



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**DESARROLLO DE ASMA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON ANTECEDENTE DE BRONQUIOLITIS O NEUMONÍA
VIRAL ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

P R E S E N T A :

DRA. KARLA VANESSA MURILLO GALINDO



**DIRECTOR DE TESIS:
DR. GERARDO TIBURCIO LÓPEZ PÉREZ**

CIUDAD DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**DESARROLLO DE ASMA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON ANTECEDENTE DE BRONQUIOLITIS O NEUMONÍA
VIRAL ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**



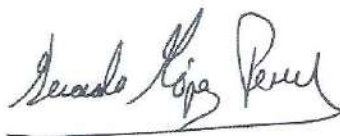
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



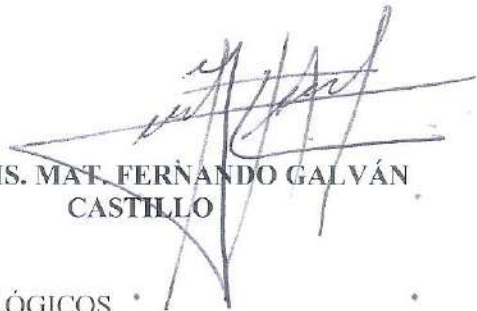
DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. GERARDO TIBURCIO LÓPEZ PÉREZ
TUTOR DE TESIS



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO
QUINTANA**



**FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN
CASTILLO**

ASESORES METODOLÓGICOS

INDICE

ANTECEDENTES.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	15
JUSTIFICACION	14
OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	14
MATERIAL Y METODOS	14
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO	19
RESULTADOS.....	20
DISCUSION.....	26
CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	29

ANTECEDENTES

El asma es un trastorno crónico caracterizado por inflamación de las vías respiratorias, aumento de la secreción de moco e hiperreactividad bronquial, todo lo cual causa obstrucción reversible del flujo de aire. La inflamación crónica, el epitelio alterado y la remodelación de las vías respiratorias aumentan la susceptibilidad a muchos factores ambientales, como las infecciones virales y los alérgenos (1).

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en el mundo. Puede afectar a cualquier ser humano, independientemente de todas las razas, edades, o género. El asma no distingue condición socioeconómica, ni región geográfica, ya que afecta tanto a población de las grandes ciudades como de las zonas marginales y rurales. (2)

La predicción del asma infantil se ha limitado durante muchos años a la evaluación de los factores de riesgo tradicionales, como las características atópicas (sensibilización a aeroalergenos, aumento del recuento de eosinófilos en sangre o eccema atópico), asma parental o factores relacionados con la atopia parental.

La bronquiolitis es una infección inducida por virus con inflamación de los bronquiolos pequeños y su tejido circundante. Clínicamente, se caracteriza por ser la primera dificultad respiratoria espiratoria en niños menores de 2 años. Otros síntomas del tracto respiratorio inferior incluyen tos seca, taquipnea, hiperinflación, retracción torácica y crepitación generalizada o sibilancias (1)

Las sibilancias se definen como un silbido durante la espiración acompañado de disnea. Las sibilancias pueden diagnosticarse si hay una obstrucción reversible de la vía aérea espiratoria y la enfermedad no cumple el diagnóstico de bronquiolitis o asma. Además, las sibilancias se dividen en diferentes fenotipos basados en la historia natural, como las sibilancias "transitorias tempranas", "persistentes" y "de inicio tardío". Típicamente, los 2 últimos fenotipos están más estrechamente asociados con la sensibilización y el asma (1).

La sibilancia recurrente se define como el informe de los padres de al menos dos episodios de sibilancias, con al menos un episodio en el tercer año de vida. La bronquiolitis severa se define como el ingreso hospitalario antes de la edad de 1 año por una infección aguda no bacteriana de las vías respiratorias inferiores. En el caso de la alergia existe el término de "hiperreactividad" que significa una respuesta exagerada de esa estructura ante un estímulo determinado físico, químico o biológico, manifestándose clínicamente como un síntoma; tal es el caso de la tos, la rinorrea, el prurito o las sibilancias.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Foro Internacional de Sociedades Respiratorias (FIRS, por sus siglas en inglés), estiman entre 300 y 235 millones de pacientes con asma en todo el mundo, respectivamente. En México, de acuerdo a la OMS, el 7% de la población padece asma, lo cual significa aproximadamente 8.5 millones de mexicanos enfermos por este padecimiento respiratorio crónico (2). En el año 2014, se reportó en la SUIVE, al asma y el estado asmático como la 12° causa de morbilidad, y el 15° lugar como

causa de mortalidad general. (3) La prevalencia de bronquiolitis es aproximadamente del 20% al 30% en el primer año y del 10% al 20% en el segundo año de vida (1)

Las enfermedades sibilantes agudas con RV y el virus sincitial respiratorio (VSR) son marcadores tempranos de sibilancias recurrentes. Además, los episodios de sibilancias inducidos por RV en la infancia son un factor de riesgo importante para el asma posterior, especialmente en niños con características atópicas. Una vez que se establece el asma, la exposición a alérgenos e infecciones de VD son desencadenantes importantes de las exacerbaciones del asma en los niños (1)

Posterior a una bronquiolitis, se ha observado la presencia de sibilancias recurrentes en menores de 2 años de vida en el 75%, del 7-59% de los 2 a 4 años y del 25-43% de los 4 a 6 años. Esta manifestación ha llevado a los clínicos que atienden a estos pacientes que establezcan diagnósticos erróneos y sobre todo implementen terapéuticas innecesarias (4)

Se reporta en Estados Unidos que la presentación estacional del virus sincitial respiratorio (VSR) y la actividad de la influenza se observan sólo en los meses de invierno; el virus de parainfluenza (PIV) tipos 1 y 2 se observan en otoño y PIV-3 en primavera; las infecciones por metapneumovirus humano (hMPV) se observan durante todo el año, pero alcanzan su punto máximo a fines de invierno y primavera; y el adenovirus se observa durante todo el año, pero el adenovirus respiratorio epidémico puede ocurrir a fines del invierno y la primavera (5). Los rinovirus circulan durante todo el año, con múltiples genotipos coexistentes y la prevalencia máxima en climas templados se produce a principios de otoño y finales de primavera (1). A diferencia de la infección por el virus sincitial respiratorio, que alcanzó su punto máximo en los meses de invierno, el rinovirus se pudo detectar durante todo el año, alcanzó su punto máximo entre julio y septiembre, y en noviembre (6).

Mundialmente el VSR es responsable de aproximadamente 3.4 millones de hospitalizaciones anuales en niños menores de 5 años. Cada año en los Estados Unidos, en promedio, se producen aproximadamente 57,000 hospitalizaciones asociadas a VSR en niños menores de 5 años, y los costos anuales son de aproximadamente \$ 2.6 mil millones. La mortalidad relacionada con la neumonía causada por el VSR en los Estados Unidos es de 3,1 por 100.000 personas años en niños menores de 1 año (5).

Mundialmente el VSR es responsable de aproximadamente 3.4 millones de hospitalizaciones anuales en niños menores de 5 años. Cada año en los Estados Unidos, en promedio, se producen aproximadamente 57,000 hospitalizaciones asociadas a VSR en niños menores de 5 años, y los costos anuales son de aproximadamente \$ 2.6 mil millones. La mortalidad relacionada con la neumonía causada por el VSR en los Estados Unidos es de 3,1 por 100.000 personas años en niños menores de 1 año.

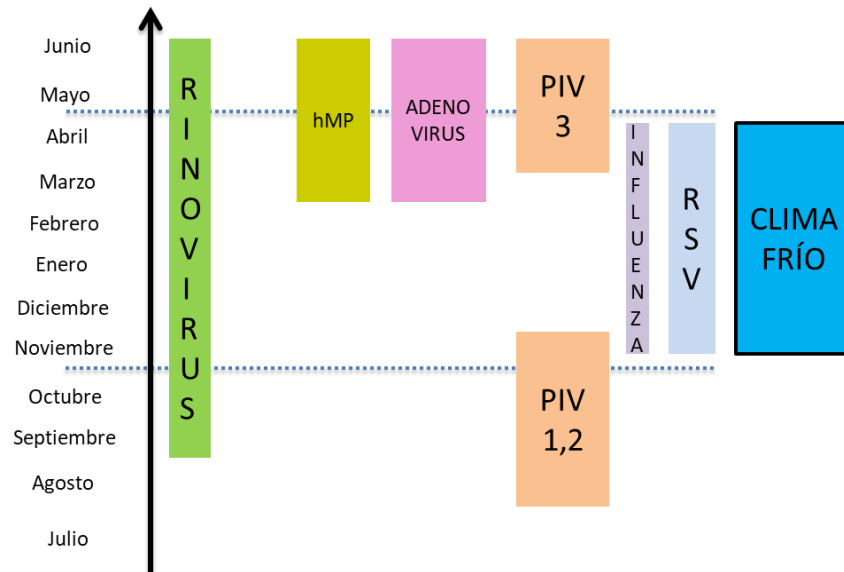


Figura 1. Duración estacional de la actividad de los virus respiratorios. El virus sincitial respiratorio (VSR) y la actividad de la influenza se observan solo en los meses de invierno; el virus de parainfluenza (PIV) tipos 1 y 2 se observan en otoño y PIV-3 en primavera; las infecciones por metapneumovirus humano (hMPV) se observan durante todo el año, pero alcanzan su punto máximo a fines de invierno y primavera; y el adenovirus se observa durante todo el año, pero el adenovirus respiratorio epidémico puede ocurrir a fines del invierno y la primavera. Modificado de: Noor A, Fiorito T, Krilov L. Cold weather viruses. *Pediatrics in Review*. 2019; 40:10.

