no correspondieran al diagnóstico

## **PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO**

Con ayuda del paquete estadístico SPSS

Estadística descriptiva, medidas de frecuencia.

## XI. VARIABLES:

### Crisis asmática

Nivel metodológico: dependiente

Definición conceptual: exacerbación grave con la necesidad de admisión hospitalaria o tratamiento de urgencia por empeoramiento del asma, o disminución de flujo pico más del 25%.

Definición operacional: leve, moderada o grave.

Tipo de dato: cualitativo

Escala de medición: nominal

### Virus

Nivel metodológico: Independiente

Definición conceptual: patógeno viral detectado por inmunofluorescencia indirecta en el panel viral.

Definición operacional: *Influenza, Parainfluenza, Adenovirus, Metapneumovirus, Virus sincitial respiratorio.*

Tipo de dato: cualitativo /Escala de medición: nominal

Unidad de medida. Positivo o negativo

### Sensibilización a Alérgeno

Nivel metodológico: independiente

Definición conceptual: prueba cutánea positiva para algún alérgeno específico.

Definición operacional: hongos, epitelios, alimentos, pólenes, combinación de algunos

Unidad de medida: positivo o negativo

Tipo de dato: cualitativa

Escala de medición: nominal.

### Control del asma previo a crisis

Nivel metodológico: independiente

Definición conceptual: control de las manifestaciones de la enfermedad registrada en el último seguimiento antes de presentar la crisis aguda.

Definición operacional: controlado, parcialmente controlado, no controlado.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal

Tratamiento durante el internamiento:

Nivel metodológico: dependiente

Definición operacional: uso de broncodilatadores, esteroides, sulfato de magnesio, aminofilina, ventilación mecánica.

Tipo de dato: cualitativo

Escala de medición: nominal.

Tiempo de hospitalización:

Nivel metodológico: dependiente

Definición conceptual: horas de permanencia en el hospital durante el curso de la crisis asmática.

Definición operacional: número de horas.

Tipo de dato: cuantitativo

Escala de medición: continua y de intervalo.

Tiempo de estancia en terapia intensiva:

Nivel metodológico: dependiente

Definición conceptual: horas de permanencia en la unidad de terapia intensiva durante el curso de la crisis asmática.

Definición operacional: número de horas.

Tipo de dato: cuantitativo

Escala de medición: continua y de intervalo.

## XII. RESULTADOS

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo del 1° de abril del 2009 al 28 de febrero de 2010 ingresaron al servicio de urgencias 128 pacientes con diagnóstico de crisis asmática, de los cuales 55 cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 76.3% (42) contaban con resultado de panel viral determinado mediante inmunofluorescencia indirecta.

Se observó un patrón estacional con mayor número de casos durante el mes de septiembre con 25.5% (14), seguido de octubre, noviembre y diciembre en 12.7% (7), 16.4% (9) y 14.5% (8) respectivamente. El menor número de casos fue durante los meses de abril y mayo en un 1.8% cada uno. (Figura 2) El virus de *Influenza* fue el más frecuente aislado en un 9.5%(4) en los meses de junio (1), septiembre (2) y diciembre (1). Estos casos fueron confirmados para Influenza AH1N1 por RT-PCR. *Virus Sincitial Respiratorio* se detectó en 4.8%(2) en los meses de enero y febrero. Un 85.7% (36) de los paneles resultó negativo. (Tabla 7). No se reportaron casos positivos de adenovirus, parainfluenza, ni metapneumovirus.

La tabla 8 muestra las características clínicas de los pacientes; la media para la edad fue de 8.9 años, distribuidos por rangos de edad: de 2 a 4 años en un 12.7% (7); de 5 a 9 años el 49.1%(27); y de 10 a 17 años el 38.2% (21). Hubo 36 (65.5%) casos del sexo masculino, y 19 (34.5%) del sexo femenino. En el 65.5% (30) de las crisis asmáticas se documentó como factor desencadenante infección de vías respiratorias superiores en la historia clínica de su ingreso.

Las comorbilidades más frecuentes asociadas fueron obesidad en un 30.9% (17) y sobrepeso 16.4% (9). El 36.4% (20) de los pacientes tenía historia de exposición a humo de tabaco.

