



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION GENERAL DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**TESIS DE POSTGRADO**

Para obtener el Título de

**NEUMOLOGIA**

PRESENTA

**DR. JOSE CARLOS HERRERA GARCIA**

**TITULO: CRISIS ASMATICA GRAVE ASOCIADA A  
INFECCION VIRAL**

Tutores:

Dra Alejandra Ramirez Vargas.- Medico Neumòlogo, Jefe Del Servicio de Enfermedades Obstructivas Cronicas, INER

Dr. Rafael Hernandez Zenteno.- Medico Neumòlogo adscrito del Servicio de Enfermedades Obstructivas Cronicas, INER

México, D.F., Julio 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

# **CRISIS ASMÁTICA GRAVE ASOCIADA A INFECCIÓN VIRAL**

**ALUMNO**

**Dr. José Carlos Herrera García**

Residente de Tercer año de Neumología  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**TUTOR DE TESIS**

Dra Alejandra Ramirez Vargas.- Médico Neumólogo, Jefe Del Servicio de  
Enfermedades Obstructivas Crónicas INER

**CO-TUTOR**

Dr. Rafael Hernandez Zenteno.- Médico Neumólogo adscrito Jefe Del Servicio de  
Enfermedades Obstructivas Crónicas, INER

**CO-AUTOR**

Dra Paulina Paulin Prado, Unidad de Investigación INER

México, D.F. Julio 2012

---

**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**

---

**Dra. Alejandra Ramirez Venegas**

**Jefe de Servicio Clínico Enfermedades Obstructivas Crónicas**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**TUTOR**

---

**Dr. Rafael Hernandez Zenteno**

**Medico Adscrito al Servicio Clínico Enfermedades Obstructivas Crónicas**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**CO-TUTOR**

## Dedicatoria

## RESUMEN

### CRISIS ASMÁTICA GRAVE ASOCIADA A INFECCIÓN VIRAL

**Introducción:** Las crisis asmática (CA) es la primera causa de urgencia respiratoria. El 50% de las CA son desencadenadas por infecciones virales; su relación con parámetros clínicos no se ha descrito en los adultos.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia y el espectro viral en las CA y su asociación con características clínicas (antecedentes, síntomas de vías respiratorias altas, indicadores hospitalarios, resultados de laboratorio, y espirometría)

**Material y Métodos:** Se incluyeron 100 pacientes con diagnóstico de crisis asmática grave durante el periodo comprendido entre Enero a Diciembre del 2011; se excluyó aquellos pacientes con alta sospecha de infección bacteriana (expectoración mucopurulenta/purulenta) y que requirieran ventilación invasiva o no invasiva; se realizó y registro los datos al ingreso del paciente: aplicación de cuestionario estandarizado de síntomas de vías respiratorias, panel viral por hisopado nasal, espirometría al ingreso y estudios de laboratorio. Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes.

**Resultados:** Edad fue  $39 \pm 14$  años, 66% mujeres, IMC  $27 \pm 4$  Kg/talla<sup>2</sup>, escala de disnea mMRC de  $2.6 \pm 0.6$ , tiempo de evolución de los síntomas  $7 \pm 7$  días y FEV1 de  $43 \pm 14\%$ , saturación por oximetría de pulso  $88 \pm 3\%$ , linfocitos  $1323 \pm 1261/\text{mm}^3$  y eosinófilos de  $230 \pm 382/\text{mm}^3$ , estancia de  $4.5 \pm 1.7$  días. Los síntomas iniciales fueron 49% tos, 37% disnea y 14% sibilancias; 47% de la población tienen antecedentes de rinitis alérgica. Se aisló virus en 36% (los más predominantes fueron rinovirus 15%, adenovirus 4% e influenza A 4%). Comparando la etiología viral vs no viral, los pacientes a quienes se aisló virus eran menores ( $36 \pm 13$  vs  $43 \pm 17$ ,  $p=0.014$ ); no hubo diferencia entre las dos poblaciones en grado de obstrucción del flujo aéreo, síntomas generales y respiratorios, indicadores hospitalarios y tampoco en resultados de laboratorio. A mayor severidad del asma (moderada y severa) más aislamiento de virus.

**Conclusión:** Las crisis asmáticas asociadas a virus respiratorios tienen similar comportamiento clínico a las no asociadas, los pacientes con menor edad y clasificación más grave de asma se aísla más frecuentemente el virus.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....

JUSTIFICACIÓN .....

OBJETIVOS .....

MATERIAL Y MÉTODOS .....

RESULTADOS .....

DISCUSIÓN .....

CONCLUSIONES .....

BIBLIOGRAFÍA .....

ANEXOS .....