El VSR es la causa más común y es responsable del 80% de las hospitalizaciones asociadas a bronquiolitis en niños. Otros virus del clima frío, como la influenza, el virus de la parainfluenza (PIV) tipo 3, el metapneumovirus humano (hMPV), el adenovirus (Adv) y el rinovirus (RV), también causan bronquiolitis. (CV) (5). En los lactantes menores de 12 meses, la RV causa aproximadamente del 20% al 40% de bronquiolitis o episodios de sibilancias agudas en el departamento de emergencias y en el hospital, y solo es superada por el VSR. En niños hospitalizados por enfermedad del tracto respiratorio inferior, el VSR se detecta con mayor frecuencia hasta los 12 meses de edad, y la RV es más común en niños mayores (1).

ETIOLOGÍA

a) Virus sincitial respiratorio

El VSR es un neumovirus de la familia Paramyxoviridae y es un virus de ARN envuelto monocatenario con 2 grupos antigénicos principales, A y B; forma varios subgrupos con 10 genotipos A y 13 genotipos B (1). Se transmite principalmente mediante la inoculación de la mucosa nasofaríngea o la conjuntiva a través del contacto directo con secreciones, fómites o gotitas que contienen virus. El periodo de incubación es de 2 a 8 días.

Generalmente se manifiesta de 2 a 4 días con fiebres de grado bajo, rinorrea y congestión nasal (síntomas del tracto respiratorio superior) seguida por tos, taquipnea y aumento del esfuerzo respiratorio manifestado por retracciones subcostales, intercostales y supraclaviculares; aleteo nasal; y gruñidos (síntomas del tracto respiratorio inferior). A la auscultación las crepitaciones bilaterales y sibilancias dispersas pueden estar presentes en el examen inicial y

ausentes después. En la radiografía de tórax se observa hiperinflación con radiolucidez, diafragma aplanado y engrosamiento peribronquial, pueden estar presentes áreas irregulares de atelectasia, con mayor frecuencia en los lóbulos medios y superiores derechos, las cuales pueden ser malinterpretadas como consolidación.

La enfermedad respiratoria por coinfección bacteriana con *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus* es poco frecuente. Sin embargo la codetección del VSR con virus respiratorios se observa en aproximadamente un tercio de los casos (5).

b) Rinovirus

Son virus de ARN de cadena positiva no envueltos (1). Es miembro del género Enterovirus en la familia Picornaviridae y se clasifican en 3 especies (RV-A, RV-B y RV-C) divididos en más de 100 serotipos. Representan casi el 50% de las infecciones del tracto respiratorio superior en niños y adultos. Los RV se han identificado en varios estudios como la segunda infección viral más común identificada en asociación con bronquiolitis después del VSR (5). Las especies RV-A y RV-C causan enfermedades respiratorias más graves que las especies RV-B. La sintomatología puede persistir durante 10 a 14 días en niños. La variabilidad estructural y genética del VD ha inhibido los esfuerzos para desarrollar antivirales (1).

La bronquiolitis severa /sibilancias tempranas inducidas por RV es un marcador más sólido de riesgo de asma que los episodios de sibilancias causados por VSR u otros virus. El estudio Childhood Origins of Asthma (COAST) demostró que el riesgo de asma a los 6 años aumentaba si los niños tenían sibilancias con RV (odds ratio [OR], 9.8) versus VSR (OR, 2.6) durante los primeros 3 años, y además, el 90% de los niños con sibilancias inducidas por RV en el tercer año de vida tenían asma a los 6 años (OR, 26) (1). En un reciente metanálisis que incluyó 15 artículos originales se documentó que las sibilancias inducidas por RV en los primeros 3 años de vida se asoció con un mayor riesgo de sibilancias / asma en la vida posterior (7).

En otro estudio realizado en China, los niños con infección por rinovirus eran mayores y presentaban sensibilizaciones alérgicas, eosinofilia sanguínea y leucocitosis con mayor frecuencia que los de infección por virus respiratorio sincitial, se documentó que los niños infectados con rinovirus experimentaron sibilancias más temprano que los niños con virus sincitial respiratorio (6). La influencia combinada de la sibilancia viral temprana y la sensibilización a los aeroalergenos se ha relacionado claramente con un riesgo aún mayor para el desarrollo de asma por parte de nuestro grupo y otros. El antecedente de tener un padre con asma o atopia, confiere un mayor riesgo de presentar sibilancias tempranas en pacientes con infección respiratoria por rinovirus (8).

La interacción entre alergia e infección viral es compleja. Esto podría explicarse por un lado, el alérgeno puede aumentar el nivel de expresión de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en las células epiteliales de la mucosa, que es la molécula de unión para la mayoría de los serotipos de RV, lo que facilita la

infección por RV.21 Por otro lado, las infecciones virales respiratorias, incluidas RV, puede desencadenar condiciones alérgicas (9).

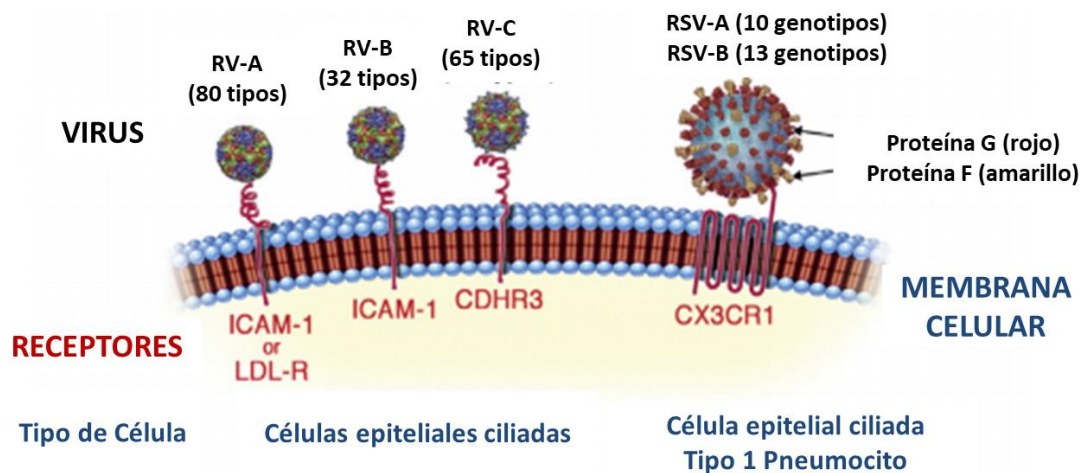


Figura 2. Interacciones del RV y VSR con células epiteliales de las vías respiratorias. ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; LDL-R, receptor de lipoproteínas de baja densidad.

c) Metapneumovirus

El metapneumovirus humano (HMPV), descrito en los Países Bajos en 2001, es un virus de ARN perteneciente a la familia Pneumoviridae, género Metapneumovirus. (10). El período de incubación es de 5 a 9 días. La enfermedad del tracto respiratorio superior se presenta como rinorrea, tos y fiebre, mientras que la enfermedad del tracto respiratorio inferior se presenta como bronquiolitis, crup, neumonía o exacerbación del asma. El hMPV afecta con mayor frecuencia a los niños mayores en comparación con los lactantes más pequeños. Por lo tanto, hMPV causa una enfermedad clínicamente significativa durante la primera infancia similar a la gripe. En niños sanos, la eliminación viral suele ser de 7 a 14 días, pero en individuos inmunocomprometidos puede prolongarse (4,10).

d) Influenza

Los síntomas de una infección no complicada generalmente incluyen fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, malestar general, mialgia y tos no productiva. También puede ocurrir congestión nasal, dolor de garganta, otitis media y miositis. Las náuseas, los vómitos y la diarrea son más comunes en niños que en adultos. En lactantes, la influenza puede causar varias infecciones del tracto respiratorio inferior, que incluyen crup, bronquiolitis y / o neumonía.

Las personas de alto riesgo incluyen niños menores de 5 años (y especialmente <2 años, que tienen tasas más altas de hospitalización por complicaciones), aquellos con enfermedad crónica (que incluyen, entre otros, asma, enfermedad de células falciformes, diabetes mellitus, parálisis cerebral, trastornos convulsivos y retraso del desarrollo de moderado a severo), compromiso inmunitario y obesidad mórbida (IMC ≥ 40). Las complicaciones de la influenza

pueden incluir infecciones bacterianas secundarias (más comúnmente *S. aureus*, *Streptococcus* del grupo A y *S. pneumoniae*), miocarditis, encefalitis, insuficiencia respiratoria, shock y / o una enfermedad similar a la sepsis (5).

e) Parainfluenza:

Entre los PIV, el tipo más común es PIV-3, adquirido por dos tercios de los bebés a los 12 meses de edad. La mayoría de las infecciones por PIV afectan las vías traqueobronquiales y de las vías respiratorias inferiores, pero también se han informado enfermedades similares a la influenza. PIV-1 es la principal causa de crup (laringotraqueobronquitis) y, con menos frecuencia, se ha aislado PIV-2. (34) (35) PIV-3 está asociado con neumonía y bronquiolitis (5).

f) Adenovirus

La infección respiratoria por Adenovirus tiene un amplio espectro de presentación, desde síntomas de "resfriado común" hasta neumonía. Adv también puede causar faringitis / amigdalitis, queratoconjuntivitis, crup, bronquiolitis, otitis media, hepatitis, gastroenteritis, meningitis o encefalitis (5).

FISIOPATOLOGÍA

El asma es una enfermedad heterogénea, donde coexisten tanto factores predisponentes, que incrementan el riesgo de padecer asma, como factores desencadenantes, que activan el asma. Estas interacciones explican la expresión clínica heterogénea que se puede presentar en cada paciente, a lo que se conoce como fenotipo (2).

