

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO SDE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA
INFLUENZA A H1N1 EN PACIENTES CON CRISIS
ASMÁTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA
PRESENTA
DRA. OLIVIA SANCHEZ CABRAL**

**Tutor: Dr. Jair Rodríguez Barragán
Neumólogo adscrito al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

México, D.F., 2010



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.

PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INFLUENZA A H1N1 EN PACIENTES CON CRISIS ASMÁTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

AUTORES

ALUMNO

Dra. Olivia Sánchez Cabral

Residente de Tercer año de Neumología

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Calzada de Tlalpan 4502 sección XVI, Tlalpan D.F.

Teléfono 5534749652, Correo Electrónico olysanca@hotmail.com

TUTOR DE TESIS

Dr. Jair Rodríguez Barragán

Medico Adscrito al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Calzada de Tlalpan 4502 sección XVI, Tlalpan D.F.

Teléfono 56763687, Correo Electrónico: jairmd@hotmail.com

CO-TUTOR

Dr. Manuel de Jesús Castillejos López

Maestro en Ciencias asignado a la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria

Teléfono 5540156728, Correo Electrónico: mcastillejos@gmail.com

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

México, D.F. 2010

Dr. Jorge Salas Hernández

Director de Enseñanza

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Dr. Juan Carlos Vázquez García

Subdirector de Enseñanza

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Dra. Margarita Fernández Vega

Jefa del Departamento de Enseñanza de Posgrado

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Dr. Jair Rodríguez Barragán

Medico Adscrito al departamento de Urgencias

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

TUTOR

AGRADECIMIENTOS

A mi Madre por el apoyo, confianza y por darme la entereza necesaria para lograr mis metas, ya que gracias a ello ha sido posible la culminación de mi especialización

A mi Padre por haberme impulsado y a darme los valores y herramientas necesarias a ser mejor cada día

A mi Hermano por ser una parte importante en mi vida, por ser alguien que me motiva a seguir adelante

AL Doctor Jair Rodríguez Barragán por su infinito apoyo, paciencia y por creer en mí, lo que ha sido indispensable para mi desarrollo personal y profesional

Agradecimiento especial al doctor Francisco Quiñones Falconi y al Dr. Manuel de Jesús Castillejos López por la gran ayuda y las facilidades otorgadas para la realización de éste estudio

RESUMEN

Título: Prevalencia de la infección por el virus de la Influenza A H1N1 en pacientes con crisis asmática en el instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Introducción. Las crisis asmáticas son una de las principales causas de atención en las unidades de urgencias y de admisión hospitalaria, en nuestro instituto es una de las diez primeras causas de atención en urgencias respiratorias. Entre los principales desencadenantes de las crisis se encuentran las infecciones respiratorias principalmente de origen viral, durante el mes de abril del 2009 México sufrió un nuevo brote de influenza H1N1. Un número significativo de las hospitalizaciones por infección por virus de la influenza H1N1 ocurrieron en pacientes con asma y otras enfermedades respiratorias crónicas, misma que ha sido pobremente estudiada

Justificación. Un número significativo de las hospitalizaciones por infección por virus de la influenza H1N1 han ocurrieron en pacientes con asma, se desconoce la prevalencia de afección del virus de la influenza H1N1 y sus características clínicas y ha sido pobremente estudiada, por lo que este estudio tiene el objetivo de tener una visión más amplia de la prevalencia así como de su comportamiento clínico entre estas dos entidades.

Objetivos. Determinar la incidencia y prevalencia de los pacientes con crisis asmática secundaria a infección por el virus de la influenza H1N1.

Métodos. Se realizó un diseño transversal, en pacientes de 5 a 75 años, en el periodo del 01 de septiembre de 2009 al 17 de mayo de 2010 el servicio de urgencias del Instituto nacional de Enfermedades Respiratorias con diagnóstico de probable infección por influenza A H1N1 y crisis asmática, realizándose pruebas de Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (PCR en tiempo real) para confirmar Influenza AH1N1. A todos los expedientes de los pacientes se les aplicó un cuestionario que incluyó preguntas sobre los factores de riesgos clínicos y epidemiológicos. Se realizó una base de datos de Excel las cuales contando con los siguientes datos: Numero de folio que corresponde al número de expediente, nombre completo, apellido paterno y materno, edad, sexo, talla en cm, peso en kg, exposición a combustibles de biomasa y activa al tabaco, severidad de la crisis asmática, parámetros espirométricos. Se calculó la incidencia y prevalencia, la frecuencia de género (sexo), tabaquismo y exposición a combustibles de biomasa, se obtuvo la media de edad, estancia hospitalaria e índice de masa corporal (IMC). La información fue capturada en una hoja de cálculo de Excel y las pruebas estadísticas se realizaron empleando el paquete estadístico SPSS versión 17.0

Resultados: la prevalencia global de influenza AH1N1 entre el total de pacientes que ingresaron a urgencias por crisis asmática durante el periodo de estudio (01 septiembre 09 al 15 mayo 10) encontrándose una prevalencia de 3.6% (19/526). al realizar la revisión de expedientes se encontró que en total sumaron 124 los casos de crisis asmática en quienes se sospechó clínicamente de influenza por virus A H1N1 se obtuvo una prevalencia de virus AH1N1 entre pacientes con crisis asmática fue de 13.7%. La media de edad (\pm desviación estándar) del total de pacientes estudiados fue de 35.85 años (\pm 14.9 años). El porcentaje de mujeres fue del 71.8% (89/124). La media de días de estancia hospitalaria fue de 6.9 (\pm 4.7 días). El 91% (104/124) de los casos fueron crisis de graves a casi fatales

Discusión: La prevalencia encontrada en éste estudio de infección por el virus de la influenza A H1N1 es relativamente alta, por lo que se debe de tener en cuenta como causa importante en exacerbación de crisis asmática. Encontramos que la asociación entre crisis asmática relacionada con infección por el virus de la influenza A H1N1 prolonga los días de estancia hospitalaria.

Conclusiones: La prevalencia de influenza A H1N1 entre pacientes con crisis asmática se considera relativamente alta. Aquellos pacientes que cursan con una crisis asmática e infección por influenza A H1N1, implica gravedad de la crisis y mayor tiempo de estancia hospitalaria

ÍNDICE

TÍTULO	2
INTRODUCCIÓN	6
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	16
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA	22
ANEXOS	25

PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INFLUENZA A H1N1 EN PACIENTES CON CRISIS ASMÁTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad que afecta a nivel mundial aproximadamente 300 millones de individuos y es una de las causas que demandan mayor atención en los hospitales de nuestro país. En México el asma es una de las 10 primeras causas de utilización de los servicios de salud, especialmente los de urgencias y de consulta externa. En cuanto a su frecuencia, contamos con pocos estudios publicados en revistas indexadas, en los que se encontró que entre 5 y 15% de los niños en escuelas primarias la sufrían (1,2). No existen aún datos acerca de la prevalencia del asma en adultos mexicanos, se estima que entre un 5 a 10 % de la población mexicana sufre de esta enfermedad.

Definición de asma

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones similares pero de etiologías probablemente diferentes. Ello condiciona la propuesta de una definición precisa; las habitualmente utilizadas son meramente descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas. Desde un punto de vista pragmático se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente (4,5,6).