## **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.<sup>1,2</sup> 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.<sup>3</sup>

### **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 por factores genéticos, 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 asma. 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 enfermedad. 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 tratamiento.<sup>4,5,6,7</sup>

## **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...). 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.<sup>7</sup>

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 confirma 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.<sup>7</sup>

### **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 pueden 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.<sup>8</sup>

### **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 otras 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.<sup>9,10</sup>

### **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 cardíaca, 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, con revisión en 2012, misma que es necesaria para un adecuado manejo.<sup>4,5,6,7</sup>

## **ANTECEDENTES DE PARAMETROS CLINICOS DE LA CRISIS DE ASMA ASOCIADA A VIRUS RESPIRATORIOS.**

Las exacerbaciones de asma son causa de morbilidad, mortalidad y altos costos en salud, desde hace varias decadas, estudios basados en biología molecular han determinado que los virus respiratorios son la mayor causa de exacerbación aunado a múltiples factores ya descritos como la exposición a alérgenos, cambios estacionales, la contaminación y el estrés. Los virus más comúnmente aislados durante una crisis de asma son los rinovirus, hasta el momento poco se sabe acerca de los mecanismos de inflamación que los virus inducen en la vía aérea. Pocos estudios han examinado las características clínicas entre las infecciones virales y el asma en el adulto. De manera general se han reportado a los rinovirus, influenza, parainfluenza y virus sincicial respiratorio y coronavirus como etiología viral asociada a exacerbaciones, tomando como método óptimo de aislamiento del virus por medio de la reacción de cadena de la polimerasa ( PCR ). El Instituto Nacional de alergia y enfermedades infecciosas en EUA en conjunto con la Secretaria de Salud en México describieron una escala de síntomas por infección secundaria a influenza A1N1 con el fin de unificar criterios de presentación que permitieran medir la severidad de la enfermedad en población general. Beasley y cols en 1988, reportó en un estudio de 31 pacientes asmáticos solo el 10% fue secundario a virus respiratorios. Yet y cols describió que no existía asociación de las infecciones virales en las exacerbación de asma. Hudgel y colaboradores describieron que solo el 50% de los pacientes con infección viral fueron asociados a episodios de sibilancias en pacientes asmáticos.<sup>11,12,13</sup>

Existe limitada evidencia que sugiera que la incidencia de infecciones virales respiratorias puedan incrementar la severidad de la exacerbación de asma. Johnson y cols en 1995 en el Reino Unido aisló al rinovirus en 50% de los pacientes pediátricos con crisis grave que requirieron de hospitalización. El primer estudio basado en adultos fue realizado por Atmar en 1998 usando PCR en 44% de las exacerbaciones documentando en 66% la presencia de rinovirus, posteriormente en Australia presentado un trabajo realizado en un departamento de urgencias con aislamiento del virus en un 77% de la exacerbaciones y 55% en un estudio en EUA. La necesidad de hospitalización de una crisis de asma esta fuertemente relacionado con la binomio gravedad-virus.<sup>14</sup>

En pruebas de función pulmonar Beasley y cols describieron que el 36% de las exacerbaciones severas estaban asociadas a FEV1 menor de 60%, concluyendo que la incidencia de infecciones virales en sujetos asmáticos que se presentan a un servicio de urgencias con exacerbación de la enfermedad no ha sido bien determinada, complementando que algunos pacientes presentan síntomas sugestivos de infección viral que han sido pobremente documentados. De hecho algunas exacerbaciones de asma en adultos que son asociadas por síntomas a infección de tracto respiratorio no se documenta la etiología. La frecuencia de broncoconstricción asociada a infecciones virales ha ido incrementando en exacerbaciones asmáticas severas.<sup>15</sup>

En 1995 Sokhandan y cols concluyeron en un estudio de 33 pacientes con exacerbación asociada a síntomas sugestivos de infección viral, no aislandolo usando técnicas virológicas actuales, concluyendo que la infección viral no es un



factor precipitante común. una duración media de 3.5 días de síntomas asociados a cuadro viral con disnea 100%, tos 97%, fiebre en 14.7%, producción de esputo 50%, cefalea 20.6%, rinorrea 38.2%, odinofagia 8.8%, otalgia 2.9% y mialgia 5.9%. Fan Leung y cols en un estudio de 105 pacientes pediátricos no asociación de la infección viral con la severidad de la crisis. Rodrigo y Plaza demostraron que los pacientes obesos acuden con más frecuencia a los servicios de urgencias por exacerbaciones que los no obesos, así como aumento de la percepción de la disnea al momento de la crisis. Belda y cols concluyeron que la presencia de eosinofilia periférica podría ser un marcador de monitorización de control y predictor de exacerbaciones tras un año de seguimiento a pacientes con exacerbaciones leves y estables.<sup>16,17</sup>

Stokes Peebles y cols redactan los virus más comunes en la población de 16 a 60 años a base de rinovirus, coronavirus, influenza A,B y parainfluenza y para la población mayor de 60 años a base de virus sincitial respiratorio e influenza A y B, concluyendo que el efecto de la infección viral sobre la función pulmonar dependerá de la etiología del virus.<sup>10,18</sup>

Estudios en México....