Todos los pacientes contaban con pruebas cutáneas, el 60% resultó positivo para alérgenos intradomiciliarios (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Periplaneta americana* *Blatella germanica*), 58.2% para pólenes (Girasol 21.5%, pasto inglés y llantes 18.1% respectivamente, fueron los más frecuentes), 38.2% se encontraba positivo para hongos, (10.9% *Alternaria alternata*, 9% *Cladosporium herbarum*) 54.5% alimentos, 43.6% a epitelios.

El nivel de control del asma en la última cita de seguimiento previa al ingreso fue 52.7% controlado, 16.4% parcialmente controlado, y 25.5% no controlado, el resto no fue documentado en el expediente. (Figura 3).

En cuanto a la gravedad de la crisis asmática a su ingreso, 32.7% fue leve, 36.4% moderada y 30.9% grave de acuerdo a la guías de GINA. No se reporto ninguna defunción.

En cuanto al tratamiento el 96.4% requirió broncodilatador, 69.1% requirió tratamiento con esteroides sistémicos, 23.6% con sulfato de magnesio al igual que aminofilina.

La duración de la hospitalización tuvo una media de 41.7 horas, con un mínimo de 1 hora y un máximo de 18 días. Un 7.2% de las crisis asmáticas requirió hospitalización en unidad de cuidados intensivos, con un rango de 2 a 6 días, con uso de ventilación mecánica de 16 horas a 4 días.

No hubo correlación significativa entre virus y gravedad de la crisis, ni tiempo de hospitalización, así como tampoco entre alérgeno documentado y gravedad de crisis, sin embargo en la tabla 9 se muestran las características de los casos positivos para influenza AH1N1 y VSR.

### XIII. DISCUSION

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo del 1° de abril del 2009 al 28 de febrero de 2010 se registraron 128 pacientes con diagnóstico de crisis asmática, el sexo masculino predominó sobre el femenino en una relación 1.8:1 que es similar a lo reportado en crisis asmática por Chang et al.,<sup>23</sup> en Estados Unidos de Norteamérica, lo cual coincide con la prevalencia de predominio de género para pacientes con asma en general.<sup>7</sup>

La comorbilidad que con mayor frecuencia se presentó en nuestro estudio fue la obesidad en un 30.9% de los pacientes, lo cual pudiera corresponder a lo descrito por Dougherty et al.,<sup>7</sup> en cuanto a que la obesidad está asociada con la producción de factores pro inflamatorios y quimiocinas en modelos animales y humanos, como eotaxin, un quimioatrayente de eosinófilos, que está incrementado en el esputo durante el asma agudo como también leptina, IL 6 y TNF $\alpha$ , sin lograr llegar a una asociación significativa.

Se observó un patrón estacional con mayor número de casos durante el mes de septiembre (25.5%), seguido de octubre, noviembre y diciembre en 12.7% (7), 16.4% (9) y 14.5% (8) respectivamente, lo cual coincide con lo reportado en la revisión de Johnston et al.,<sup>9</sup> donde los picos anuales de admisión a urgencias por asma agudo correlacionan a estos meses en la edad de 2 a 15 años, sin embargo no sigue el patrón observado con los casos confirmados para influenza AH1N1 durante la alerta epidemiología nacional en México y en el Hospital Infantil de México, los cuales la mayoría de los casos fueron durante abril y octubre.<sup>32</sup>

El grupo de edad más afectado por el virus de la influenza AH1N1 fue el de 10 a 19 años, en embargo en los pacientes con crisis fue de 5 a 9 años.

Del 76.3% de las crisis asmáticas a los que se les practicó panel viral, el más frecuente correspondió a virus de *Influenza* AH1N1 (9.5%) (4) (confirmados por RT-PCR) en los meses de junio (1), septiembre (2) y diciembre (1), no se logró correlacionar con la gravedad de la crisis asmática, ni tiempo de hospitalización. *Virus Sincitial Respiratorio* se detectó en 4.8%(2) en los meses de enero y febrero, que aunque se ha considerado ser el causante de 50-90% de sibilancias en lactantes, no es el más frecuente desencadenante



de crisis asmática, aunque si se ha asociado a predisposición para asma.  
6,11,23, 20

Aunque el 85.7% (36) de los paneles resultó negativo, se registró en la historia clínica que 65.5% de los casos tenían como desencadenante de los síntomas de la crisis una infección respiratoria superior, discretamente menor a lo reportado en la literatura con un 80% de las infecciones respiratorias desencadenantes de crisis asmática en niños.<sup>1,6,4.</sup> No se reportaron casos de adenovirus, parainfluenza, ni metapneumovirus.