Patogenia

La inflamación de las vías respiratorias se asocia a obstrucción e hiperrespuesta bronquial, causante de los síntomas. No obstante, la relación entre estos fenómenos no está bien establecida, al igual que sucede con la relación entre la intensidad de la inflamación y la gravedad del asma¹². El proceso inflamatorio es bastante consistente en todos los fenotipos de asma, aunque pueden existir ciertas diferencias entre pacientes y en distintos momentos evolutivos de la enfermedad¹³. El patrón de inflamación del asma es similar al de otras enfermedades alérgicas, con activación de mastocitos, aumento del número de

eosinófilos activados, linfocitos T cooperadores con perfil de citocinas de predominio Th2 y células natural killer (tabla 1). Las células estructurales de la vía aérea juegan un papel fundamental en la patogenia, no sólo como diana, sino como parte activa en el proceso inflamatorio y de reparación de la vía aérea (tabla 1.2). Las interacciones celulares que hacen posible este proceso inflamatorio se realizan a través de mediadores celulares y moléculas con funciones muy variadas (tabla 1.3).

Es frecuente constatar un engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos e hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción, que se asocian con una pérdida progresiva de la función pulmonar que no se previene o no es del todo reversible mediante la terapia actual. Este fenómeno, conocido como “remodelación”, ocasiona que el paciente responda parcialmente al tratamiento²⁴. (4, 5, 6,7)

Fisiopatología

El hecho fisiológico principal de la exacerbación asmática es el estrechamiento de la vía aérea y la subsiguiente obstrucción al flujo aéreo, que de forma característica es reversible. Se produce por contracción del músculo liso bronquial, edema e hipersecreción mucosa (tabla 1.4). Diversos factores desencadenantes (tabla 1.5) pueden ocasionar la exacerbación. La broncoconstricción aguda inducida por alérgenos es consecuencia de la liberación de mediadores de los mastocitos. Los AINE pueden también causar obstrucción aguda de la vía aérea en algunos pacientes por un mecanismo no dependiente de la IgE. Otros estímulos como el ejercicio, el aire frío o irritantes inespecíficos pueden causar obstrucción aguda de la vía aérea. La intensidad de la respuesta a estos estímulos se relaciona con la inflamación subyacente. La variación o fluctuación de los síntomas y de la función pulmonar en el tiempo, incluso en un mismo día, más allá de los cambios fisiológicos circadianos, es una característica típica del asma que se puede determinar por medio de un flujometro con la medida diaria del flujo espiratorio máximo (PEF) y se conoce como variabilidad.

Conforme la enfermedad se hace más persistente y la inflamación progresa, otros factores contribuyen a la limitación del flujo aéreo: el edema de la vía aérea, la hipersecreción de moco y la formación de tapones compuestos por exudados celulares y restos mucosos (tabla 1.4). Una circunstancia característica de la enfermedad, aunque no exclusiva, es el fenómeno de la hiperrespuesta bronquial (HRB). Definida como una “respuesta broncoconstrictora exagerada a una variedad de estímulos físicos, químicos o biológicos”, la inflamación es un factor fundamental para determinar el grado de HRB, pero no es el único. El grado de HRB se correlaciona parcialmente con la gravedad clínica del asma y con marcadores de inflamación, aunque no de forma muy estrecha. Influyen también los cambios estructurales, la disfunción neuroreguladora y los factores hereditarios. El tratamiento antiinflamatorio mejora el control del asma y reduce la HRB, pero no la elimina del todo (tabla 1.6).

Diagnóstico

El diagnóstico de asma se debe considerar al paciente que en general cuente con los síntomas y signos clínicos característicos como disnea, tos, sibilancias y opresión torácica. Estos son habitualmente variables, de predominio nocturno o de madrugada, y están provocados por diferentes desencadenantes (infecciones víricas, alérgenos, humo del tabaco, ejercicio, cambios de humor como la risa...) (8). Las variaciones estacionales y los antecedentes familiares y personales de atopia son aspectos importantes que hay que considerar. Ninguno de estos síntomas y signos son específicos de asma, de ahí la necesidad de incorporar alguna prueba objetiva diagnóstica, habitualmente pruebas funcionales respiratorias. La exploración física puede ser normal, siendo las sibilancias el signo más característico, si bien no son específicas de asma e incluso pueden estar ausentes en las crisis graves.

El **diagnóstico** de asma debe basarse en medidas objetivas de afectación funcional. La espirometría es la prueba de elección para determinar obstrucción. Los principales parámetros que hay que determinar son la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). Los valores de referencia deben adecuarse a la edad y etnia/raza de cada paciente. La obstrucción se define como “un cociente FEV1/FVC por debajo del límite inferior de los valores de referencia, que arbitrariamente se sitúa en 80%”. No obstante, este criterio puede originar una sobreestimación de la obstrucción en personas de edad avanzada. Un FEV1 reducido confirmada la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones. No obstante, muchos enfermos con asma pueden tener una espirometría con valores en el margen de referencia o incluso con un patrón no obstructivo (restrictivo) por atrapamiento aéreo.

Considerar el diagnóstico de asma ante una **variabilidad** diaria del PEF (flujo espiratorio máximo) mayor del 20% o ante una fracción elevada de óxido nítrico exhalado (**FENO**) en pacientes que no han utilizado glucocorticoides, especialmente si se asocia a un FEV1 reducido. Se debe considerar la **prueba de provocación bronquial** para descartar el diagnóstico de asma (consiste en la inhalación de sustancias como la metacolina, histamina o sol salina y la baja de VEF 1 igual o mayor del 20%, y esta debe realizarse en un laboratorio especializado.

Crisis asmática

Las exacerbaciones del asma (las crisis de asma o asma agudo) son episodios de un aumento progresivo de la dificultad respiratoria, tos, sibilancias u opresión en el tórax, o una combinación de estos síntomas. Las exacerbaciones son caracterizadas por disminución en el flujo aéreo espiratorio que se puede cuantificar y monitorizar midiendo la función de pulmonar (PEF o FEV1). Las

exacerbaciones severas potencialmente ponen en peligro la vida, y su tratamiento requiere una cercana supervisión. Los pacientes en riesgo alto de asma relacionada con muerte también requieren una atención más cercana.

La mayoría están relacionados con infecciones por virus y aunque se ha avanzado en la identificación de los mecanismos de las exacerbaciones de asma inducida por el virus, hay todavía mucho que aprender. La exposición a alérgenos puede participar en las exacerbaciones causadas por virus, al igual que otras exposiciones ambientales.

Las infecciones por virus se encuentran entre las causas más comunes de infección del tracto respiratorio (virus sincitial respiratorio (VSR), los rinovirus, para influenza, virus de la influenza, adenovirus, los coronavirus) rinovirus se ha asociado a exacerbación de asma en el 80 % de los pacientes que presentan esta tanto en pacientes pediátricos como en adultos, incrementando la inflamación local e induciendo hiperreactividad bronquial.(9)

Mecanismos de exacerbaciones inducidas por virus

Los mecanismos por los cuales los virus como en el caso del rinovirus induce exacerbaciones no se entiende completamente. La infección induce la inflamación, el aumento de niveles de neutrófilos, eosinófilos, células CD41, CD81 las células, y los mastocitos a través de incremento en la expresión de ARNm y traducción de IL-6, IL-8, IL-16, IFN-gama inducida por la proteína 10 (IP-10), RANTES y otros proinflamatorias citokines. Por ejemplo, la IL-16 es un poderoso quimioatrayente de linfocitos que también activa los eosinófilos y macrófagos. RANTES es una quimioatrayente de eosinófilos y linfocitos, y estimulador de otras citocinas proinflamatorias pueden producir hiperreactividad, de la vía aérea, la inflamación y la secreción de moco. Las exacerbaciones del asma inducidas por virus se caracterizan principalmente por inflamación neutrofílica. La infección Rinoviral también conduce a una pronta liberación de IP-10, una citocina que participa en el reclutamiento de células T y la activación de los mastocitos, En la exacerbación del asma se ha demostrado un incremento de los niveles de IP-10 en el suero, los niveles se correlacionan con obstrucción al flujo aéreo.(9)