Ramirez y cols en 2009, en la epidemia de Influenza AH1N1 demostraron en un estudio de 85 pacientes con exacerbación de asma, no diferencias en las características clínicas entre la presencia o no del virus. Sanchez y Cols en 2010 demostró que la prevalencia de A1N1 en pacientes asmáticos fue de 13.7%, determinado por escala de síntomas sin reportar el porcentaje de los mismos.

Millàn y cols en 2010 en INER, identificaron la etiología viral en un 22% en su estudio de 90 pacientes ( Influenza A1N1 en 9%, rinovirus en 9%, Influenza A 2% y adenovirus en 1%, síntomas asociados con dolor torácico en 57%, tos y expectoración en 63% ) y escala de disnea en base a mMRC concluyendo que no es una prueba definitiva de que la infección sea la causa de la exacerbación y no hubo asociación entre la gravedad de la crisis. <sup>19,20,21</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La crisis asmática es actualmente un problema de salud pública, es causa de morbilidad, mortalidad y altos costos en salud. Constituye la primera causa de atención en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)<sup>19,22</sup>. Desde hace varias décadas existen estudios basados en biología molecular que han determinado que los virus respiratorios son la mayor causa de exacerbación, junto con múltiples factores ya descritos como los alérgenos, cambios estacionales y estrés<sup>23,24,25</sup>. En la población pediátrica se ha determinado hasta un 80% de causa de exacerbación, mientras que en los adultos es hasta del 50%<sup>26,27</sup>. El rinovirus se ha detectado cada vez con más frecuencia y se continúan desarrollando teorías de cómo este virus puede contribuir a la inflamación de la vía aérea pequeña y alterar la función pulmonar<sup>28,28,30,31</sup>. Existen pocos estudios que hablan de la presencia de ciertos síntomas y su asociación con la presencia de virus. De manera general los virus respiratorios han sido aislados por PCR como método óptimo ya descrito en varios estudios epidemiológicos<sup>32,33,34,35</sup>.

El conocer la frecuencia de virus respiratorios en la crisis asmática grave y su asociación con variables clínicas, indicadores hospitalarios, espirometría y laboratorios podría optimizar el manejo en pacientes adultos. Por ello decidimos llevar a cabo este trabajo de manera prospectiva.

## **JUSTIFICACIÓN**

Las crisis asmáticas en adultos constituyen la primera causa de atención en el servicio de urgencias del INER. Las características clínicas de las infecciones virales ha sido poco explorada. Para optimizar el manejo de la exacerbaciones de asma en pacientes adultos es necesario evaluar y documentar la frecuencia de patógenos virales específicos presentes que determinen la gravedad por medio de sus parámetros clínicos basado en síntomas, pruebas de función pulmonar, estudios de laboratorio, control de la enfermedad, índice de masa corporal y escalas de disnea. Hasta el momento existen pocos estudios donde se demuestre la frecuencia de virus respiratorios asociados a crisis asmática grave asociada a parámetros clínicos.

## **HIPOTESIS**

La crisis asmática grave está asociada a mayor aislamiento de virus que cuando no se asocia.

## OBJETIVOS

### Principal

- Describir la frecuencia de virus respiratorios bajo un espectro viral por sistema de PCR (RespiFinder) en pacientes con crisis asmática grave.

### Secundarios

- Describir las características demográficas de los pacientes con crisis asmática grave asociadas a virus respiratorios.
- Describir las características clínicas de la crisis asmática grave asociada a virus respiratorios.
- Describir la posible asociación de la crisis asmática grave con parámetros clínicos como escala de síntomas, indicadores hospitalarios, laboratorios y espirometría.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Diseño.**

Estudio Prospectivo y observacional.

Brazo de estudio multicentrico de la red mexicana en investigación en enfermedades infecciosas “ Un Estudio Observacional para la caracterización de niños y adultos con enfermedad similar a influenza en México”.

Periodo de Inclusión de pacientes: del 1 de diciembre de 2010 a 31 de diciembre de 2011.

Limite de espacio: Servicio Clínico 5, del INER.

Universo de Trabajo: Paciente asmáticos con criterios de hospitalización en cama censable.

Este estudio fue evaluado y aprobado por el comité de Ciencia y Bioética del Instituto.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de crisis asmática grave por criterios de ATS/GINA/BTS 2005-2011-2012 respectivamente que ingresaron al pabellón 5 con síntomas sugestivos de infección viral.
- Paciente que aceptaron participar y firmaron carta de consentimiento informado.

- Pacientes con información completa en el expediente de los resultados de PCR en tiempo real.
- Acepten participar en el estudio y firma de consentimiento informado.