Entre los factores predisponentes se han descrito asociaciones con alelos de más de 50 genes que participan en la interacción con los estímulos del medio ambiente, el desarrollo de la respuesta inmunológica, el control de la inflamación y la reparación tisular en las vías aéreas (3,4).

Una vez establecida esta predisposición, existen múltiples factores desencadenantes (alérgenos, infecciones, contaminantes ambientales, irritantes, cambios de temperatura, ejercicio, emociones) que frecuentemente pueden causar exacerbaciones en los pacientes con asma (2,3).

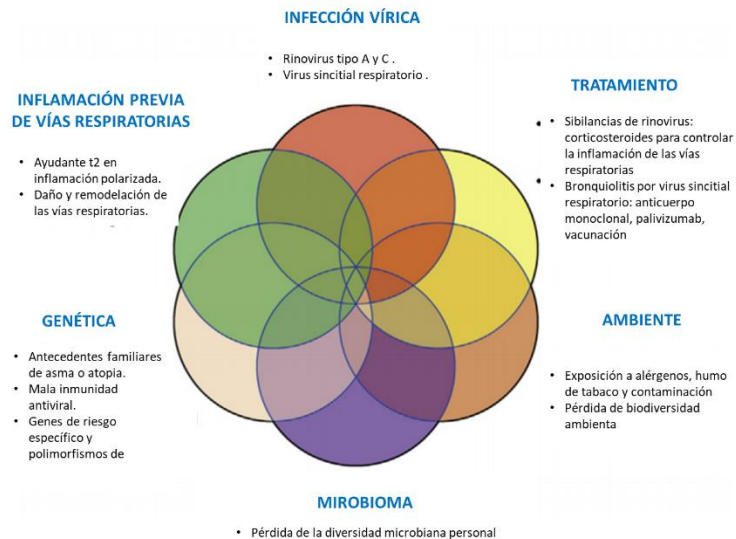


Figura 3. Factores que contribuyen a la severidad de las sibilancias inducidas por virus y el riesgo subsecuente de desarrollo de asma en la niñez. Tomado de: Jartti T., Gern J. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. J Allergy Clin Immunol 2017;140:895-906.

Existen varios factores de interacción que contribuyen al fuerte vínculo entre las enfermedades sibilantes inducidas por virus y el riesgo de asma infantil. Primero, algunos factores del huésped pueden predisponer a los niños a infecciones de VRS o VRS más graves y más tarde al asma. En segundo lugar, las enfermedades virales con sibilancias pueden dañar las vías aéreas para promover una obstrucción variable de las vías respiratorias. Tercero, puede haber interacciones entre los factores de riesgo y las exposiciones ambientales que promueven el asma. Finalmente, el uso de antibióticos, la urbanización y el aumento de la higiene causan la pérdida de la biodiversidad microbiana. Las respuestas bajas de interferón secundarias a la edad temprana, la sensibilización alérgica o ambas pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones y enfermedades virales. Muchos estudios han relacionado las sibilancias inducidas por RV en la vida temprana con otros biomarcadores atópicos, la sensibilización específica de alérgenos, el aumento de los recuentos de eosinófilos en el moco nasal o la sangre, o la presencia de eccema atópico, que tienen efectos aditivos sobre el riesgo de asma (1).

El RV y VSR se transmiten principalmente a través de contactos directos y partículas de aerosol. Ambos virus se replican en las células epiteliales ciliadas de las vías respiratorias superiores y en las vías respiratorias inferiores de tamaño mediano a grande. Estos virus se unen a receptores celulares únicos: la molécula de adhesión intercelular 1 utilizada por RV-B y la mayoría de los receptores de lipoproteína de baja densidad RV-As utilizados por algunos RV-As, miembro de la familia 3 relacionado con cadherina (CDHR3) utilizado por RV-C, y CX3CR1 utilizado por RSV. El RSV induce apoptosis y necrosis de las células epiteliales y, en general, causa más daño al epitelio de las vías respiratorias en comparación con el RV (8,13,14).

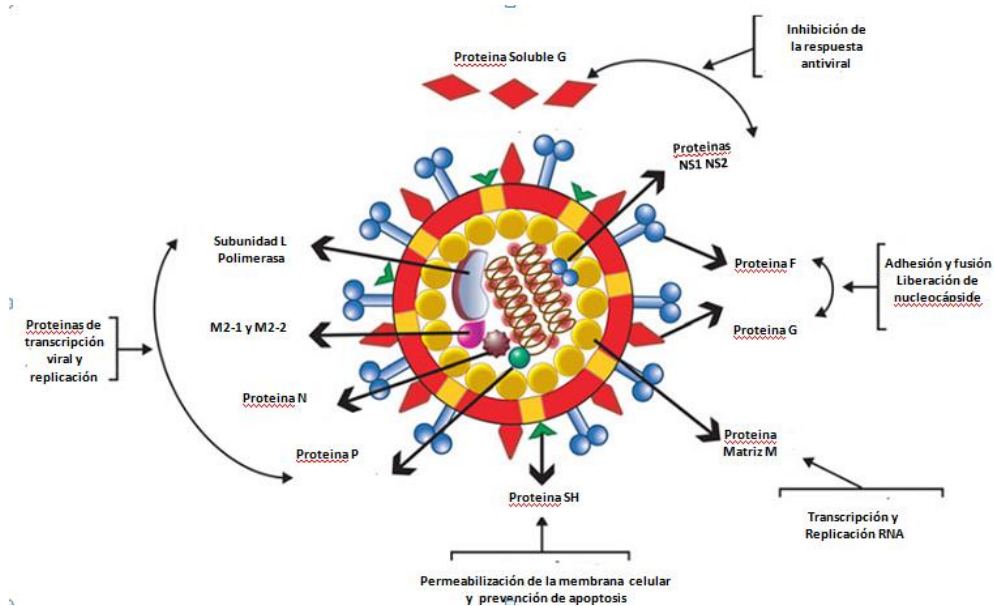


Figura 4. Estructura del virus sincitial respiratorio. Modificado de: Rossi G, et al. Interacción sincicial del virus sincicial-huésped en la patogénesis de la bronquiolitis y su impacto en la morbilidad respiratoria en la vida posterior. *Pediatric Allergy and Immunology* 2017;28:320–331.

Después de la unión del RV, las células infectadas reconocen los patrones moleculares asociados al patógeno del RV a través de la interacción con 2 familias diferentes de receptores de reconocimiento de patrones: el receptor Toll-like (TLR) 2, TLR3, TLR7 y TLR8 y los receptores similares al gen I inducible por ácido retinoico. Estos receptores activan factores de transcripción (p. Ej., Factor de transcripción regulador de interferón 7 y factor nuclear kB) que promueven la expresión de interferones tipo 1 y tipo III y varios genes de citoquinas inflamatorias. Ambos virus inducen citocinas (IL-1, TNF, IL-6, IL-12, IL-18 e IFN-g), quimiocinas (CCL3, CCL5, CXCL8 y CXCL10) y factores de crecimiento que activan y atraen granulocitos, células dendríticas y monocitos en el sitio de infección. Los efectos combinados del virus y la respuesta inflamatoria conducen a daño epitelial y desprendimiento, producción de moco y, en última instancia, obstrucción de las vías respiratorias que provocan sibilancias (1,13).

Existen varios mecanismos subyacentes a la asociación entre la enfermedad de sibilancia del RV en la etapa temprana de la vida y el posterior desarrollo de sibilancias / asma. Primero, las infecciones por VD pueden aumentar la sensibilización de las vías respiratorias al alterar la barrera epitelial. En segundo lugar, la VD puede inducir la liberación epitelial de 'nuevas citoquinas innatas' (TSLP, interleucina (IL) -25 e IL-33), lo que crea un ambiente permisivo para el tipo 2 diferenciación de células dendríticas, células T y células linfoides innatas, lo que lleva a la producción de las citoquinas proasmáticas IL-4, IL-5 e IL-13. Finalmente, la infección por RV puede regular la expresión de genes que pueden aumentar la susceptibilidad al asma. Estos hallazgos demuestran que la infección por RV puede activar una serie de vías que pueden tener efectos nocivos en las vías aéreas de rápido crecimiento de los niños pequeños (7).

Otros factores asociados al desarrollo de asma son el parto prematuro y el bajo peso al nacer se asocian con trastornos de sibilancias infantiles en entornos

occidentales desarrollados, pero las asociaciones observadas podrían confundirse por la posición socioeconómica. Los niños nacidos prematuros tardíos (34 a <37 semanas) tuvieron mayor riesgo de hospitalización por asma y otros trastornos de sibilancias (15,16).

El riesgo de sibilancias asociado con la exposición al humo de tabaco fue mayor en niños con antecedentes familiares alérgicos versus no alérgicos. En un meta análisis se reporta que aumenta la incidencia de sibilancias y asma en niños y jóvenes en al menos un 20% por lo que prevenir el tabaquismo de los padres es de vital importancia para la prevención del asma (17,18)

La exposición acumulada a alérgenos durante los primeros tres años se asoció con sensibilización alérgica, y la sensibilización a los tres años se relacionó con sibilancias recurrentes. En contraste, la exposición del primer año a alérgenos de cucarachas, ratones y gatos se asoció negativamente con sibilancias recurrentes (19,20).