Diagnóstico y clasificación de la crisis asmática

La exploración física debe evaluar: actitud, posición, características del habla, estado de alerta, grado de disnea, frecuencia respiratoria y cardiaca, utilización de músculos accesorios. La evaluación funcional es sumamente importante, debe hacerse un esfuerzo por medir el PEF con un flujómetro o el VEF1 mediante espirometría en aquellos pacientes que técnicamente lo puedan realizar. En todos los casos que ingresen a un servicio de urgencias, deberá evaluarse la saturación de oxígeno mediante oximetría de pulso, la que es especialmente importante en lactantes y preescolares ya que una saturación menor al 90% indica la necesidad de hospitalización, seleccionando a los pacientes con afección más severa. No es

necesaria la toma de gasometría arterial en forma rutinaria, salvo en aquellos pacientes con PEF entre 30 y 50% del predicho y aquellos que en 4 a 6 horas de tratamiento no presentan respuesta o que presentan deterioro clínico. Los hallazgos clínicos y los parámetros por flujometría o espirometría permiten clasificar a la crisis asmática como se expone en la siguiente tabla, tomada de la de la revisión de la Guía Británica (BTS) del 2009, misma que es necesaria para un adecuado manejo. (4, 5,6)

Microbiología del virus de la influenza

Los virus de influenza fueron aislado por primera vez en 1933, a partir de secreciones respiratorias de casos en humanos, denominado virus influenza A. Pertenece a la familia de los ortomixovirus, compuesto por ARN lineal, de cadena simple, de polaridad negativa, segmentado, por su estructura genómica se clasifican A, B y C (patógenos para el ser humano), para los tipos A y B, el genoma está constituido por 8 segmentos de ARN y 7 segmentos para el tipo C. Cada segmento codifica una proteína viral, excepto el 7 y el 8 que contienen dos genes (M y NS. Los virus influenza A son antigénicamente variables, eludiendo al sistema inmunológico, siendo responsable de brotes epidémicos y pandemias, con capacidad de infectar al hombre, cerdos, caballos, mamíferos marinos, aves de corral y especies de aves silvestres. Está compuesto por una envoltura cubierta de proyecciones, que recubre una estructura proteica (nucleocápside) segmentada de simetría helicoidal. La envoltura presenta dos capas, una externa de naturaleza lipídica, derivada de la membrana citoplásmica de la célula huésped, y una capa interna, constituida por una proteína de información viral, de bajo peso molecular, que representa el 33% de todas las proteínas y comunica estabilidad al virión, se le conoce como proteína matriz o M. se insertan radialmente a modo de proyecciones o espículas, las dos glicoproteínas del virus, la Hemaglutinina (HA) en forma alargada de sección triangular, con la extremidad libre en forma globular, están constituidas por 3 polipéptidos (trímero) y cada polipéptido se descompone a su vez en dos subunidades HA1 y HA2. Por la extremidad hidrófoba (HA2) se une a la capa lipídica de la envoltura y por su extremidad hidrófila (HA1) se fija a los receptores mucoproteicos de los glóbulos rojos y de las células del epitelio respiratorio, son responsables del fenómeno de hemaglutinación y de la fijación del virus a las células, primer paso para su penetración y replicación. Las espículas de neuraminidasa (NA) están compuestas por una cabeza y un filamento, la cabeza está constituida por la asociación de cuatro glicopéptidos (tetramero), que presentan actividad fermentativa, pues al actuar sobre el ácido siálico (N-acetilneuramínico), principal componente de los receptores celulares, los destruye, produciendo el fenómeno de elución o separación del virus de los glóbulos rojos y células infectadas está constituido por nueve proteínas estructurales diferentes (10).

El proceso de infección de células susceptibles al virus de la influenza, se inicia cuando la espícula de Hemaglutinina (HA) del virus se une al receptor que contiene ácido siálico (N-acetilneuramínico) en la superficie de la célula huésped. Posteriormente el virus es incorporado a la célula mediante un proceso de

endocitosis en vesículas, que se unen a los lisosomas para formar endosomas con un pH ácido, mismo que provoca un cambio conformacional en la proteína HA y la fusión (del péptido de fusión HA2). Luego, se pierde la cubierta, liberándose el complejo de ribonucleoproteína nucleocápsida (RNP) en el citoplasma celular. Los RNPs, se disocian de la cubierta de M1, en un proceso en el que puede estar implicada la actividad translocadora de protones de M2. La ribonucleoproteína es transportada a través del poro nuclear hacia el núcleo. Una vez en el núcleo, el ARN vírico de polaridad negativa (vARN) es copiado como ARN mensajero (rARN) con un mecanismo dependiente-primario. La réplica ocurre a partir de un proceso de dos pasos. Se crea un ARN complementario (cARN), una copia de polaridad positiva del vARN, y este en su momento es utilizado como una plantilla para producir más vARN. Las partículas virales constituidas salen de la célula por gemación a partir de la superficie apical de la célula, quedando envueltas por una bicapa lipídica procedente de la célula infectada, conteniendo las glicoproteínas virales de superficie HA, NA y M2. La actividad sialidasa de la proteína NA, contribuye a la salida de los viriones de la célula infectada al evitar su agregación y la formación de grandes grupos de partículas debido a la afinidad del sitio de enlace de la HA por el ácido siálico (11).

Epidemiología

En marzo y principios de abril del 2009, se presentaron brotes de enfermedad parecida a influenza; el 17 de abril la CDC identificó los primeros casos fuera de México en 2 niños de California, el 23 de abril las pruebas de laboratorio habían confirmado la cepa de especie porcina de la influenza A (H1N1), para el 26 de abril en Canadá se reportaban los primeros casos en varios estudiantes de Nueva Escocia que habían estado en México, la OMS informó el 29 de abril que en 9 países se habían confirmado casos, y el 11 de junio se elevó el nivel de alerta a la fase 6, ya para el 11 de septiembre se reportaron 277,607 casos en más de 170 países, con tasa de letalidad de 1.2% (quizás subestimados) y para este tiempo los países no estaban obligados a informar los casos confirmados (12). El CDC informó recientemente que la media de edad de las personas con H1N1 confirmados en laboratorio es de 12 años, con la mayor tasa de infección entre el grupo de 5 a 24 años. A pesar de las hospitalizaciones por influenza estacional tradicionalmente se presentan más comúnmente en individuos mayores de 65 años; la influenza A (H1N1) se ha presentado principalmente en menores de 51 años. Sólo el 5% de las hospitalizaciones y el 8% de las muertes reportadas en los Estados Unidos se han producido en personas mayores de 65 años. La aparente inmunidad en este grupo de edad puede ser explicada por una exposición previa a una cepa similar a H1N1, dando como resultado una respuesta inmunológica en esta población (13). En México se reportó por el Instituto de diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) un total de 72,548 casos confirmados y 1316 defunciones, con un rango de edad situada entre los 20 a los 54 años (70%), predominando el género masculino con 52.4% hasta el 19 de julio del 2010.

Cuadro clínico

Los síntomas clínicos son similares a los de la influenza estacional: fiebre, tos, dolor faríngeo, malestar general, cefalea, mialgias, artralgias y fatiga. Muchos pacientes, sobre todo pediátricos, también han presentado vómitos y diarrea, que no se observan con frecuencia en la influenza estacional. En una serie de casos de 44 estudiantes de secundaria en Nueva York, casos confirmados de infección por H1N1, el 95% tenían clínica de síndrome gripal: fiebre, con una temperatura superior a 38 grados, además de tos y / o dolor faríngeo. La complicación más común es la neumonía, que puede ir acompañada de la enfermedad necrotizante o empiema; otras complicaciones descritas son la deshidratación, encefalopatía y exacerbación de la enfermedad crónica subyacente, similar a lo que se ha visto con la influenza estacional. Datos de vigilancia en hospitalizaciones y muertes revelan que las embarazadas, los extremos de la edad y los que tienen una enfermedad crónica subyacente están en mayor riesgo de enfermedad por influenza grave o complicada. Un factor de riesgo adicional que ha puesto de manifiesto con esta pandemia es la obesidad (índice de masa corporal de 30 kg/m² o más), una característica que no ha sido frecuente en las anteriores epidemias (14).