#### Criterios de Exclusión:

- Pacientes con alta sospecha de infección bacteriana por expectoración mucopurulenta o purulenta e imagen radiológica anormal sugestiva de neumonía y que no firmaran consentimiento informado.
- Pacientes con diagnostico de asma con exacerbación aguda que requieran unidad de cuidados intensivos respiratorios o ventilación mecánica.
- Pacientes que no firman consentimiento informado.

#### Metodología y desarrollo:

- Una vez que se cumpla criterios de inclusión por determinación de medico investigador se hace visita al paciente para llenado de cuestionario para completar información (ANEXO)
- Toma de muestra de hisopado para panel viral específico
- Se revisa expediente completo.
- Se completa hoja de recolección de datos
- Se entrevista al paciente en búsqueda de comorbilidades.
- Se recopila la información en base de datos



- Se recopila panel viral específico de cada paciente.

Se inicia el llenado de base de datos y recopilación de cuestionarios completos.

Se incluyeron 100 pacientes con diagnóstico de crisis asmática grave durante el periodo comprendido del 1 de Enero a 31 de diciembre del 2011; se excluyeron aquellos pacientes con alta sospecha de infección bacteriana (expectoración mucopurulenta/purulenta) y que requirieran ventilación invasiva o no invasiva; se realizó y registro los datos al ingreso del paciente: aplicación de cuestionario estandarizado de síntomas de vías respiratorias, panel viral por hisopado nasal, espirometría al ingreso y estudios de laboratorio. Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes.

## **Análisis estadístico**

Las variables categóricas se reportaron mediante frecuencias y porcentajes. Para las comparaciones entre las características clínicas, grado de obstrucción, gravedad de la crisis, días de estancia hospitalaria de acuerdo a la presencia de virus o no se utilizó la prueba T de student y variables categóricas con prueba de chi cuadrada. El valor de  $p$  se estableció como estadísticamente significativo  $< 0.05$ . Para el análisis de los datos fue utilizado el paquete estadístico SPSS versión 14.

## **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).

**Crisis asmática grave:** De acuerdo a los lineamientos de la Guía de la BTS del 2012 se clasifica la gravedad del asma según los valores espirométricos y/o flujometría así como parámetros clínicos descritos en la tabla 1.7 y 1.8.

**Comportamiento del asma.-** De acuerdo a los lineamiento de la guías de BTS 2012, GINA 2011, GEMA 2009.- se determinara la clasificación: 1) Intermitente, Leve Intermitente, Moderado Persistente y Severo Persistente. 2) Controlado, Parcialmente controlado y Descontrolado.

**Parámetros clínicos:** Medición cuantitativa de acuerdo a la presencia a no de los síntomas asociados a infección viral por medio de un cuestionario estandarizado de síntomas.

**Indicadores Hospitalarios:** Medición Cuantitativa de acuerdo a los días de estancia en hospitalización por crisis asmática grave asociada a síntomas sugestivos de infección viral.

**Variables demográficas:** Medición cuantitativa y cualitativa sobre determinación de sexo ( masculino o femenino ), Edad ( en años ), tabaquismo ( en índice tabaquito ), Antecedentes Familiares ( presencia de asma o atopía ). Índice de Masa corporal ( Kg/m<sup>2</sup>), Oxigenación ( medida por oxímetro de pulso en mmHg ), escala de disnea por BORG y mMRC ( BTS 2012 ).

**Comorbilidades:** Presencia o no de enfermedades que acompañen al paciente como rinitis alérgica, reflujo gastroesofagico, hipertensión, diabetes, etc...

**Espirometría:** Prueba de función pulmonar basada en estándares ATS para la determinación de FEV1/FVC, FEV1 y FVC.

**Pruebas de laboratorio:** Determinación de pruebas de laboratorio estándar bajo los requerimientos del paciente en la institución por la presencia de crisis asmática grave ( biometría hemática y gasometría arterial ).

**Aislamiento de virus:** Por medio de metodología de PCR (Polimerase Chain Reaction ) bajo un sistema de Respifinder 22, se refiere como aislamiento cuando el reporte del laboratorio de microbiológico detecte la presencia de material genético del virus en la muestra del hisopado nasal.

## **Consideraciones éticas**

1. Se realizara formato de consentimiento informado por paciente incluido.
2. Los investigadores llevaran a cabo todas las medidas razonables para proteger la privacidad de su información y para evitar el uso indebida de esta.
3. Se harán todos los esfuerzos para mantener la confidencialidad de su información personal.
4. Se asegurara de que las personas no relacionadas con el estudio no tengan acceso a sus registros médicos mientras se recopilan los datos.
5. Se conservaran sus archivos en un gabinete cerrado en un lugar seguro y se maneja su información personal con sumo cuidado para proteger su privacidad.

## RESULTADOS

Se identificaron 107 pacientes, de los cuales se excluyeron 7 pacientes, 3 presentaron neumonía, 1 presentó bronquiectasias y 3 presentaron Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Los principales datos de los casos (n=100), se presentan en la tabla 2.