La detección de virus por PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) donde la sensibilidad es de 70-75%, y la especificidad del 90-95%, se ha realizado en estudios de niños con crisis asmática, detectando hasta 51% de patógenos respiratorios, como en el estudio de Leung et al.<sup>1</sup> realizado en Hong Kong de enero 2007 a febrero 2008 donde específicamente infección por Rinovirus fue significativamente asociado con la crisis asmática (OR, 2.38; 95% CI, 1.09-5.32; *P* 5 .018), y no a otros patógenos; el virus de la influenza se detecto en un 7.8% en el año descrito. Sin ninguna asociación con la gravedad de la crisis para ningún virus. En nuestro estudio durante el 2009, con la alerta epidemiológica ante una nueva pandemia por virus de influenza A, y ante 182 casos totales confirmados para infección por influenza AH1N1 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, de abril de 2009 a febrero de 2010,<sup>31,32</sup> se reportaron 4 casos por RT-PCR (correspondiente al 2.1% del total de casos de Influenza) con crisis asmática, representando influenza AH1N1 el primer lugar de detecciones con un 9.5%, sin lograr demostrar significancia estadística. Debido a que no se realizó detección de Rinovirus, y aunque la mayoría de las crisis se asociaron a infección respiratoria como desencadenante, no podemos comprobar nuestra hipótesis.

La sensibilización a alérgenos se presento en 91.7%, siendo los más frecuentes los intradomiciliarios, sin embargo no hubo predominio de algún tipo de alérgeno, ni se logro realizar alguna asociación significativa a la gravedad de la crisis, o el control previo del asma.

La sensibilización a hongos, como *Alternaria alternata* y *Cladosporium herbarum* ha sido asociada con asma de difícil control o cuadros agudos graves,<sup>32,33</sup> en nuestro estudio se presentaron casi en el 20% de los

pacientes que participaron en el estudio estuvieron, sin embargo no se logro realizar una asociación con la gravedad de la crisis.

Al parecer el grado de control de la enfermedad es universal, la mayoría de los pacientes se encuentran como no controlados y en este caso reportamos a un 41.9%.

En cuanto a la gravedad de la crisis asmática a su ingreso, de acuerdo a la clasificación del GINA, la mayoría fue de moderada a grave, (36.4 y 30.9% respectivamente), lo cual es similar con los resultados de Leung et al.,<sup>1</sup> donde la crisis leve fue de 2.4%, moderada 48.3% y grave 49.3% y ninguna defunción, como en nuestro estudio.

En cuanto al tratamiento tenemos que aunque 69.1% de los pacientes con crisis asmática recibieron esteroide, 7.2% requirió hospitalización en unidad de cuidados intensivos con el uso de ventilación mecánica.

La duración de la hospitalización tuvo una media de 41.7 horas, que de acuerdo a los resultados de Leung et al.,<sup>1</sup> en Hong Kong pudiera hacerse una comparación, con 1.4 a 2 días, independientemente del virus aislado.

Aunque si bien el porcentaje de pacientes con crisis asmática y virus aislado fue muy bajo, en los casos de Virus de Influenza A H1N1 la mitad de ellos fueron graves y requirieron manejo en la unidad de cuidados intensivos, sin embargo la otra mitad fueron leve a moderado y solo ameritaron un día de hospitalización, y no hubo predominio de algún alérgeno en estos casos. Con Virus sincitial respiratorio se presentaron crisis de moderada a grave y ameritaron más tiempo de hospitalización del promedio, y hospitalización en terapia intensiva, sin embargo estos pacientes si estaban sensibilizados para Cladosporidium, lo cual haría pensar entre la interaccion de virus y alérgenos.<sup>7</sup>