Un estudio reciente de la CDC encontró que de 477 muertes en los Estados Unidos de la nueva influenza A (H1N1), 36 (7,5%) fueron en menores de 18 años. La mayoría de estas muertes (24/36, 67%) fueron en quienes tenían una enfermedad crónica subyacente; 7 (19%) de las 36 muertes se produjeron en menores de 5 años; ambos grupos han sido previamente identificados como de alto riesgo de complicaciones. Sólo en 8 muertes (22%) fueron en mayores de 5 años sin problemas médicos subyacentes. Una comparación entre las muertes causadas por influenza H1N1 en pacientes pediátricos y la influenza estacional, se encontró que se producen más muertes en niños con enfermedad crónica subyacente en el grupo de H1N1; de nuevo haciendo hincapié en el hecho de que las muertes por H1N1 no se producen principalmente en los sanos (15).

El período de incubación varía de 1 a 7 días. Se presume que los pacientes que presentan síndrome gripal eliminan el día anterior a la presentación de la fiebre hasta un máximo de 7 días después de la aparición de la enfermedad; la excreción del virus puede ser más larga en algunos grupos, como los niños pequeños e inmunocomprometidos. (16).

Diagnóstico

La definición de caso de caso confirmado de influenza A (H1N1) es una persona con enfermedad respiratoria febril aguda cuya infección ha sido confirmada a través de una o más de las pruebas siguientes: RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) y por cultivo viral. Caso probable a la persona con síntomas similares a los de la influenza cuyas pruebas resultan positivas para la influenza tipo A, pero negativas para la influenza humana H1 y H3 mediante el método RT-PCR. Caso Presunto o sospecha al que no reúne las características

de la definición de caso probable o confirmado; persona previamente sana < 65 años de edad hospitalizada por síntomas similares a los de la influenza, al que tiene síntomas similares a los de la influenza y vive en un estado sin casos confirmados pero ha viajado a un estado o un país donde hay uno o más casos probables o confirmados al que tiene síntomas similares a los de la influenza y una relación epidemiológica en los últimos 7 días a un caso probable o confirmado. La muestra ideal es un exudado nasofaríngeo, aspirado nasal, o un hisopo nasofaríngeo combinado con una torunda orofaríngea. Las pruebas rápidas de diagnóstico de la influenza (RIDTs) son útiles en el diagnóstico por la prontitud que ofrecen, pero tienen una sensibilidad de 70-90% en niños, 40-60% en adultos, pueden detectar la presencia de antígenos virales de la gripe y, a menudo puede distinguir entre la influenza A y B (dependiendo de la prueba específica), pero actualmente no hay RIDT que permitan distinguir entre los subtipos de la influenza A, aunque un RIDT puede ayudar a determinar si el paciente es positivo para influenza, una RIDT por sí misma no debe usarse para guiar el manejo de un paciente con sospecha de infección por H1N1. Del mismo modo, la inmunofluorescencia (directa o indirecta) puede ayudar a distinguir entre la influenza virus A y B con resultados oportunos, sin embargo, hay una alta tasa de falsos negativos que depende de factores tales como la calidad de la muestra clínica y las habilidades del operador; por lo que no se utiliza para el diagnóstico de infección por influenza A (H1N1) (17).

Inmunomodulación de la infección del virus de la influenza en crisis asmática

Los posibles mecanismos de asociación entre las crisis de asma y virus de la influenza son: 1) una de las teorías etiológicas del asma es la disminución de la función de los receptores β adrenérgicos; en el estudio Busse se demostró in vitro la disminución de la respuesta al isoproterenol después de incubar células humanas polimorfonucleares con virus de la influenza (19). 2) la alteración funcional en el epitelio del tracto respiratorio puede llevar a hiperreactividad en los receptores sensoriales de los nervios sensorial (demostrado como hipereactividad a la metacolina durante la infección por influenza en asmáticos) (20 y 21). 3) el interferón puede aumentar la liberación de histamina y estimular y estimular mediadores químicos de los basófilos (22). 4) cambios variables de anticuerpos específicos IgE, que son generalmente altos a comparación de los individuos normales (23). Se ha encontrado una disminución en la relación OKT4/OKT8 en niños asmáticos con influenza; la respuesta linfoproliferativa y la producción de IL-2 puede contribuir a la patogénesis de la crisis asmática (24).

Los pacientes asmáticos con influenza pueden presentar síntomas de fiebre, tos, dolor faríngeo, congestión nasal, rinorrea, mialgias, cefalea, escalofríos, fatiga, vómitos y diarrea, los signos y/o síntomas tales como disnea nos llevan a pensar en infección de vías respiratorias inferiores y a realizar una urgente evaluación del paciente. Otras infecciones virales comúnmente desencadenan exacerbaciones del asma y pueden confundirse con influenza (25,26).

JUSTIFICACIÓN

Un número significativo de las hospitalizaciones por infección por virus de la influenza H1N1 ocurrieron en pacientes con asma, se desconoce la prevalencia de afección del virus de la influenza H1N1 en ésta población y sus características clínicas lo cual ha sido pobremente estudiada, por lo que este estudio tiene el objetivo de tener una visión más amplia de la prevalencia así como de su comportamiento clínico entre estas dos entidades, ya existe la posibilidad un impacto directo sobre la morbi-mortalidad de los pacientes con asma así como en los días de estancia hospitalaria, tratando de identificar factores que contribuyan a dicha situación para un tratamiento oportuno en beneficio de los pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Determinar la prevalencia de los pacientes con crisis asmática secundaria a infección por el virus de la influenza A H1N1

Objetivo secundario

Diferenciar algunas características del comportamiento clínico de una crisis asmática y la comorbilidad crisis asmática e influenza A H1N1

MATERIAL Y METODOS

Diseño.

Se realizó un diseño transversal, en pacientes de 5 a 75 años quienes fueron reclutados de forma voluntaria en el periodo del 01 de septiembre de 2009 al 17 de mayo de 2010 el servicio de urgencias del Instituto nacional de Enfermedades Respiratorias.

Reclutamiento y selección de pacientes.

Durante la etapa de contingencia de virus Influenza AH1N1 se realizó una revisión de expedientes de todos los pacientes que ingresaron por crisis asmática durante el periodo de estudio y en quienes se sospechó clínicamente de influenza por virus del tipo AH1N1 y se les realizó pruebas de Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (PCR en tiempo real) para confirmar la presencia de Influenza AH1N1. A todos los expedientes de los pacientes se les aplicó un cuestionario estandarizado que incluyó preguntas sobre los factores de riesgo clínicos y epidemiológicos (ANEXO). Todos los pacientes fueron seleccionados a partir del cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión.

- Pacientes de 5 años o más con crisis asmática definida de acuerdo a los lineamientos de las Guías para el manejo del asma de la Sociedad Británica y del Gina en quienes además se sospechó clínicamente de influenza por el virus AH1N1 de acuerdo con los criterios establecidos por la CDC, los cuales se catalogaron como caso confirmado, probable y presunto o sospecha que fueron atendidos en el servicio de urgencias.
- Pacientes con información completa en el expediente de los resultados de PCR en tiempo real.

Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan ingresado a urgencias con tratamiento con oseltamivir y/o rimantadina.
- Pacientes en quienes no se logró obtener el expediente clínico.
- Pacientes con embarazo avanzado o con complicaciones
- Pacientes con asma y comorbilidades (como EPOC, SAOS, falla cardiaca etc.)

Procedimientos para la recolección de información.