El porcentaje de aislamiento de virus fue de 36%, de estos 15% fue rinovirus, 6% Coronavirus, 4% adenovirus, 3% Virus sincitial respiratorio (VSR), 2% Parainfluenza, 2% Influenza AH3N2, 1% Influenza AH1N1, 1% VSR y rinovirus, 1% Coronavirus y Rinovirus, 1% Influenza B, los cuales se distribuyeron en los diferentes meses del año como lo muestra la tabla 3. La edad promedio fue de  $38 \pm 14$  años, 66% de sexo femenino y 34% de sexo masculino. De acuerdo a los criterios de GINA 2005-2011, ATS 2011 y BTS 2012 se graduó la severidad del asma, tomando en cuenta que más del 95% de los pacientes se encontraron solo con tratamiento a base de broncodilatador de acción corta, se clasificaron por comportamiento clínico y basado en escala de control como descontrolados y parcialmente controlados. El 63% presentó asma Intermitente, 12% Leve Persistente, 15% Moderada Persistente y 10% Severa Persistente, 95% descontrolados y 5% parcialmente controlados. El tiempo de la última exacerbación tomando en cuenta la última visita a urgencias fue de  $11 \pm 19$  meses. El índice de masa corporal (IMC) fue de  $27.6 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup>, el síntoma inicial en un 49% fue tos, 37% disnea y 14% sibilancias. El 65% habían ingerido un tipo de

antibiótico previamente a su ingreso. Por escala de disnea de BORG fue de  $6.2 \pm 1.2$  puntos , y mMRC  $2.6 \pm 0.6$ . El 63% no presentaron expectoración. La duración de síntomas fue de  $6.7 \pm 7$  días. En la espirometría se determinó un promedio de relación FEV1/FVC de  $55 \pm 14$  y FEV1  $42 \pm 14\%$ , la presión parcial de oxígeno por oximetría de pulso fue de  $57.8 \pm 9$  mmHg. El 47% de los sujetos presentaron rinitis alérgica, 36% infección de vías aéreas superiores y 28% con enfermedad de reflujo gastroesofágico. Comparando la etiología viral vs no viral, a los pacientes de mayor edad se les aislo más frecuentemente virus ( $36 \pm 13$  vs  $43 \pm 17$  años,  $p=0.014$ ). El sexo predominante fue el femenino en un 66%, 56% con IMC mayor de 27, de acuerdo a las escalas de disnea 62% mayor de 7 en BORG y 88% menor de 4 en mMRC. El 50% de los pacientes presentaron síntomas menor de 7 días y 50% restante más de 7 días, no se determinaron diferencias significativas entre los grupos con respecto al aislamiento de virus por escalas de síntomas, grado de obstrucción y estado de oxigenación, los cuales se presentan en la Tabla 4.

Con respecto a la severidad del asma, se observó mayor aislamiento de virus en los pacientes que se clasificaron como mas graves, primordialmente de comportamiento moderado y severo persistente con p estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ).

En la determinación por escala de síntomas, se presento; 98% disnea, 96% tos, 82% rinorrea, 79% congestión nasal, 50% debilidad, 49% debilidad, 42% mialgias y artralgias, 37% expectoración, 32% malestar general, 12% fiebre y 10% alteraciones gastrointestinales (33% diarrea, 33% dolor abdominal, 34% vomito),

como se muestra en el Figura 1. Al comparar los diferentes síntomas entre los grupos de aislamiento de virus y no virus, se demostró que la presencia de odinofagia es un síntoma que se presenta más en los pacientes a los cuales no se les aisló virus con p estadísticamente significativa ( $p= 0.042$ ), los demás síntomas no demuestran diferencias entre los grupos. En los estudios de laboratorio se presentaron; neutrofilos en un 74% mayor de 6500 células, (  $10473\pm 1035$  cel/mm<sup>3</sup> ), 48% de linfocitos mayor de 1500 células (  $1323\pm 1261$  cel/mm<sup>3</sup>) y 12% de eosinofilos mayor de 300 células ( $230\pm 382$  cel/mm<sup>3</sup>), los cuales no fueron significativos cuando se compraron con los grupos de aislamiento de virus vs no virus como se muestra en la Tabla 5.