Las pautas de práctica clínica no recomiendan pruebas de rutina para la bronquiolitis viral porque no cambia el tratamiento para el paciente individual. Sin embargo, las pruebas virales como los ensayos de reacción en cadena de polimerasa multiplex (PCR) son útiles para el monitoreo epidemiológico, la cohorte de pacientes en el hospital, dar un diagnóstico definitivo y limitar el uso de antibióticos innecesarios (4,5). Se han descubierto varios virus respiratorios nuevos y sus subgrupos, y especialmente los diagnósticos de rinovirus (RV) han mejorado notablemente, por ejemplo RV-C no crece en cultivos celulares convencionales, lo que retrasó su descubrimiento hasta 2006, aproximadamente 50 años después del primer descubrimiento (1). Debido a que los RV tienen muchas secuencias de nucleótidos en común entre los genomas de ARN de los diversos serotipos, especialmente en la región no codificante en el extremo 5', los ensayos de PCR han sido diseñados y ampliamente utilizados para la detección de RV. Durante los últimos 5 a 10 años, la disponibilidad de PCR multiplex ha demostrado ser el método más sensible de detección viral para el VSR, con una sensibilidad y especificidad del 100% y 89%, respectivamente. Otros métodos para la detección del VSR, incluyen el cultivo viral el cual anteriormente era el estándar, pero se necesitan de 3 a 5 días para observar un efecto citopático sincitial, además de la experiencia requerida; y los ensayos de detección de antígenos para el VSR son menos sensibles que la PCR pero tienen una buena especificidad y son menos costosos (5).

Para la detección del virus de la influenza las muestras deberían ser idealmente recolectadas dentro de las primeras 72 horas de la enfermedad porque la cantidad de partículas virales que se desprende disminuye a medida que la enfermedad progresa. El PCR es altamente preciso y se consideran el estándar de oro de las pruebas para influenza. Estos ensayos pueden detectar ácidos nucleicos en muestras respiratorias durante períodos prolongados y tienen una sensibilidad mejorada en comparación con los ensayos de detección rápida de antígenos.

Tabla 1 Signos / síntomas que sugieren un diagnóstico alternativo para el asma

Signos y / o síntomas	Diagnósticos alternativos
Secreción nasal persistente	Rinosinusitis infecciosa / alérgica
Estridor; respiración ruidosa peor al llorar, comer, en decúbito supino o con infección respiratoria	Estrechamiento de la vía aérea superior, crup, traqueítis intrínseca, laringomalacia, estenosis traqueal extrínseca, anillo vascular, tumor.
Inicio agudo de tos, sibilancias o estridor durante la comida o el juego; antecedentes de asfixia, neumonía recurrente en el mismo lugar	Inhalación de cuerpo extraño Aspiración de alimentos / contenido gástrico
Primer episodio sibilancias en niños <1 año	Bronquiolitis
Contactos enfermos, signos focales en la radiografía de tórax	Neumonía, atelectasia , tuberculosis, tos ferina
Grave, paroxismos de tos, posiblemente inicialmente asociado con un 'grito',	Pertussis
Nacimiento prematuro, se necesita oxígeno suplementario prolongado ± ventilación mecánica	Displasia broncopulmonar
Síntomas desde la infancia, neumonía recurrente, signos focales en la radiografía de tórax	Malformación pulmonar congénita de las vías respiratorias
Tos mojada crónica, palpitaciones, retraso del crecimiento, neumonía recurrente, inicio en la infancia, ± esteatorrea	Bronquiectasia, fibrosis quística
Insuficiencia respiratoria neonatal, inicio temprano durante todo el año, tos diaria y congestión nasal ± situs inversus	Disquinesia ciliar primaria
Tos cuando está en decúbito supino, cuando se está alimentando; vómitos después de la alimentación, malestar abdominal	Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Disfagia, tos provocada por comer / beber	Esofagitis eosinofílica
Intolerancia alimentaria, tos mojada o respiración ruidosa después de comer	Problema de deglución ± aspiración
Infecciones recurrentes, persistentes, severas o inusuales	Disfunción inmune
Soplo cardíaco, insuficiencia cardíaca, cianosis al comer, retraso del crecimiento, taquipnea, hepatomegalia	Edema pulmonar debido a: Miocarditis / pericarditis aguda Cardiopatía congénita

Tomado de FM Ducharme, SD Dell, D Radhakrishnan, et al. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. Can Respir J 2015;22:135-143.

La base del tratamiento en lactantes y niños pequeños con infección por VSR es de soporte, principalmente la atención a la hidratación y el apoyo respiratorio. No se recomienda el uso de broncodilatadores, corticosteroides o solución salina hipertónica inhalada, el uso de ribavirina no se recomienda por su eficacia no comprobada.

La inmunoprofilaxis contra el VSR aprobado por la FDA en 1998 se realiza con palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a un epítipo altamente conservado en la glicoproteína F del VSR. Dos ensayos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo han mostrado una reducción en la hospitalización relacionada con el VSR en un 50% a 55%. Las directrices actuales de la Asociación Americana de Pediatría recomiendan la profilaxis con palivizumab en los siguientes casos:

1. Lactantes que nacieron con menos de 29 semanas 0 días de gestación más 12 meses o menos al comienzo de la temporada por VSR.
2. Lactantes en su primer año después del nacimiento que tienen enfermedad pulmonar crónica usando la definición de requerimiento de oxígeno suplementario durante los primeros 28 días de vida y nuevamente en su segundo año de vida si continúan requiriendo terapia médica (principalmente oxígeno) para enfermedad pulmonar crónica dentro de los 6 meses del inicio de la temporada de VSR.
3. Lactantes menores de 12 meses con enfermedad cardíaca acianógena o cianógena que reciben medicamentos para controlar la insuficiencia cardíaca y requerirán cirugía cardíaca. Palivizumab se administra por vía intramuscular a una dosis de 15 mg / kg una vez cada 30 días durante la temporada de VSR hasta 5 dosis.

En infección de influenza se recomienda un tratamiento rápido (idealmente, <48 horas desde el inicio de los síntomas) con oseltamivir, un inhibidor de la neuraminidasa que actúa como un inhibidor competitivo al unirse en el sitio activo de la enzima. El bloqueo temprano de esta actividad previene la formación de viriones y conduce a la agregación de virus en la superficie celular, evitando la infección posterior de nuevas células. Actualmente hay 3 medicamentos antivirales disponibles para tratar la influenza en niños: oseltamivir oral, zanamivir inhalado y peramivir intravenoso. Un nuevo agente antiviral, el

baloxavir, fue aprobado en octubre de 2018 para su uso en pacientes mayores de 12 años con influenza no complicada.

Vacunas: Para los RV el desarrollo de una vacuna se ve obstaculizado por la gran cantidad de serotipos y la especificidad de inmunidad del serotipo. El gran número de tipos de RV antigénicamente distintos ha sido una barrera para el desarrollo de vacunas. Aproximadamente 60 candidatos a vacunas se encuentran en diferentes etapas de desarrollo para el VSR. No existe para hMPV vacuna disponible o anticuerpo profiláctico para la prevención, pero hay varios candidatos en desarrollo. Existe una vacuna oral viva para dirigida a los serotipos 4 y 7 del adenovirus, aprobada por la FDA en 2011 para uso exclusivo en personal militar de 17 a 50 años con mayor riesgo de infección del tracto respiratorio inferior por estos serotipos.

La mejor medida preventiva contra la influenza es la vacunación estacional anual para niños de 6 meses en adelante, la AAP recomienda el uso preferencial de la vacuna inactivada a la vacuna viva atenuada. La efectividad de la vacuna contra la influenza es moderada, y un historial de vacunación contra la influenza en la temporada no excluye un diagnóstico de influenza.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las sibilancias provocadas por virus en la primera infancia son muy comunes, aunque los problemas a menudo desaparecen en la edad preescolar. No obstante, las nuevas investigaciones de niños con sibilancias severas en la vida temprana han demostrado un riesgo claramente mayor de asma al final de la adolescencia.

Se ha establecido un vínculo claro entre las enfermedades sibilantes virales de la vida temprana y la sensibilización alérgica y el riesgo de desarrollar asma infantil. Las afecciones respiratorias crónicas infantiles, como el asma y las sibilancias recurrentes, son responsables de una importante carga clínica y económica en todo el mundo. Además de los factores de riesgo ambientales y genéticos, las infecciones graves del tracto respiratorio inferior) en la infancia, especialmente las debidas al virus sincitial respiratorio (VSR), pueden desempeñar un papel contribuyente. Las infecciones graves del tracto respiratorio inferior son en sí mismas una de las principales causas de hospitalización entre los lactantes, especialmente en los prematuros, con displasia broncopulmonar o con cardiopatía congénita.

A diferencia de muchos otros factores de riesgo de asma, las infecciones graves del tracto respiratorio inferior pueden prevenirse y, por lo tanto, es prudente evaluar cuidadosamente la asociación entre la morbilidad respiratoria crónica y las infecciones del tracto respiratorio inferior para comprender el impacto potencial de su prevención.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿La infección del tracto respiratorio bajo por virus respiratorios en la infancia temprana como bronquiolitis o neumonía viral, está relacionada con el desarrollo de asma?

JUSTIFICACION

Aunque muchos virus respiratorios infectan el sistema respiratorio inferior, el virus sincitial respiratorio (VSR) es la etiología más común de la bronquiolitis, y se ha informado que es la causa más frecuente de hospitalización infantil anualmente en países desarrollados, como los Estados Unidos y España. De hecho, alrededor del 90% de los niños sufren una infección por VRS durante los primeros 2 años de vida y hasta un 40% se presentan inicialmente con infección del tracto respiratorio inferior. Una infección con VSR o RV que produce una sibilancia durante el primer año de vida es un factor de riesgo independiente para sibilancias más tarde en la infancia. Existen pocos estudios que analicen esta asociación en la población pediátrica general.

OBJETIVOS

a) **Objetivo General:**

Estimar la prevalencia de antecedente de infecciones de vías respiratorias bajas en niños menores de 5 años con diagnóstico establecido de asma en el Instituto Nacional de Pediatría.

b) **Objetivos Específicos:**

- Determinar prevalencia de factores de riesgo para el desarrollo de asma: prematurez, bajo peso al nacimiento, tabaquismo pasivo, antecedente de asma o alergia en el padre o la madre del niño.
- Determinar la distribución mensual de los virus respiratorios estudiados
- Determinar el porcentaje de infecciones del tracto respiratorio bajas causadas por un agente etiológico aislado o por coinfección con varios virus detectadas por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
- Determinar las características clínicas de las hospitalizaciones por infección de vías respiratorias bajas: edad de presentación, días de hospitalización.