Se realizó una base de datos en tres hojas de Excel las cuales contaba con los siguientes datos: Numero de folio que corresponde al número de expediente, nombre completo, apellido paterno y materno, edad, sexo, talla en cm, peso en kg, exposición a combustibles de biomasa y activa al tabaco, severidad de la crisis asmática, parámetros espirométricos.

Del total de crisis asmáticas (n=526) en el periodo de estudio, se obtuvo un total de 126 expedientes de los cuales 2 no se encontraron los resultados de PCR haciendo un total de 124 expedientes como población de estudio.

Definiciones operacionales

Variables:

Crisis asmática: Episodio de aumento progresivo de la dificultad respiratoria, tos, sibilancias u opresión en el tórax, o una combinación de estos síntomas, la presencia clínica de incremento en la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, estado de conciencia, habla entrecortada, y la saturación por pulsioximetría encontrada. Las exacerbaciones son caracterizadas por disminución en el flujo aéreo espiratorio que se puede cuantificar y monitorizar midiendo la función de pulmonar (PEF o FEV1) De acuerdo a los lineamientos de la Guía de la BTS del 2009 se clasifica la gravedad del asma según los valores espirométricos y/o flujometría así como parámetros clínicos descritos en la tabla 1.7.

Paciente con crisis asmática + influenza AH1N1:

Se cataloga como paciente con crisis asmática e influenza de acuerdo a los parámetros antes mencionados y que se compruebe el diagnóstico de influenza a H1N1 por medio de la PCR-TR

- CASO Confirmado de AH1N1: Persona con enfermedad respiratoria febril aguda cuya infección ha sido confirmada a través de una o más de las pruebas siguientes:
 - PCR en tiempo real con uso de sondas taqman.
- CASO PROBABLE: Persona con síntomas similares a los de la influenza cuyas pruebas resultan positivas para la influenza tipo A, pero negativas para la influenza humana H1 y H3 mediante el método RT-PCR
- CASO PESUNTO O SOSPECHA: No reúne las características de la definición de caso probable o confirmado

- Previamente sano < 65 años de edad hospitalizada por **síntomas** similares a los de la influenza
- Tiene **síntomas** similares a los de la influenza y vive en un estado sin casos confirmados, pero ha **viajado** a un estado o un país donde hay uno o más casos probables o confirmados
- Tiene **síntomas** similares a los de la influenza y una conexión epidemiológica en los últimos 7 días a un caso probable o confirmado

Análisis estadístico

Se calculó la incidencia y prevalencia de pacientes con influenza AH1N1 entre los pacientes con crisis asmáticas. Además se calculó la frecuencia de género (sexo), tabaquismo y exposición a combustibles de biomasa en la población de estudio se obtuvo la media de edad, estancia hospitalaria e índice de masa corporal (IMC), en el total de la población. Además se hizo el análisis bivariado para determinar la diferencia de medias de edad, estancia hospitalaria, índice de masa corporal (IMC), glucosa, urea creatinina entre los pacientes con crisis asmática en comparación con los pacientes con crisis asmática + influenza AH1N1, mediante la prueba de t student. Finalmente la información fue capturada en una hoja de cálculo de Excel y las pruebas estadísticas se realizaron empleando el paquete estadístico SPSS versión 17.0.

Consideraciones éticas

-Aspectos éticos. De acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. Título II, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. De acuerdo a lo que textualmente especifica:

“Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”

Los resultados de este estudio se presentan de manera agrupada por lo que se mantendrá la confidencialidad de la información de los participantes del estudio.

Todo participante que cumplió la definición de caso probable fue referido para su atención médica y/o hospitalización de manera oportuna y sin importar su servicio de procedencia y/o rango laboral.

RESULTADOS

A partir de los registros de ingresos hospitalarios de la base de datos del servicio de estadística y la base de datos de urgencias, se determinó la prevalencia global de influenza AH1N1 entre el total de pacientes que ingresaron a urgencias por crisis asmática durante el periodo de estudio (01 sep 09 al 15 mayo 10) encontrándose una prevalencia de 3.6% (19/526).

Sin embargo al realizar la revisión de expedientes se encontró que en total sumaron 124 los casos de crisis asmática en quienes se sospechó clínicamente de influenza por virus A H1N1. Del total de los casos con crisis asmática en los cuales además se sospechó de la presencia del virus AH1N1 por cuadro clínico compatible y se obtuvieron los resultados de las pruebas de Reacción en Cadena de la Polimerasa, se obtuvieron los siguientes resultados: la prevalencia de virus AH1N1 entre pacientes con crisis asmática fue de 13.7%

La media de edad (\pm desviación estándar) del total de pacientes estudiados fue de 35.85 años (\pm 14.9 años). El porcentaje de mujeres fue del 71.8% (89/124). En relación al género y pacientes sospecha fueron en mujeres de 71/ (76/107) y hombres de 29%, (31/107) y en los confirmados fue mayor en mujeres de un 76.5% (13/17) y los hombres de 23.5% (4/17) (figura 3). La media de días de estancia hospitalaria fue de 6.9 (\pm 4.7 días). El 91% (104/124) de los casos fueron crisis de graves a casi fatales. Sin embargo el 97.6% (121/124) de los casos egresaron por mejoría, y solo el 2.4 (3/124) se retiró del hospital de manera voluntaria.

Respecto a exposiciones encontramos que el 23.39% de los pacientes fumaba (Figura 1) y solo el 2.4 se exponía a combustibles de biomasa (Figura 2).

De acuerdo a la gravedad de la crisis en pacientes sin infección de influenza el 1.9% (2) presentaron crisis leve, 0.9% (1) moderada, 72% (77) grave, 14% (15) que pone en peligro la vida del paciente y 11.2% (12) asma casi fatal, en el grupo de crisis asmática más infección por influenza encontramos el 17.6% (3) con crisis leve, 76.5% (13) grave, el 5.9% (1) que pone en peligro la vida (figura 4 y 4.1).

Finalmente al comparar las medias entre los grupos se encontró que los días de estancia hospitalaria fueron mayores entre los casos de asma + Influenza en comparación con los pacientes que padecieron solo asma, mientras que la urea tuvo una media significativamente menor en el grupo de asma + influenza (tabla 1.9).

DISCUSION

La prevalencia encontrada en éste estudio de infección por el virus de la influenza A H1N1 es relativamente alta, por lo que se debe de tener en cuenta como causa importante en exacerbación de crisis asmática. En nuestro estudio encontramos que la asociación entre crisis asmática relacionada con infección por el virus de la influenza A H1N1 prolonga los días de estancia hospitalaria en relación que en esta asociación influyó probablemente en la gravedad de la crisis ya que en su mayoría (76%) fueron crisis de asma graves, probablemente la liberación de citocinas entre ellas las interleucinas 6 y 8 podrían perpetuar la inflamación que repercute en la broncoconstricción y el edema de la vía aérea. Dentro de la gravedad de la crisis nos encontramos con una mayor proporción con el género femenino por lo que no tenemos una explicación para la misma.

Se intentó comparar nuestros hallazgos con la literatura internacional, sin embargo se carece de ella, en relación asma e infección por virus de la influenza A H1N1, las escasas referencias hacen mención a la población infantil y en menor proporción a la población adulta, donde se describe como la principal causa de crisis asmática la infección viral siendo el rinovirus el agente con mayor frecuencia. Están descritos los factores predisponentes tal como un índice de masa corporal alto para un mal pronóstico y riesgo de complicaciones, pero en nuestro estudio no se encontró diferencia estadística significativa. La población de mayor frecuencia fue en adultos jóvenes, dato que concuerda con la literatura publicada en ésta epidemia de influenza A H1N1 a diferencia de la estacional.