## DISCUSION

En este estudio pudimos reportar la frecuencia de virus de hasta un 36% en sujetos mayores de 18 años que acuden por una crisis asmática. Para nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que informa la frecuencia de virus respiratorios como causa de exacerbación del asma describiendo las características clínicas, síntomas, estudios de laboratorio y espirometría. La frecuencia de aislamiento de virus (36%) es similar a la reportada a nivel mundial la cual es del 10 al 78% ( la cual ha ido incrementando por el uso mas frecuente de la PCR en su aislamiento desde 10% en 1988 hasta 78% en 2011).<sup>19,25</sup> Es importante mencionar que las etiología de las crisis asmática es multifactorial principalmente asociados a comorbilidades, alergenicos, cambios estacionales y estrés que sabemos son circunstancias difíciles de separar, y forman parte de la susceptibilidad para desarrollar inflamación de la vía aérea. En nuestro estudio la prevalencia más alta fue para el rinovirus en un 15%, que se encuentra dentro de la reportada a nivel mundial que es el 15 al 28% en países desarrollados como Suecia, Francia, Grecia, Korea y Estados Unidos. Con respecto a los demás virus aislados Coronavirus se aislo en 6% ( en la literatura mundial (LM) es de 4-21%), Influenza 3% (LM 8-25%), Parainfluenza 2% (LM 0-18%), Sincitial Respiratorio 1% (LM 0-39%), Adenovirus 4% (LM1-3%). No se aislaron bacterias como Chlamydomphila Pneumoniae y Mycoplasma Pneumoniae. Es importante resaltar un aumento de la prevalencia de Coronavirus y Adenovirus en nuestra población.<sup>25</sup> La necesidad de valorar la severidad del asma por medio de su comportamiento

se debió al alto porcentaje de pacientes con tratamiento solo a base de broncodilatador de corta acción ( más del 95% de los pacientes incluidos), sin un tratamiento óptimo de control que son los esteroides inhalados, es por ello que los pacientes se clasificaron bajo la escala de descontrolados y parcialmente controlados.

En países en desarrollo como el nuestro el alto costo del tratamiento es la causa primordial de descontrol en nuestra población que se atiende en nuestro Instituto, bajo esta aclaración, se observó que los pacientes bajo comportamiento más grave como moderado a severo persistente se aislaba más frecuentemente el virus, el cual nos abre una hipótesis acerca de las circunstancias de carga viral, susceptibilidad genética o simplemente un hallazgo.<sup>26,27,28,29,30,31</sup> La mayoría de los pacientes se encontraban con sobrepeso en un 42%, 21% en obesidad grado I, el cual se sabe es un factor contribuyente a desarrollo de crisis.<sup>28</sup> Intencionadamente se interrogó en forma estandarizada la búsqueda de síntomas asociados a virus, como tos seca, disfonía y odinofagia, sin embargo, estos no se encontraron como los más frecuentes. En cambio los síntomas iniciales siguieron siendo la triada clásica del asma, tomando en cuenta que los pacientes asmáticos presentan más tos que sibilancias, ya que solo el 14% de los pacientes presentaron sibilancias. Es importante hacer mención que más del 65% de los pacientes que acudieron a urgencias habían ingerido previamente alguna clase de antibiótico la cual no habla de la idiosincrasia de los pacientes y médicos que no conocen los medicamentos propios de la enfermedad en el primer nivel de atención. En las escalas de disnea se presentó un BORG de 6 en promedio ya que los pacientes poco conocen la

escala numérica, pero la mayoría coincide que presentan un alto grado de disnea perceptible, igual a mMRC de 2 a 3, como causa de disnea.<sup>25</sup> Es claro mencionar que la comorbilidades juegan un papel importante en el paciente asmático actualmente, casi el 50% de los pacientes tenían síntomas de rinitis alérgica, la cual sabemos es subdiagnosticada, un porcentaje menor de pacientes con reflujo 36% de infecciones de vías aéreas superiores que es similar a lo reportado en la literatura.<sup>26</sup> En cuanto a las escala de síntomas se presentaron en mayor porcentaje tos y disnea similar a lo reportado. Al comparar la escala de síntomas, no hubo diferencias significativas, solo la presencia de odinofagia en los pacientes donde no se aisló virus. Cabe mencionar que existen pocos trabajos en población de adultos, la mayoría de los porcentajes de presencia de síntomas se ha descrito más en la población pediátrica encontrando 82% de rinorrea ( LM 90%), 42% de mialgias y artralgias (80%), 37% de expectoración ( 85%), 12% de fiebre ( 90%) un dato muy relevante en los pacientes asmáticos con infecciones virales y 3% de alteraciones gastrointestinales, estos últimos más prevalente en la población asiática (10%). En cuanto a los exámenes de laboratorio se describe un alto porcentaje de neutrofilia (72%) linfocitosis (50%) y Eosinofilia en 15% de los pacientes, lo cual no es similar a lo reportado en la literatura mundial, los cuales al compararlo entre los grupos no fue significativo.<sup>35</sup> Al comparar los grupos de virus y no virus aislado solo la edad, es decir más jóvenes es a quienes se les aisló más frecuente el virus, lo cual nos indica un probable asociación con la respuesta inflamatoria per se.