#### **XIV. CONCLUSIONES**

En nuestro estudio podemos decir que a pesar de la pandemia por Influenza A H1N1 2009-2010, éste virus no fue el desencadenante más frecuente de las crisis asmática, sin embargo si el más frecuente aislado, aunque en general las infecciones respiratorias son la principal causa de exacerbación de crisis asmática en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, aunque como limitante la sensibilidad y especificidad bajas de la inmunofluorescencia indirecta, pudieron haber no detectado algunos casos, por lo cual resulta la importancia de contar con la disponibilidad de reacción en cadena de polimerasa en este caso de contingencias, y para apoyar tendencia actual de investigación a nivel internacional que apoye el entendimiento de la patogénesis de agentes virales, siendo estos los más frecuentes disparadores en la edad pediátrica, de las exacerbaciones, que junto con alérgenos, son capaces de iniciar la respuesta inflamatoria característica ya con identificación de moléculas de señalización, que pudieran dar la pauta para nuevas estrategias de tratamiento en crisis asmática.

Resalta la importancia de hacer énfasis en la aplicación de inmunizaciones disponibles para protección del paciente con asma y más aun aquel que esta en riesgo de presentar alguna exacerbación.

No se pudo establecer la gravedad de la crisis con algún agente desencadenante en específico, sin embargo el grado de control del asma, el antecedente de intubación previa, alguna visita en el último año, si son factores de riesgo para desencadenar una crisis asmática grave que pudiera poner en riesgo la vida.

## XII. BIBLIOGRAFIA:

1. Leung TF., To MY., Yeung AC., Wong YS., Wong GW., Chan PK. Multiplex Molecular Detection of Respiratory Pathogens in Children with Asthma Exacerbation. *Chest* 2010;137;348-354;  
<http://chestjournal.chestpubs.org/content/137/2/348.full.html>
2. Marin J., Jeler-Kaa D., Levstek V., Maa V., Persistence of Viruses in Upper Respiratory Tract of Children with Asthma *Journal of Infection* 2000; 41; 69–72 .
3. Lezana V., Arancibia J., Consideraciones epidemiológicas del asma en Latinoamérica. *Neumología pediátrica*. 2006;(1);2:45 - 48  
<http://www.neumologia-pediatrica.cl>
4. Bartlett NW., McLean GR., Chang YS., Johnston S.L. Genetics and epidemiology: asthma and infection. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2009, 9:395–400.
5. Rodrigo G.J., Rodrigo C., Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest*. 2004;125(3):1081–1102
6. Murray C., Simpson A., Custovic A. Allergens, viruses, and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(2):99-104.
7. Singh A.M., Busse W.W. Asthma exacerbations2: Aetiology. *Thorax* 2006;61:809–816.
8. Message S.D., Laza-Stanca V., Mallia P., Parker H.L., Jie Z., Keadze T., et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *PNAS* 2008, 105(36),13562-13567.
9. Johnston N.W., Sears M.R. Asthma exacerbations · 1: Epidemiology. *Thorax*. 2006 61(8): 722–728.
10. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995; **310**: 1225–29.
11. Busse W.W., Lemanske R.F., Gern J.E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010; 376: 826–34
12. Corne J.M., Marshall C., Smith S. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002; **359**: 831–34.