Las limitaciones de nuestro estudio son no contar en todos los expedientes con resultado de laboratorio de PCR y clínico, tal como es el caso de la urea donde se encontró disminuida en aquellos pacientes que presentaron crisis de asma con influenza.

Dado los resultados de nuestro estudio, debemos poner más énfasis en las características clínicas, antecedentes de contacto, vacunación uso previo de medicamentos (antibióticos, esteroides etc.) En aquellos pacientes con crisis de asma y sospecha por infección de la influenza H1N1 ya que la crisis tiene mayor gravedad y que condiciona mayor estancia hospitalaria, siendo obligatorio el tratamiento oportuno.

Por lo anterior proponemos que en futuras investigaciones en éste tipo de entidades se haga hincapié en la búsqueda de factores intencionados (tales como antecedentes de vacunación, tratamiento previo, uso de esteroides et) que contribuyeron para presentar una larga estancia hospitalaria y que no se buscaron en éste trabajo al recabar los datos del expediente clínico. Es indispensable proponer diseños de estudios prospectivos para comprobar los resultados obtenidos en este estudio y determinar otros factores de riesgo modificables, así como el impacto de la vacunación, marcadores inflamatorios relacionados; que permitan un mejor manejo de los pacientes con esta comorbilidad.

CONCLUSIONES

La prevalencia de influenza A H1N1 entre pacientes con crisis asmática es de 13.7% y se considera relativamente alta.

Aquellos pacientes que cursan con una crisis asmática e infección por influenza A H1N1, implica gravedad de la crisis y mayor tiempo de estancia hospitalaria en comparación con los pacientes que cursaron solamente con crisis asmática.

En presencia de brotes ocasionados por virus de la influenza está indicada la búsqueda intencionada de éste.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Brogger J, Bakke P, Eide GE, Johansen B, Andersen A, Gulsvik A. Long-term changes in adult asthma prevalence. *Eur Respir J*, 2003; 21: 468-72.
- 2.- Canseco C, de Hernández L, González SN, Zepeda H, Galindo G. Epidemiología de las enfermedades alérgicas en el área metropolitana de Monterrey. *Revista Alergia(Mex)* 1991; 38: 95-101.
3. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998 Apr 25;351(9111):1225-1232
- 4.-Chapela MR, Barnes N, Cuevas SF, Nora GS, Jiménez GCA, Laniado LR, Loaiza MA, Ortiz AI Consensp Mexicano de Asma. Consenso Mexicano de Asma *Neumol Cir Torax* 2005; 64 (S1)
- 5.-GINA 2009. Global Initiative for Asthma.Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2009. <http://www.ginasthma.com>.
- 6.-BTS 2009. British guideline on the management of asthma. A national guideline. Revised edition. 2009; Edinburg.
- 7.- Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. www.gemasma.com
- 8-Gilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 1282-7.
- 9.- Annemarie Sykes, MBBS, MSc, and Sebastian L. Johnston, MBBS, PhD Etiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:685-8.
- 10.- Kilbourne ED, editor. *The influenza viruses and influenza*. Orlando (FL): Academic Press; 1975.
- 11.- Debr_e R, Couvreur J. Influenza: clinical features. In: Debr_e R, Celers J, editors. *Clinical virology: the evaluation and management of human viral infections*. Philadelphia: WB Saunders; 1970. p. 507–15

12.-WHO. DG Statement following the meeting of the Emergency Committee. Available at: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/4th_meeting_ihr/en/print.html. Accessed September 16, 2009.

13.- WHO. Pandemic (H1N1) 2009Vupdate 61. Available at: http://www.who.int/csr/don/2009_08_12/en/print.html. Accessed September 16, 2009.

14.-WHO. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html. Accessed September 16, 2009

15.-CDC. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infectionVUnited States, AprilYAugust 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(34): 941Y947

16.- CDC. H1N1 flu. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>. Accessed September 24, 2009

17.- CDC. H1N1 flu. Interim guidance on specimen collection, processing, and testing for patients with suspected novel influenza A(H1N1) (swine flu) virus infection. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/specimencollection.htm>. Accessed September 16, 2009

18.- Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. J Antimicrob Chemother. 2003;51(1):123Y129.

19.- Busse WW. Decreased granulocyte response to isoproterenol in asthma during upper respiratory infections. Am Rev Respir Dis 1977; 155:783-91

20) Empey I)W, Laitinen LA, Jacobs L, Gold WM, Nadel. Mechanism of bronchial hyperreactivity in normal subjects after respiratory tract infection. Am Rev Respir Dis 1976; 113:131-39
13 Little JW, Hall WJ, Douglas Jr G, Mudholkar GS, Speers DM,

21.- C Y Lin, Y C Kuo, W T Liu and C C Lin, Immunomodulation of influenza virus infection in the precipitating asthma attack. *Chest* 1988;93;1234-1238

22.- Hayashida M et al: Hypersensitivity and serum IgE level in asthmatic children with influenza A virus infection. Jap J Pediatr 1984; 37:67-72 24 Lachman LB. Moore

23.- Buckley RH, Becker WG. Abnormalities in the regulation of human IgE synthesis. Immunol Rev 1978; 41:288-314 28 Tjio AH, Hall WM, Gleich GJ. Production of human immunoglobulin

24.- Hsieh KH. Altered interleukin-2 (IL-2) production and responsiveness after hyposensitization to house dust. J Allergy Clin Immunol 1985; 76:188-94 18 Naruo KI, Hinuma S, Kato

25.- Matthew A. Rank, MD, and James T. Li, MD, PhD. Clinical pearls for preventing, diagnosing, and treating seasonal and 2009 H1N1 influenza infection in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1123-6.

26.- Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:1003-32.

ANEXOS

Tabla 1 Células Inflamatorias Implicadas en el Asma
Linfocitos T (LT): Están elevados en la vía aérea, con un desequilibrio en la relación LTh1/Th2, con predominio del ambiente Th2. Los LT reguladores están disminuidos y los LT NK elevados.
Mastocitos: Están aumentados, tanto en el epitelio como infiltrando el músculo liso de la pared, lo que se relaciona con el desarrollo de hiperrespuesta bronquial ¹⁷ . Su activación da lugar a liberación de mediadores con efecto broncoconstrictor y proinflamatorio. Producen citocinas que mantienen y promueven la inflamación
Eosinófilos: están elevados en la vía aérea de la mayoría de los asmáticos y su número se relaciona con la gravedad. Están activados y su apoptosis inhibida. Contienen enzimas inflamatorias responsables del daño epitelial y generan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria ¹⁸ .
Neutrófilos: están elevados en la vía aérea de algunos pacientes con asma grave, durante exacerbaciones, en caso de tabaquismo y en casos de asma relacionada con el trabajo
Células dendríticas: son presentadoras de antígeno que interactúan con células reguladoras de los ganglios linfáticos y estimulan la producción de linfocitos Th2.
Macrófagos: pueden ser activados por alérgenos a través de receptores de baja afinidad para la IgE y liberar sus mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria.

Tabla 1.2 Células y elementos estructurales de la vía aérea implicados en el asma
Epitelio bronquial: está dañado, con pérdida de las células ciliadas y de células secretoras. El epitelio libera mediadores que fomentan la inflamación. Agentes contaminantes e infección por virus respiratorios pueden estimular su producción y dañar el epitelio. El proceso de reparación que sigue al daño epitelial suele ser anormal, aumentando las lesiones obstructivas que ocurren en asma ²¹ .
Musculatura lisa bronquial: contribuye a la obstrucción por su hipertrofia, contracción y producción de mediadores proinflamatorios similares a los de las células epiteliales.
Células endoteliales: en la circulación bronquial participan en el reclutamiento de células inflamatorias desde los vasos a la vía aérea mediante la expresión de moléculas de adhesión
Fibroblastos y miofibroblastos: estimulados por mediadores inflamatorios y factores de crecimiento, están implicados en la remodelación de la vía aérea.
Nervios colinérgicos de la vía aérea: se pueden activar, causar broncoconstricción y secreción de moco. Los nervios sensoriales pueden causar síntomas como la tos y la opresión torácica y pueden liberar neuropéptidos inflamatorios ²² .