MATERIAL Y METODOS

a) Clasificación de la investigación (tipo de estudio).

Estudio retrospectivo

b) Universo de estudio (población a estudiar):

Niños y niñas menores de 5 años con diagnóstico establecido de asma

-Criterios de inclusión: niños y niñas menores de 5 años con diagnóstico establecido de asma o sibilantes que son tratados en el Instituto Nacional de Pediatría, con antecedentes de hospitalizaciones por infecciones de vías respiratorias bajas definidas como neumonía y bronquiolitis antes del diagnóstico de asma.

-Criterios de exclusión: niños mayores de 5 años, antecedentes de diagnóstico de enfermedad pulmonar crónica, displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, inmunodeficiencias primarias o secundarias

-Criterios de eliminación: diagnóstico de infección de vías respiratorias superiores como faringitis, otitis media, sinusitis recurrentes; infecciones de vías respiratorias bajas causadas por bacterias.

c) Explicación de selección de los sujetos que participarán en la investigación.

Se incluirá niños y niñas menores de 5 años con diagnóstico establecido de asma o sibilantes que son tratados en el Instituto Nacional de Pediatría. En el expediente clínico se investigará sobre eventos de hospitalizaciones en el Instituto Nacional de Pediatría por infecciones de vías respiratorias bajas como neumonía viral y bronquiolitis previas al diagnóstico de asma.

Posteriormente se dividirá a la población estudiada en aquellos en los que se realizó y no se realizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en secreción nasal para detección de virus respiratorios como virus s durante su hospitalización por infección de vías respiratorias inferiores. Se documentará en los pacientes analizados los siguientes factores de predisponentes para el desarrollo de asma: prematurez, bajo peso al nacimiento, tabaquismo pasivo, antecedente de asma o alergia en el padre o la madre del niño.

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente.	Cualitativa Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Grupo etario	Grupos divididos por edad en una población	Cualitativa ordinal	1= Neonato 2=Lactante menor 3=Lactante mayor 4= Preescolar 5= Escolar
Diagnóstico alérgico	Asma: Trastorno crónico caracterizado por inflamación de las vías respiratorias, aumento de la	Cualitativa Nominal	1= Asma 2= Sibilante temprano

	<p>secreción de moco e hiperreactividad bronquial, todo lo cual causa obstrucción reversible del flujo de aire</p> <p>Sibilante temprano: inicia la presencia de dichos eventos antes de los tres años de edad</p> <p>Sibilante tardío: es aquel paciente que presenta el inicio de dichos eventos después de los tres años de edad.</p>		<p>3= Sibilante tardío</p>
<p>Infección de vías respiratorias inferiores de etiología viral</p>	<p>Bronquiolitis: Infección inducida por virus con inflamación de los bronquiolos pequeños y su tejido circundante. Clínicamente, se caracteriza por ser la primera dificultad respiratoria en niños menores de 2 años. Se manifiesta con tos seca, taquipnea, hiperinflación, retracción torácica y crepitación generalizada o sibilancias</p> <p>Neumonía: Inflamación aguda de los espacios alveolares de los pulmones y/o participación intersticial. Se manifiesta con fiebre,</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>1= Neumonía viral</p> <p>2= Bronquiolitis</p>

	taquipnea, aumento de trabajo respiratorio (aleteo nasal, retracciones, tiraje), tos, roncus, crepitantes y sibilancias; ocasionada por un virus respiratorio causando en la radiografía de tórax un patrón intersticial, infiltrados perihiliares difusos bilaterales y atrapamiento aéreo.		
Edad gestacional	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio.	Cuantitativa Discreta	1= >37 SDG 2= < 37 SDG
Peso al nacimiento	<i>Peso de un recién nacido inmediatamente después de su nacimiento.</i>	Cuantitativa Discreta	1= >2500 gr 2= < 2500 gr
Tabaquismo pasivo	Persona que en un ambiente cerrado inhala humo de <i>tabaco</i> procedente de otros fumadores.	Cualitativa Nominal	1= Sí 2= No
Antecedente de atopia o asma	Diagnóstico de asma en 1 o en los 2 padres, o de dermatitis atópica /rinitis alérgica.	Cualitativa Nominal	1= Sí 2= No

<p>Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)</p>	<p>Técnica de la <u>biología molecular</u> para obtener un gran número de copias de un fragmento de <u>ADN</u> particular, realizada en secreción nasal.</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>1= Sí 2= No</p>
<p>Virus respiratorio aislado</p>	<p>Determinar virus respiratorio aislado en secreción nasal mediante PCR durante su hospitalización por neumonía viral o bronquiolitis</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>0=Ninguno 1= VSR 2= Rinovirus 3= Metapneumovirus 4= Influenza A 5= Influenza B 6= Parainfluenza tipo 1 7= Adenovirus 8= Bocavirus 9= Parainfluenza tipo 2 10=Parainfluenza tipo 3 11=Parainfluenza tipo 4 12= Otro</p>

Días de hospitalización	Días de estancia hospitalaria desde su ingreso a urgencias hasta su egreso hospitalario	Cuantitativa Discreta	Días
Edad al diagnóstico infectológico	Edad a la que se hizo el diagnóstico de neumonía o bronquiolitis adquirida en la comunidad	Cuantitativa discreta	Meses
Edad al diagnóstico alérgico	Edad a la que se realizó el diagnóstico alérgico en la consulta externa de Alergia	Cuantitativa discreta	Meses
Coinfección por virus respiratorios	Detección de 2 o más virus respiratorios en secreción nasal en la PCR	Cualitativa nominal	1= Sí 2= No
Mes de aislamiento de virus respiratorios	Mes en el que se aisló el virus respiratorio en la PCR	Cualitativa Nominal	1=Enero 2=Febrero 3=Marzo 4=Abril 5=Mayo 6=Junio 7=Julio 8=Agosto 9=Septiembre 10=Octubre 11=Noviembre 12=Diciembre

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

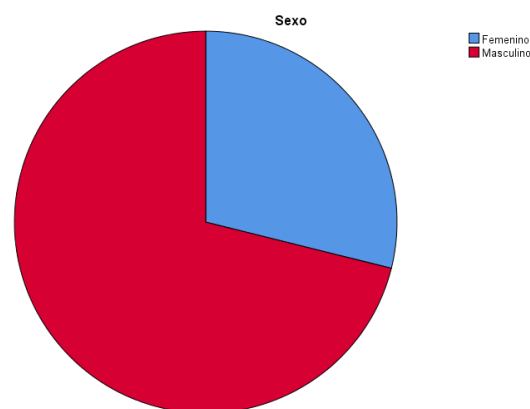
En una primera fase se elaborará en el programa de Excel, la cual posteriormente será transportada al programa estadístico SPSS, a través del cual se realizará el análisis de la información. Los resultados se presentarán en tablas o cuadros y gráficos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Muestreo por conveniencia que abarca a los pacientes con diagnóstico de asma entre el periodo de 2014 a 2018, con historia de hospitalizaciones previas por infección de vías respiratorias bajas como bronquiolitis y neumonía viral adquirida en la comunidad.

RESULTADOS

		Sexo			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Femenino	13	28.9	28.9	28.9
	Masculino	32	71.1	71.1	100.0
	Total	45	100.0	100.0	

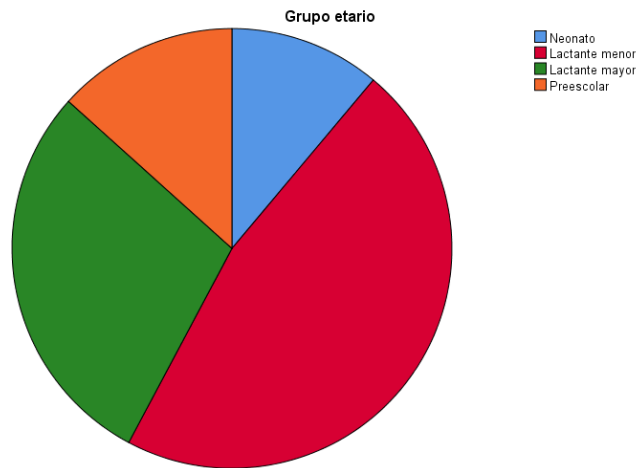
TABLA 1



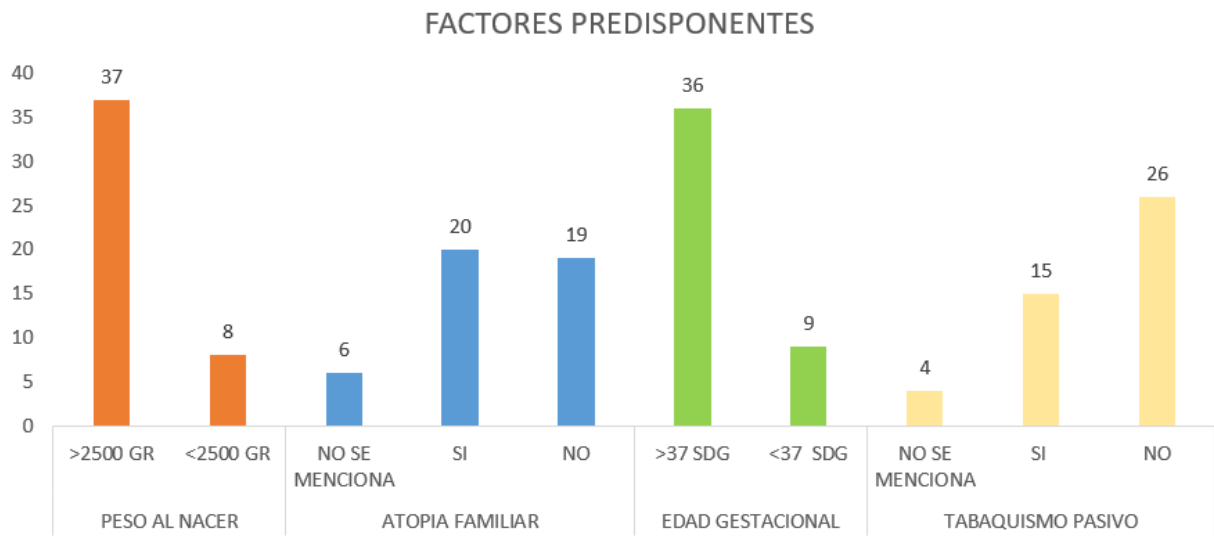
GRÁFICA 1

		Grupo etario			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Neonato	5	11.1	11.1	11.1
	Lactante menor	21	46.7	46.7	57.8
	Lactante mayor	13	28.9	28.9	86.7
	Preescolar	6	13.3	13.3	100.0
	Total	45	100.0	100.0	