13. Olenec J.P., Kim K., Lee W., Vang F., Pappas T.E., Salazar L.E., et al., Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1001-1006.
14. Miller M.K., Lee J.H., Miller D.P., Wenzel S.E. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med.* 2007; 101(3):481–489
15. Koga T., Oshita Y., Kamimura T., Koga H., Aizawa H., Characterisation of patients with frequent exacerbation of asthma. *Respir Med.* 2006;100(2):273–278
16. Rachelefsky G. Treating Exacerbations of Asthma in Children: The Role of Systemic Corticosteroids. *Pediatrics* 2003;112:382-397
17. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R., Runnerstrom E., Sandstrom T., Svensson K., et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(8 Pt 1):1392–1397
18. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1997 (NIHPubl. No. 97-4051)
19. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. GINA; 2010. Disponible en: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
20. Hansbro N.G. Horvat J.C., Wark P.A., Hansbro P. Understanding the mechanisms of viral induced asthma: New therapeutic directions *Pharmacology & Therapeutics* 2008; 313–353.
21. Gern J.E. Rhinovirus and the Initiation of Asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9(1): 73–78.
22. Jackson D.J., Johnston S.L., The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2010; 1178-118.
23. Chang A.B., Clark Ron, Acworth JP., PetskyHL., Sloots T.P. The Impact of Viral Respiratory Infection on the Severity and Recovery From an Asthma Exacerbation. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2009;28: 290–294
24. Ėmužytė R., Firantienė R., Petraitytė R., Sasnauskas K. Human rhinoviruses, allergy, and asthma: a clinical approach. *Medicina (Kaunas)* 2009; 45(11).
25. Gern J.E., Mechanisms of virus-induced asthma. *J Pediatr* 2003;142:S9-S14.
26. Jartti T., Paul-Anttila M., Lehtinen P., Parikka V., Vuorinen T., Simell O. et al Systemic T-helper and T-regulatory cell type cytokine responses in rhinovirus vs. respiratory syncytial virus induced early wheezing: an observational study. *Respiratory Research* 2009, 10:85. <http://respiratory-research.com/content/10/1/85>

27. Murray C. S., Poletti G., KebabzeT., Morris J., Woodcock. A, Johnston S. L.,et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax*. 2006; 61(5): 376–382.
28. Bartlett N.W., McLean G.R., Chang Y.,Johnston S.L. Genetics and epidemiology: asthma and infection *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2009, 9:395–400.
29. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement. Practice parameter: the office management of acute exacerbations of asthma in children. *Pediatrics*. 1994;93:119–126
30. Smith LA et al, Modifiable Risk Factors for Suboptimal Control and Controller Medication underuse among Children with asthma *Pediatrics* 2008, 122:760
31. Silva M. Características clínicas de pacientes con influenza A/California/7/2009 H1N1 atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez; UNAM TESIS 2010; 001-11237-S14-2010
32. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy*. 2000 (5):501-4
33. <http://promocion.salud.gob.mx/dgps/interior1/influenza>