Tabla 1.3 Algunas moléculas implicadas en el proceso inflamatorio del asma
Quimiocinas: expresadas por las células epiteliales, son importantes en el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea.
Cisteinileucotrienos: potentes broncoconstrictores liberados por mastocitos y eosinófilos.
Citocinas: dirigen y modifican la respuesta inflamatoria en el asma y posiblemente determinan su gravedad. Las más importantes son las derivadas de los LTh2: IL-5, promueve activación del eosinófilo; IL-4, necesaria para la diferenciación de los LTh2; y IL-13, junto con la anterior es importante para la síntesis de la IgE.
Inmunoglobulina E (IgE): anticuerpo responsable de la activación de la reacción alérgica. Se une a la superficie celular mediante un receptor de alta afinidad presente en mastocitos, basófilos, células dendríticas y eosinófilos

Tabla 1.4 Mecanismos de obstrucción de la vía aérea en el asma
Contracción del músculo liso bronquial: es el mecanismo predominante del estrechamiento de la vía aérea que revierte con los broncodilatadores.
Edema de la vía aérea: debido al exudado microvascular en respuesta a mediadores inflamatorios.
Hipersecreción de moco: por aumento en el número de las células caliciformes en el epitelio y aumento en el tamaño de las glándulas submucosas. Además se acumulan exudados inflamatorios que pueden formar tapones mucosos.
Cambios estructurales de la vía aérea: fibrosis subepitelial, por depósito de fibras de colágeno y proteinglucanos por debajo de la membrana basal; hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y aumento de circulación en los vasos sanguíneos de la pared bronquial, con mayor permeabilidad.

Tabla 1.5 Factores desencadenantes de la exacerbación asmática	
Directos	
<ul style="list-style-type: none"> – Infección viral respiratoria – Tabaco – Frío y humedad 	<ul style="list-style-type: none"> – Alérgenos – Contaminantes atmosféricos
Indirectos	
<ul style="list-style-type: none"> – Ejercicio físico – Alérgenos y aditivos alimentarios) – Embarazo – Tormentas e inversión térmica 	<ul style="list-style-type: none"> – Fármacos – Menstruación – Reflujo gastroesofágico

Tabla 1.6 Mecanismos de hiperrespuesta bronquial
<p>Contracción excesiva del músculo liso de la vía aérea. Puede resultar del aumento del volumen y/o de la contractilidad de las células del músculo liso bronquial.</p>
<p>Desacoplamiento de la contracción de la vía aérea como resultado de la inflamación bronquial. Puede conducir a un excesivo estrechamiento y a una pérdida del umbral máximo de la contracción cuando se inhalan sustancias broncoconstrictoras.</p>
<p>Engrosamiento de la pared de la vía aérea. Amplifica el estrechamiento debido a la contracción del músculo liso bronquial por razones geométricas</p>
<p>Nervios sensoriales sensibilizados. Por la inflamación pueden llevar a una broncoconstricción exagerada en respuesta a los estímulos sensoriales</p>

Tabla 1.7 Clasificación de la crisis asmática	
Clasificación	Características
Asma casi fatal	Retención de CO ₂ , acidosis metabólica , necesidad de apoyo mecánico ventilatorio no invasivo o invasivo
Asma que pone en peligro la vida	La presencia de uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> -PEF_o VEF1 <33% del predicho - bradicardia -PO₂ <92% - hipotension -PaO₂ < 60 mmHg -confusion -Silencio respiratorio -coma -Cianosis
Crisis asmática grave	Uno de los siguientes: PEF o VEF1 33-55% del predicho Frecuencia respiratoria >25 Frecuencia cardiaca >110 x´ Uso de musculatura accesoria
Crisis moderada	Incremento de los síntomas PEF o VEF1 >50-70% del predicho Ausencia de signos de crisis grave
Crisis leve	PEF o VEF1 >70 Incremento de los síntomas Variabilidad diurna mayor de 40%

Tabla 1.8 ASMA+INFLUENZA AH1N1

	Frecuencia	%	% acumulado
No	107	86.3	86.3
Si	17	13.7	100.0
Total	124	100.0	

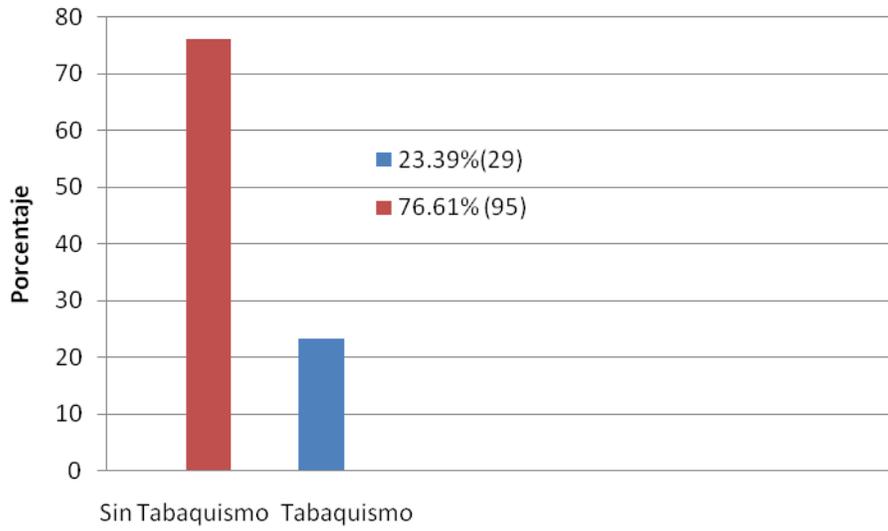
Tabla 1.9 Comparación de medias de variables continuas entre los grupos de asma + influenza versus solo asma

Asma + Influenza AH1N1		Media	Desviación estándar.	Prueba de t Valor p
EDAD EN AÑOS	No	36.42	14.925	0.2
	Si	32.24	14.801	
ESTANCIA HOSPITALARIA EN DIAS	No	5.14	5.536	0.04
	Si	8.35	7.656	
IMC	No	27.3910	4.75083	0.07
	Si	24.6473	5.18626	
GLUCOSA (mg/dl)	No	134.56	38.202	0.15
	Si	116.70	25.764	
UREA (No	27.21	7.837	0.03
	Si	21.49	5.061	
CREATININA (No	1.00	1.560	0.9
	Si	.93	.352	
AC. URICO	No	5.28	1.466	0.2

Tabla 1.9 Comparación de medias de variables continuas entre los grupos de asma + influenza versus solo asma