TABLA 2



GRAFICA 2

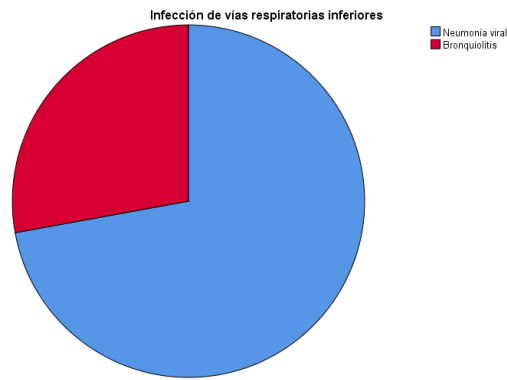


GRÁFICA 3

Infección de vías respiratorias inferiores

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Neumonía viral	44	72.1	72.1	72.1
	Bronquiolitis	17	27.9	27.9	100.0
	Total	61	100.0	100.0	

TABLA 3

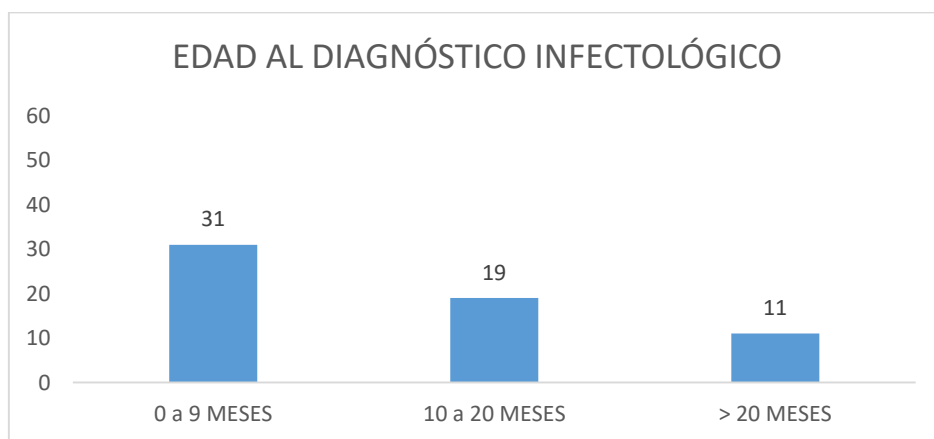


GRÁFICA 4

Edad al diagnóstico

N	Válido	61
	Perdidos	0
Media		12.7556
Mediana		9.0000
Moda		13.00
Desy. Desviación		12.01394
Varianza		144.335
Rango		49.64
Mínimo		.36
Máximo		50.00
Percentiles	25	3.5000
	50	9.0000
	75	17.5000

TABLA 4

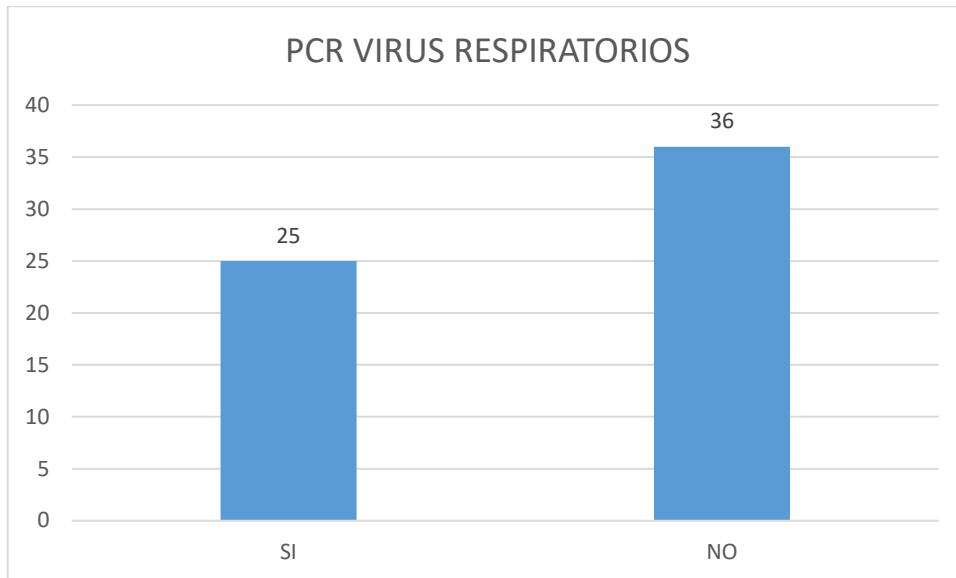


GRÁFICA 5

PCR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	25	41.0	41.0	41.0
	No	36	59.0	59.0	100.0
	Total	61	100.0	100.0	

TABLA 5



GRÁFICA 6

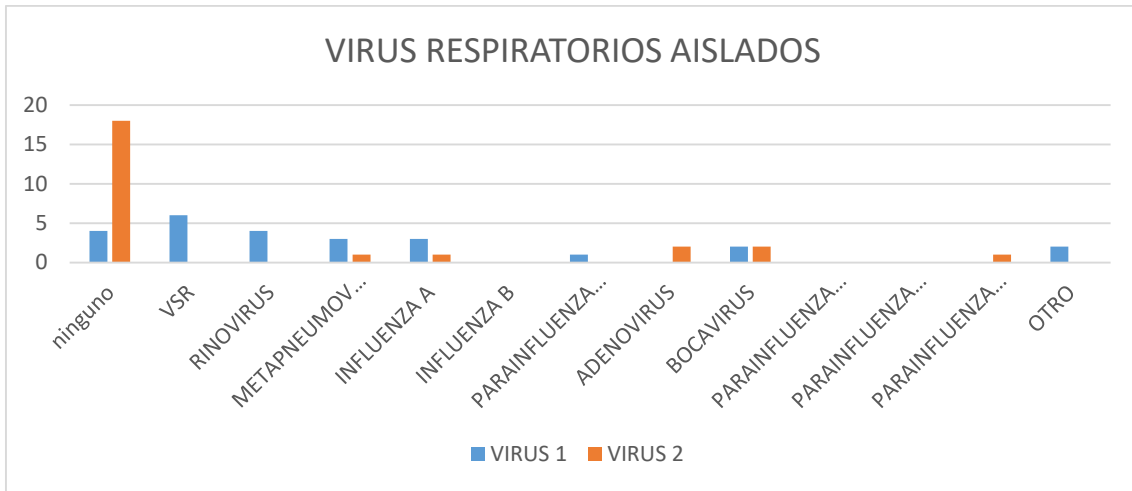
Virus aislado 1

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	ninguno	4	16.0	16.0	16.0
	Virus sincitial respiratorio	6	24.0	24.0	40.0
	Rinovirus	4	16.0	16.0	56.0
	Metapneumovirus	3	12.0	12.0	68.0
	Influenza A	3	12.0	12.0	80.0
	Parainfluenza tipo 1	1	4.0	4.0	84.0
	Bocavirus	2	8.0	8.0	92.0
	Otro	2	8.0	8.0	100.0
	Total	25	100.0	100.0	

Virus aislado 2

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Influenza A	1	4.0	4.0	4.0
	Adenovirus	2	8.0	8.0	12.0
	Bocavirus	2	8.0	8.0	20.0
	Parainfluenza tipo 4	1	4.0	4.0	24.0
	No aplica	19	76.0	76.0	100.0
	Total	25	100.0	100.0	