## **CONCLUSION:**

La crisis asmática grave se asocia a mayor aislamiento de virus en pacientes más jóvenes y bajo comportamiento moderado a severo persistente. Parece indicar que los parámetros clínicos de obstrucción, días de estancia, pruebas de laboratorio, estado de oxigenación y escalas de disnea poco tienen que ver en la evolución de la enfermedad con respecto al aislamiento del virus respiratorio causante de la crisis asmática grave.

## 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. American Thoracic Society: *An Official Statement Work Exacerbated Asthma* 2011.
6. GINA Report: *Global Strategy for Asthma. Management and prevention* 2005-2011.
7. British Thoracic Society: *British Guideline for Management of Asthma; A National clinical Guideline: May 2008 and revised January 2012.*
8. Kondo and Kiyoko: The effects of influenza virus infection on FEV1 in asthmatic children: The time-course study: *CHEST*:1991:100:1235-1238.

9. Sokhandan et al: The contribution of respiratory viruses to severe exacerbations of asthma in adults: *CHEST* 1995; 107: 1570–1574.
10. Stokes Peebles et al: Respiratory viruses and asthma: *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2000;6:10-14.
11. Jackson et al: The role of viruses in acute exacerbations of asthma: *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1178-1187.
12. Mexico Ministry of Health and United States National Institute of allergy and infectious Diseases: *Substudy to ILI002: Severity Symptom grading scale for influenza infection and influenza-like illness*: January 3, 2011.
13. Chen Wu et al: Predictors of symptoms are different from predictors of severe exacerbations from asthma in children: *CHEST* 2011; 140(2):100–107.
14. Atmar RL et al: Respiratory tract viral infections in innercity asthmatic adults. *Arch Intern Med* 1998;158:2453-2459.
15. Yet et al: The effects of influenza virus infection on FEV1 in asthmatic children: *CHEST* 1991;100:1235:1238
16. Sykes et al: Etiology of asthma exacerbations: *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:68S.
17. Murray Clare et al: Allergens, Viruses and Asthma Exacerbations: *Proc Am Thorac Soc*; Vol 1, pp 99-104, 2004.
18. Nicholson KG: Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults; *BMJ* 1993;307;:982-986
19. Millan y colaboradores: Microorganismos patógenos asociados causantes de exacerbación de asma en adultos: *Tesis de posgrado para la obtención*

*de la Especialidad en Neumología Adultos: Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias (INER) Agosto 2010.*

20. Ramirez y cols: Características Clínicas de la crisis de asma asociadas a sospecha de Influenza: *Congreso Sociedad mexicana de Neumología y Cirugía de Torax 2009.*
21. Sanchez y cols: Prevalencia de la infección por el virus de influenza AH1N1 en pacientes con crisis asmática: *Tesis de posgrado para la obtención de la Especialidad en Neumología Adultos: Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias (INER) Agosto 2010.*
22. Stankovic et al: Asthma Exacerbations and viruses: *Scientific Journal Of the Faculty of Medicine in Nis:2011:28:241-244*
23. Sears M et al: Epidemiology of asthma exacerbations: *Clin Immunol 2008; 122:662-8.*
24. Tan WC et al: Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near fatal asthma, acute exacerbations of asthma or chronic obstructive pulmonary disease: *Am J Med 2003;115:272-277.*
25. Papadopoulos NG et al: Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations-A GA2LENDARE systematic review; *Allergy 66(2011) 458-468 © 2010 John Wiley & Sons A/S.*
26. Bousquet Jean et al: Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma; *J Allergy Clin Immunol 2010;126:926-938.*

27. Guia ALERTA: America Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática: *ALAT y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR*:2008 pp1-49.
28. Rodrigo Gustavo J; Body Mass Index and Response to Emergency Department Treatment in Adults with Severe Asthma Exacerbations: A Prospective Study: *CHEST* 2007;132:1513-1519.
29. Kondo Shinga et al: The Effects of Influenza virus Infection on FEV1 in asthmatic Children: The time-Course Study: *CHEST* 1991;100:1235-1238.
30. Colleti Cavalcante Tatiana de Medeiros et al: The use of Borg's modified scale in asthma crises: *Acta Paul Enferm* 2008(3):466-473.
31. Kusel Merci MH et al: Early-life Respiratory viral infections, atopic sensitization and risk of subsequent development of persistent asthma: *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105-1110.
32. Reijans Martin et al: RespiFinder; A New Multiparameter Test to Differentially identify fifteen respiratory viruses: *Journal Of Clinical Microbiology*, April 2008, p 1232-1240.
33. Leung Ting Fan et al: Multiplex Molecular Detection of Respiratory Pathogens in asthma exacerbation: *CHEST* 2010; 137(2);348-354
34. Komija N et al: Clinical Features of cases of Influenza A in Osaka Prefecture 2009: *Eurosurveillance* vol 14, Issue 19 July 2009.
35. Belda Jose et al: Mild exacerbations and Eosinophilic Inflammation in patients with stable, well controlled Asthma after a 1 year of follow up: *CHEST* 2001;119:1011-1017.