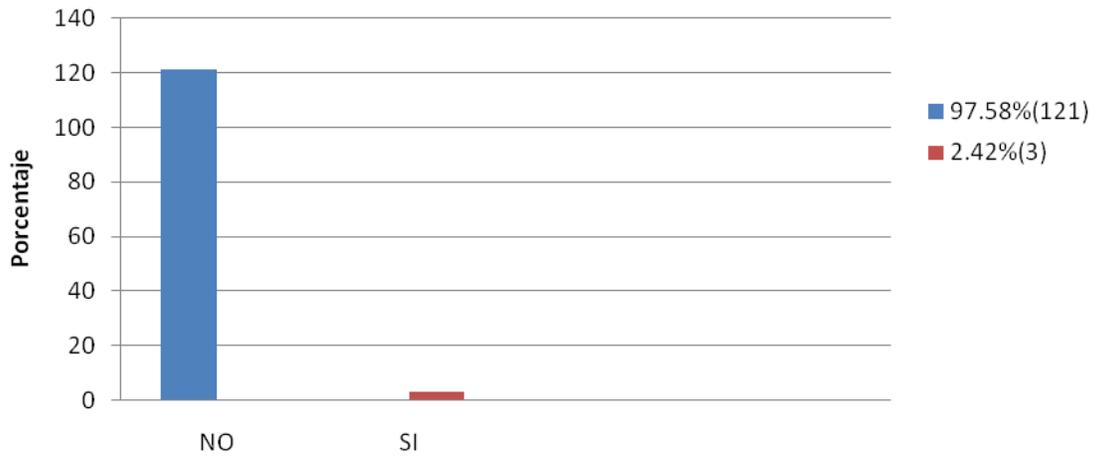
Asma + Influenza AH1N1			Media	Desviación estándar.	Prueba de t Valor p
EDAD EN AÑOS	No		36.42	14.925	0.2
	Si		32.24	14.801	
ESTANCIA HOSPITALARIA EN DIAS	No	dimensionSi	5.14	5.536	0.04
	Si		8.35	7.656	
IMC	No	dimensionSi	27.3910	4.75083	0.07
	Si		24.6473	5.18626	
GLUCOSA (mg/dl)	No	dimensionSi	134.56	38.202	0.15
	Si		116.70	25.764	
UREA (No	dimensionSi	27.21	7.837	0.03
	Si		21.49	5.061	
CREATININA (No	dimensionSi	1.00	1.560	0.9
	Si		.93	.352	
AC. URICO	No	dimensionSi	5.28	1.466	0.2
	Si		4.57	1.980	

Figura 1



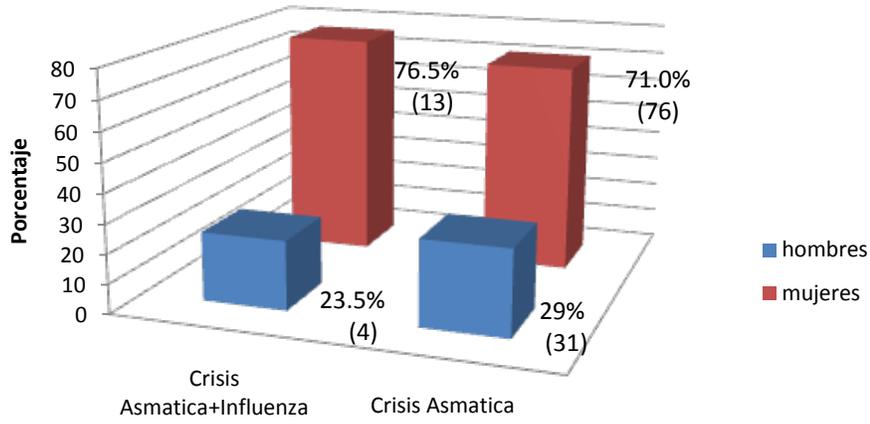
Frecuencia de tabaquismo en la población de estudio (N=124).

Figura 2



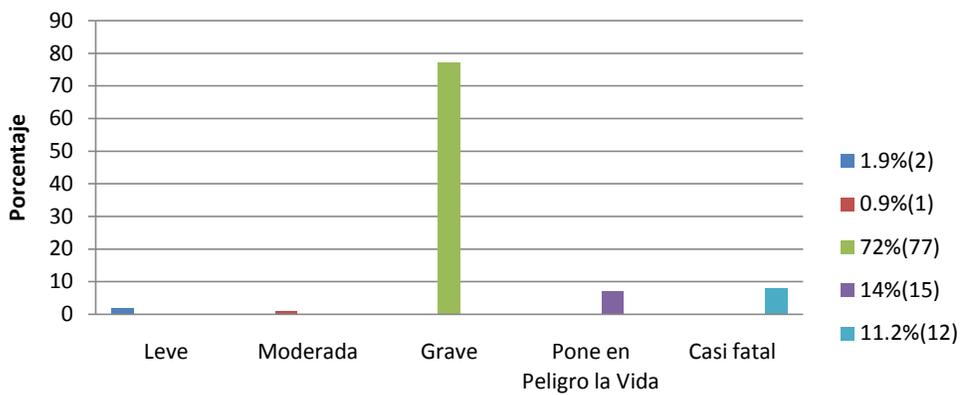
Frecuencia de exposición a combustibles de biomasa en la población de estudio (N=124)

Figura 3



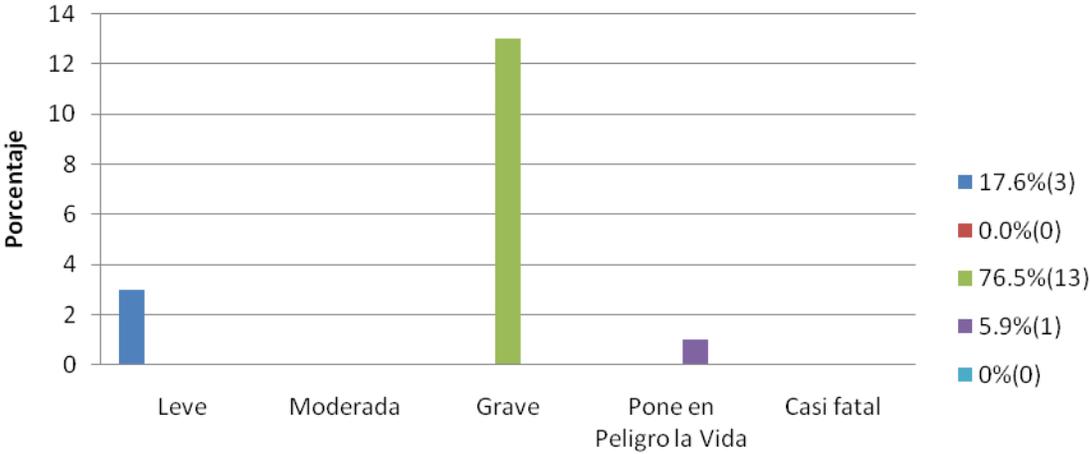
Frecuencia de hombres y mujeres entre los pacientes con crisis asmática y crisis asmática + influenza AH1N1 en la población de estudio (N=124)

Figura 4



Frecuencia de Gravedad de las Crisis entre los Pacientes con Crisis Asmática en la población de estudio

Figura 4.1



Frecuencia de Gravedad de las Crisis entre los Pacientes con Crisis Asmática+ influenza AH1N1 en la población de estudio



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO DE PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INFLUENZA A H1N1 EN PACIENTES CON CRISIS ASMÁTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

FECHA _____

Nombre _____ Genero _____ Edad _____

Expediente _____ N de Cuenta P o Expediente _____

ANTECEDENTES

Tiempo de diagnostico de asma _____

Comportamiento (intermitente, leve, moderado, grave persistente, controlado, parcialmente o no controlado) _____
tratamiento (medicamentos de control) _____

Antecedente de antibiótico en las últimas 72 horas _____ Uso previo de esteroides _____ Última crisis _____ Última estancia en urgencias _____ Otros síntomas _____

SINTOMAS
(características) _____ Rinorrea _____ Expectoración _____
Diaforesis _____ Comorbilidades _____

CLINICA

Fiebre _____ Síntomas Generales (astenia, adinamia, artralgias, mialgias) _____

Datos de infección (Sinusitis, bronquial, neumónico) _____

Otros datos clínicos _____

LABORATORIO Y GABINETE

Biometría Hemática: _____

Química Sanguinea y ES: _____

PFH: _____

RX de tórax: _____ Datos de espirómetros _____

Gravedad de la crisis _____ Muestra (expectoración o lavado y aspirado nasal) _____

Gram _____ Cultivo _____ PCR _____ Bacterias _____ Atípicos _____ Otros estudios _____