TABLA 6

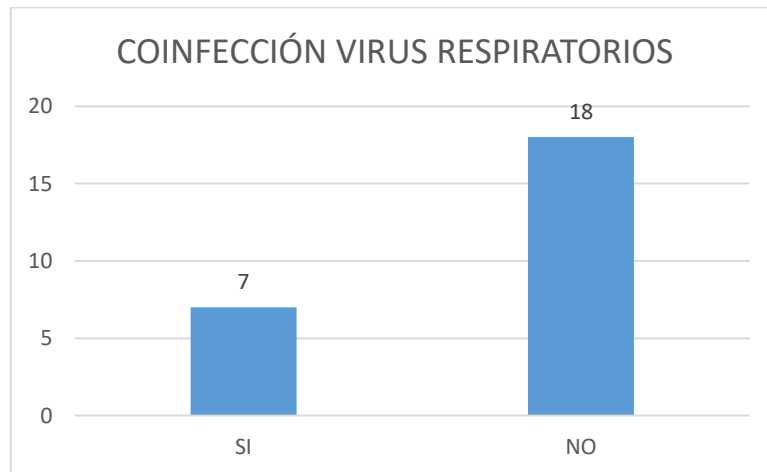


GRÁFICA 7

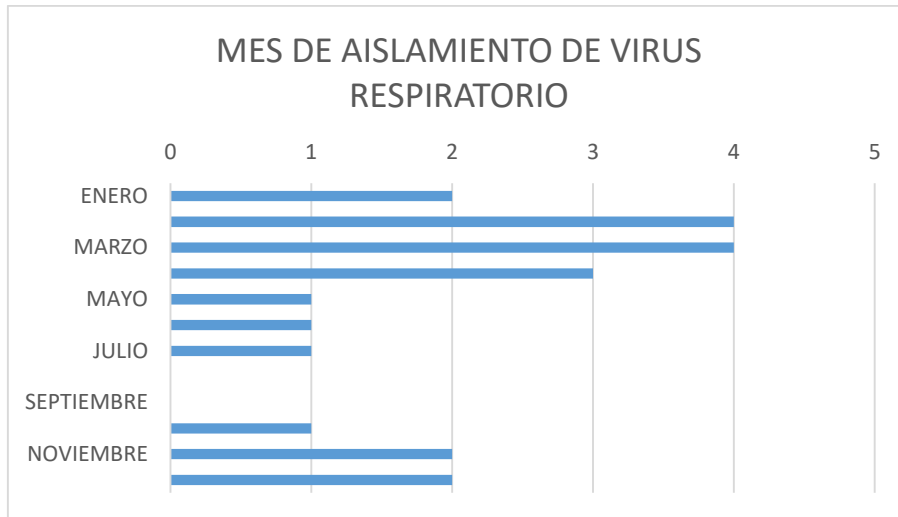
Coinfección

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	7	11.5	11.5	11.5
	No	18	29.5	29.5	41.0
	No se realizó PCR	36	59.0	59.0	100.0
Total		61	100.0	100.0	

TABLA 7



GRÁFICA 8

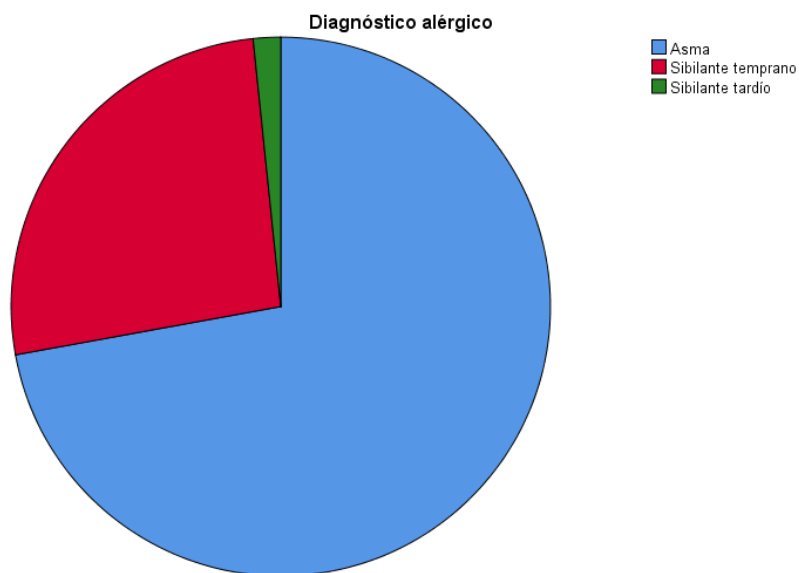


GRÁFICA 9

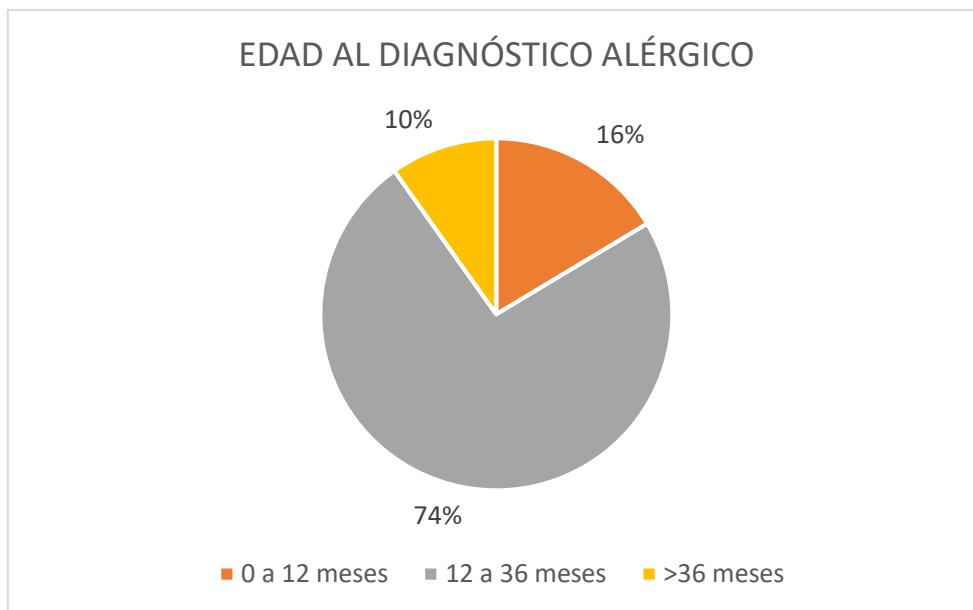
Diagnóstico alérgico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Asma	44	72.1	72.1	72.1
	Sibilante temprano	16	26.2	26.2	98.4
	Sibilante tardío	1	1.6	1.6	100.0
	Total	61	100.0	100.0	

TABLA 8



GRÁFICA 10



DISCUSIÓN

Se analizaron 680 expedientes con el diagnóstico de bronquiolitis o neumonía viral de acuerdo a la codificación CIE-10 J21 y J12.9, respectivamente, cuyos individuos hayan sido vistos en la consulta externa de Alergia durante el periodo de 2014-2018. Cumpliendo con los criterios de inclusión 45 expedientes que se incluyeron en el análisis estadístico.

- Sexo: Se incluyeron 45 sujetos de los cuales 13 eran del sexo femenino (28.8%) y 32 del sexo masculino (71.1%). (Tabla 1, Gráfica 1)
- Grupo etario: Al momento del diagnóstico de la infección de vías respiratorias inferiores, de los 61 eventos, se observó la siguiente distribución por grupos etarios: neonatos 5 casos (11.1%), lactante menor 21 casos (46.7 %), lactante mayor 13 casos (28.9 %), preescolar 6 casos (13.3%), escolar en ningún caso. (Tabla 2 ,Gráfica 2)
- Factores predisponentes: Dentro de los factores predisponentes se analizaron en los 45 individuos la prevalencia de la prematurez observada en 9 sujetos (20%), el bajo peso al nacer (<2500 gr) que se presentó en 8 casos (17.7%); el tabaquismo pasivo ya sea de la madre o de algún otro integrante de la familia que se documentó en 15 casos (33.3%), 26 no lo presentaban (57.7%) y 4 casos (8.8%) no se menciona este antecedente en el expediente. El antecedente de atopia en alguno de los padres se documentó en 20 casos (44.4%), 19 sujetos no lo presentaban (42.2%) y en 6 casos no se menciona en el expediente. (Gráfica 3)
- Diagnóstico infectológico: De los 61 casos de infecciones de vías respiratorias inferiores (IVRI), se documentó en el Instituto Nacional de Pediatría, 44 casos de neumonía viral adquirida en la comunidad y 17 casos de bronquiolitis, que representan el 72.1% y 27.8% respectivamente. A la vez se estudió el número de eventos de infección de vías inferiores que presentó cada uno de los 45

individuos antes del diagnóstico en la consulta externa de Alergia, encontrándose que 29 individuos (64.4%) presentaron sólo una infección, 15 individuos (33.3%) tuvieron 2 episodios infecciosos y un paciente (2.2%) tuvo tres infecciones. (Tabla 3, Gráfica 4)

- Edad diagnóstico infectológico: La edad al diagnóstico infectológico de bronquiolitis o neumonía viral adquirida en la comunidad, en los 61 eventos registrados, tuvo la siguiente distribución: 31 individuos (50.8%) tenían entre 0-9 meses de edad, de los cuales 5 eran neonatos al momento del diagnóstico infectológico; 19 individuos (31.1%) tenían entre 10-20 meses de edad y 11 individuos (18%) tenían más de 20 meses de edad. El promedio de edades es de 12.7 meses de edad, con una desviación estándar de ± 12 . (Tabla 4, Gráfica 5)
- PCR: En los 61 casos de infecciones de vías respiratorias, en 36 (59%) casos no se realizó PCR, en 25 casos (40.9%) sí se realizó. Esto podría deberse a que usualmente no se realiza prueba de PCR ante el diagnóstico de bronquiolitis. (Tabla 5, Gráfica 6)
- Virus respiratorios aislados: De los 25 casos en los que sí se realizó PCR, de un total de 61 casos, en 4 eventos no se aisló ningún virus respiratorio, por lo que en 21 casos sí hubo aislamiento de algún virus respiratorio (84%). El virus respiratorio aislado con mayor frecuencia fue el virus sincitial respiratorio en 6 casos (28.5%), le sigue en frecuencia rinovirus aislado en 4 eventos (19%), metapneumovirus en 4 eventos (19%), influenza A en 4 eventos (19%), parainfluenza tipo 1 aislado en 1 evento (4.7%), adenovirus en 2 ocasiones (9.5%), bocavirus en 4 eventos (19%), parainfluenza tipo 4 en una ocasión (4.7%) y se aisló otro virus en 2 ocasiones (9.5%). No se reportó aislamiento de influenza B, parainfluenza tipo 2, ni parainfluenza tipo 3. (Tabla 6, Gráfica 7)
- Días de hospitalización: El promedio de días de hospitalización en los 61 eventos de infecciones de vías respiratorias adquiridas en la comunidad fue de 8 días, siendo que en 9 casos los individuos permanecieron hospitalizados más de 10 días, de éstos 2 individuos permanecieron más de 30 días.
- Coinfección por virus: En los 25 casos en los que sí se realizó PCR, se observa que en 7 casos (28%) hubo coinfección por 2 virus y en 18 casos (72%) no se reportó coinfección. (Tabla 7, Gráfica 8)
- Mes de aislamiento: Se observó la siguiente distribución mensual en los 21 casos en los que se reportó aislamiento de virus respiratorios: Enero 2 casos (10%), Febrero 4 casos (19%), Marzo 4 casos (19%), Abril 3 casos (14%), Mayo 1 caso (5%), Junio 1 caso (5%), Julio 1 caso (5%), Agosto 0 casos (0%), Septiembre 0 casos (0%), Octubre 1 caso (5%), Noviembre 2 casos (10%), Diciembre 2 casos (10%). Gráfica 9
- Diagnóstico alergia: En los 61 casos en los que se documentó alguna infección de vías respiratorias inferiores adquirida en la comunidad, tuvieron consulta en el servicio de Alergia, en 44 casos (72.1%) se hizo el diagnóstico de asma, en 16 casos (26.2%) se diagnosticó como sibilante temprano y en 1 caso como sibilante tardío (1.6%). (Tabla 8, Gráfica 10)