## ANEXOS

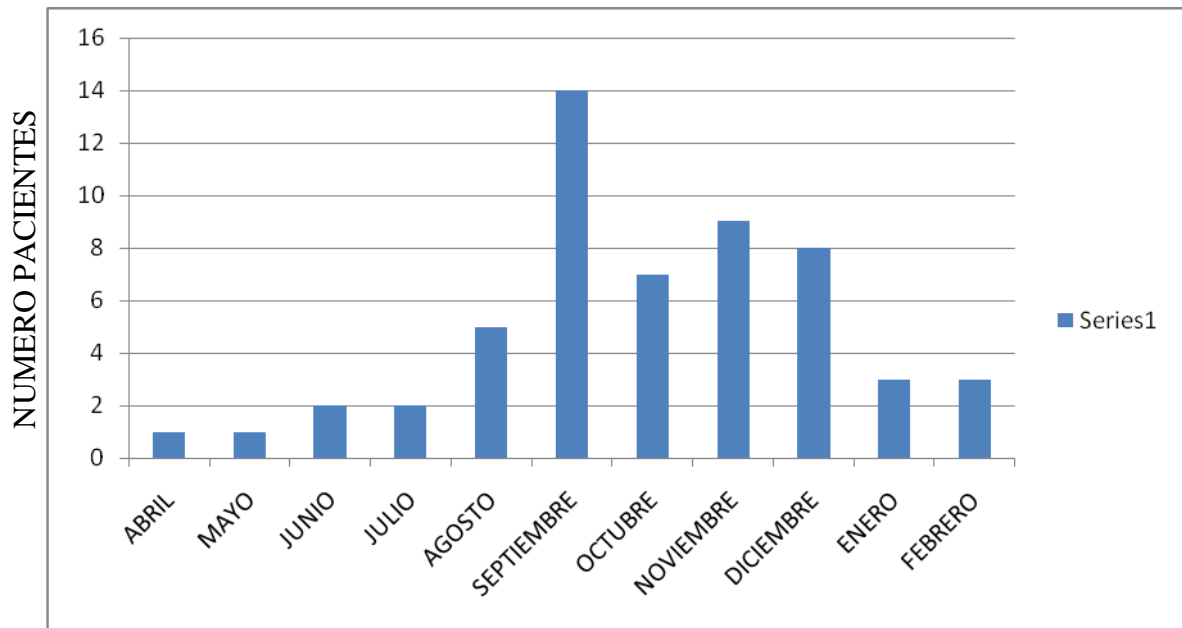
**TABLA 7. VIRUS AISLADO**

DESENCADENANTE	PORCENTAJE
INFECCION RESPIRATORIA SUPERIOR (Registrada en historia clínica)	65.5
INFLUENZA A H1N1	9.5
VSR	4.8
NEGATIVO	85.7

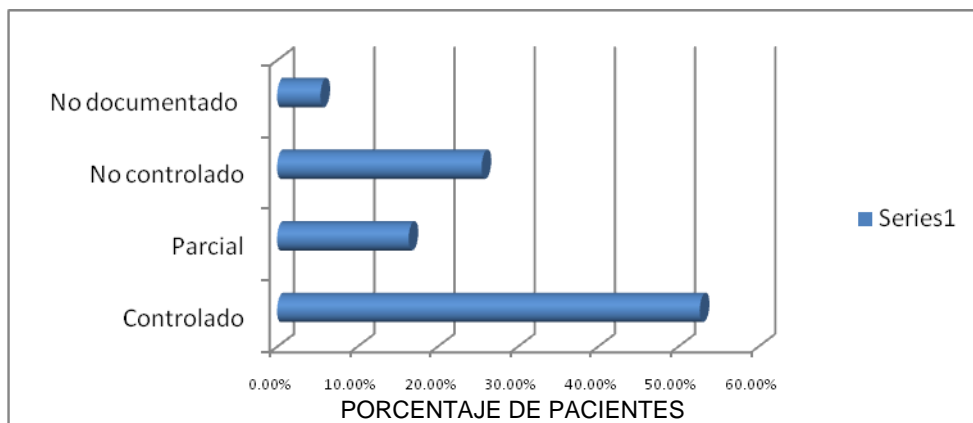
**TABLA 8. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES**

Característica	Resultado
Edad	Media 8.9años Mediana 9 años
Sexo	Masculino (65.5%) Femenino (34.5%)
Sobrepeso u obesidad	IMC p85-95: 16.4% IMC >p95: 30.9%
Exposición a humo de tabaco	34.5%
Sensibilización a alérgenos	Total positivos: 92.7% Hongos: 38.2% Epitelios: 43.6% Intradomiciliarios: 60% Alimentos: 54.5% Pólenes: 58.2%
Nivel de control previo a ingreso	Controlado 52.7% Parcialmente controlado 16.4% No controlado 25.5% No documentado 5.5%
Patrón estacional	Septiembre 25.5%
Gravedad de la crisis GINA	
LEVE	32.7%
MODERADA	36.4%
GRAVE	30.9%
PARO INMINENTE	0
Tiempo hospitalización	Media: 41.7 horas Rango: 4horas-18días
Requirió esteroides sistémicos	69%
Requirio hospitalización en UTIP	7.3%
Muerte	0

**FIGURA 2. PATRON ESTACIONAL DE LAS CRISIS ASMATICAS**



**FIGURA 3. NIVEL DE CONTROL DEL ASMA PREVIO AL INGRESO**





**TABLA 9. CARACTERISTICAS DE LOS CASOS POSITIVOS.**

CARACTERISTICA	VIRUS INFLUENZA A H1N1				VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO	
	LEVE	MODERADO	GRAVE	GRAVE	MODERADO	GRAVE
GRAVEDAD DE LA CRISIS						
TIEMPO HOSPITALIZACION	1DIA	1 DIA	192HR	288HR	96HORAS	288 HORAS
SENSIBILIZACION	NEGATIVO	NEGATIVO	OTRO	OTRO	CLADOSPORIDIUM	ASPERGILLUS CLADOSPORIDIUM
AMERITO UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.	NO	NO	SI	SI	NO	SI
SATURACION %	98	88	86	82	90	77