- Edad diagnóstica de asma: De lo anterior el diagnóstico se realizó entre los 0 a 12 meses en 10 casos (16%), de 12 a 36 meses en 45 casos (74%) y más de 36 meses en 6 casos (16%). (Gráfica 11)

Con base en los resultados obtenidos anteriormente y con revisión de la literatura, existe evidencia de que los individuos con enfermedades respiratorias con sibilancias en el primer año de vida tienen niveles más bajos de función pulmonar antes de que se desarrolle cualquier enfermedad de las vías respiratorias inferiores que los bebés que no tienen enfermedades con sibilancias. Este hallazgo sugiere que las vías respiratorias pequeñas predisponen a muchos bebés a presentar sibilancias en asociación con infecciones virales comunes.

Además, el Tucson Children's Respiratory Study describió diferentes fenotipos para los niños con sibilancias en la primera infancia. Estos fenotipos incluyen el fenotipo "transitorio temprano", en el que los niños presentan principalmente sibilancias con enfermedades virales, y los síntomas suelen resolverse a los seis años. Los niños con los fenotipos de "sibilancias persistentes" y "sibilancias de aparición tardía" se asocian con un mayor riesgo de sensibilización alérgica y el desarrollo posterior de asma. Se describen los siguientes fenotipos: aquellos con al menos una enfermedad del tracto respiratorio inferior con sibilancias durante los primeros tres años de vida pero sin sibilancias a los seis años de edad (aquellos con sibilancias tempranas transitorias); aquellos que no tenían una enfermedad del tracto respiratorio inferior con sibilancias durante los primeros tres años de vida, pero que tenían sibilancias a los seis años de edad (aquellos con sibilancias de inicio tardío); y aquellos que tenían al menos una enfermedad del tracto respiratorio inferior con sibilancias en los primeros tres años de vida y tenían sibilancias a los seis años de edad (aquellos con sibilancias persistentes).

Los episodios de sibilancias en la primera infancia son trastornos heterogéneos frecuentes con una morbilidad significativa. Los virus son ampliamente reconocidos como desencadenantes comunes de sibilancias en la primera infancia, tanto en niños con sibilancias recurrentes con múltiples desencadenantes como en aquellos con exacerbaciones episódicas cuyo desencadenante predominante de las sibilancias son las infecciones virales. Muchos niños pequeños presentan sibilancias durante las infecciones respiratorias virales, pero no se comprende bien la patogenia de estos episodios y su relación con el desarrollo del asma en etapas posteriores de la vida.

La bronquiolitis, o inflamación de los bronquiolos, es un síndrome clínico caracterizado por sibilancias, taquipnea e hiperinsuflación de los pulmones. Es de primordial importancia en lactantes y niños pequeños menores de dos años. Los virus respiratorios, como la influenza y el virus respiratorio sincitial (RSV), causan daño citopático al epitelio de las vías respiratorias, promueven la producción de citocinas y quimiocinas inflamatorias y aumentan la exposición de alérgenos, microbios e irritantes a las células presentadoras de antígenos. El RV, a diferencia del RSV y otros virus respiratorios, tiene pocos efectos citopáticos sobre el epitelio de las vías respiratorias u otros tejidos, pero induce una respuesta inmunitaria inflamatoria significativa de las vías respiratorias.

CONCLUSIONES

- En los 45 individuos estudiados se registraron 61 eventos de infección de vías respiratorias inferiores, de los cuales 44 casos fueron neumonía viral adquirida en la comunidad (72.1%) y 17 casos de bronquiolitis (27.8%). En cuanto al sexo, de los 45 individuos incluidos, 13 (28.8% eran femenino y 32 (71.1%) masculino.
- Se observó un mayor predominio del grupo etario correspondiente a los lactantes menor con un 46% (1-12 meses), al momento del diagnóstico de la infección de vías respiratorias, le siguen el grupo etario de lactante mayor (12-24 meses) con un 33%, preescolar en 13%, neonatos 8% y no se registró ningún caso en el grupo de los escolares. Dentro de los factores predisponentes, el más prevalente es el antecedente de atopia en alguno de los padres, documentado en 20 de los 45 individuos.
- La mayor parte de los individuos presentaron sólo una infección de vías respiratorias inferiores de etiología viral (64.4%), previo al diagnóstico alérgico en la consulta de Alergia.
- Hubo aislamiento de un virus respiratorio en 21 eventos (84%), de un total de 25 casos en los que sí se realizó PCR, siendo el mayor agente aislado el virus sincitial respiratorio sin presentar coinfección con otro virus. Sin embargo en un 59% de los 61 eventos, no se realizó prueba de PCR.
- En cuanto el diagnóstico en la consulta de Alergia, en 72.1% se hizo el diagnóstico clínico de asma, en 26.2% se diagnosticó como sibilante temprano y en 1.6% caso como sibilante tardío, siendo la edad de diagnóstico más frecuente entre los 12-36 meses de edad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Jartti T., Gern J. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:895-906.
- 2) Guía Mexicana del Asma. *Neumol Cir Torax*, 2017;76(supl 1):s1-s136
- 3) FM Ducharme, SD Dell, D Radhakrishnan, et al. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. *Can Respir J* 2015;22:135-143.
- 4) Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics*. 2000;106:1406.
- 5) Noor A, Fiorito T, Krilov L. Cold weather viruses. *Pediatrics in Review*. 2019; 40:10.
- 6) Suna H, Sunb Q, Jiang W, Chena Z, Huang L, Wang M, Ji W, Shao X, Yana Y. Prevalence of rhinovirus in wheezing children: a comparison with respiratory syncytial virus wheezing. 2015 December; 20(2): 179–183.
- 7) Liu L, Pan Y, Zhu Y. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: a meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e013034

- 8) Rubner F, Jackson D, Evans M. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:501-7.
- 9) Brandão H, Vieira G, Vieira T, Cruz A, Guimarães A, Teles C, Camargos P, Cruz C. Acute viral bronchiolitis and risk of asthma in schoolchildren: analysis of a Brazilian newborn cohort. 2017; 93 (3): 223-229.
- 10) García M, Calvo C, Rey C, Díaz B, Molinero M, Pozo F, Casas I. Human metapneumovirus infections in hospitalized children and comparison with other respiratory viruses. 2005-2014 prospective study. 2017 March; 1-12.
- 11) Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martínez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 661-75.
- 12) Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first six years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 1253-8.
- 13) Balekian D, Linnemann R. Cohort Study of Severe Bronchiolitis during Infancy and Risk of Asthma by Age 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:92-6
- 14) Aguilar A. Papel de las infecciones virales en el desarrollo y la exacerbación del asma en los niños. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2018; 27(2).
- 15) Been J, Lugtenberg M, Smets E, van Schayck C, Kramer B, Mommers M, Sheikh A. Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2014 January; 11 (1): 1-18.
- 16) Leung J, S. Lam H, Leung G, Schoolinga M. Gestational Age, Birthweight for Gestational Age, and Childhood Hospitalisations for Asthma and Other Wheezing Disorders. 2016; 30: 149–159.
- 17) C.I. Vardavas, C. Hohmann, E. Patelarou, D. Martinez, A.J. Henderson, R. Granell, J. Sunyer, M. Torrent, M.P. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. 2016; 48: 115–124.
- 18) Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook D, Britton J and McKeever T. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. 2012 April; 129 (4): 735-744.
- 19) Lynch S, Wood R, Boushey H, Bacharier L, Bloomberg G, et al. Effects of Early Life Exposure to Allergens and Bacteria on Recurrent Wheeze and Atopy in Urban Children. 2014 September; 134(3): 593–601.
- 20) Ardura-García C, Garner P, Cooper P. Is childhood wheeze and asthma in Latin America associated with poor hygiene and infection? A systematic review. 2018 January; 5:e000249: 1-13.

**Cronograma de Actividades
2019-2020
INP
Dra. Karla Murillo Galindo**

Actividades	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov
Búsqueda bibliográfica																
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema																
Justificación, Objetivos /General y Específicos)																
Material y métodos																
Plan de análisis																
Entrega Protocolo de Investigación																
Recolección de la información																
Procesamiento de la información																
Análisis de la información																
Redacción de la Tesis																
Presentación de tesis																