## ANEXOS

Tabla 1 Células Inflamatorias Implicadas en el Asma
<b>Linfocitos T (LT):</b> 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.
<b>Mastocitos:</b> Están aumentados, tanto en el epitelio como infiltrando el músculo liso de la pared, lo que se relaciona con el desarrollo de hiperrespuesta bronquial <sup>17</sup> . Su activación da lugar a liberación de mediadores con efecto broncoconstrictor y proinflamatorio. Producen citocinas que mantienen y promueven la inflamación
<b>Eosinófilos:</b> 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 <sup>18</sup> .
<b>Neutrófilos:</b> 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
<b>Células dendríticas:</b> son presentadoras de antígeno que interactúan con células reguladoras de los ganglios linfáticos y estimulan la producción de linfocitos Th2.
<b>Macrófagos:</b> 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
<b>Epitelio bronquial:</b> 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 <sup>21</sup> .
<b>Musculatura lisa bronquial:</b> contribuye a la obstrucción por su hipertrofia, contracción y producción de mediadores proinflamatorios similares a los de las células epiteliales.
<b>Células endoteliales:</b> 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
<b>Fibroblastos y miofibroblastos:</b> estimulados por mediadores inflamatorios y factores de crecimiento, están implicados en la remodelación de la vía aérea.
<b>Nervios colinérgicos de la vía aérea:</b> 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

Tabla 1.3 Algunas moléculas implicadas en el proceso inflamatorio del asma
<b>Quimiocinas:</b> expresadas por las células epiteliales, son importantes en el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea.
<b>Cisteinileucotrienos:</b> potentes broncoconstrictores liberados por mastocitos y eosinófilos.
<b>Citocinas:</b> 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**

- Infección viral respiratoria
- Tabaco
- Frío y humedad
- Alérgenos
- Contaminantes atmosféricos

**Indirectos**

- Ejercicio físico
- Alérgenos y aditivos alimentarios)
- Embarazo
- Tormentas e inversión térmica
- Fármacos
- Menstruación
- Reflujo gastroesofágico

**Tabla 1.6 Mecanismos de hiperrespuesta bronquial**

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.

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.

Engrosamiento de la pared de la vía aérea. Amplifica el estrechamiento debido a la contracción del músculo liso bronquial por razones geométricas

Nervios sensoriales sensibilizados. Por la inflamación pueden llevar a una broncoconstricción exagerada en respuesta a los estímulos sensoriales

<b>Tabla 1.7 Clasificación de la crisis asmática ( BTS REVISED 2012 )</b>	
<b>Clasificación</b>	<b>Características</b>
<b>Asma casi fatal</b>	Retención de CO <sub>2</sub> , acidosis metabólica , necesidad de apoyo mecánico ventilatorio no invasivo o invasivo
<b>Asma que pone en peligro la vida</b>	La presencia de uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>-PEF o VEF1 &lt;33% del predicho - bradicardia</li> <li>-PO<sub>2</sub> &lt;92% - hipotension</li> <li>-PaO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg -confusion</li> <li>-Silencio respiratorio -coma</li> <li>-Cianosis</li> </ul>
<b>Crisis asmática grave</b>	<b>Uno de los siguientes:</b> <b>PEF o VEF1 33-55% del predicho</b> <b>Frecuencia respiratoria &gt;25</b> <b>Frecuencia cardiaca &gt;110 x´</b> <b>Uso de musculatura accesoria</b>
<b>Crisis moderada</b>	Incremento de los síntomas PEF o VEF1 >50-70% del predicho Ausencia de signos de crisis grave
<b>Crisis leve</b>	PEF o VEF1 >70 Incremento de los síntomas Variabilidad diurna mayor de 40%

Tabla 1.8 Clasificación de Crisis Asmática según Guías ALERTA SEPAR 2010.

<b>MEDIDA</b>	<b>CRISIS LEVE</b>	<b>CRISIS MODERADA</b>	<b>CRISIS GRAVE</b>
<b>DISNEA</b>	LEVE	MODERADA	MUY INTENSA
<b>HABLA</b>	PARRAFOS	FRASES	PALABRAS
<b>FRECUENCIA RESPIRATORIA</b>	AUMENTADA	20-30	MAYOR DE 30
<b>FRECUENCIA CARDIACA</b>	MENOR A 100	100-120	MAYOR DE 120
<b>TIRAJE</b>	AUSENTE	PRESENTE	MOVIMIENTO PARADOJICO
<b>SIBILANCIAS</b>	PRESENTES	PRESENTES	SILENCIO
<b>CONCIENCIA</b>	NORMAL	NORMAL	DISMINUIDA
<b>PULSO PARADOJICO</b>	AUSENTE	10-25	AUSENTE
<b>FEV1(%)</b>	MAYOR A 70%	70-50%	MENOR A 50%
<b>SAO2 (%)</b>	MAYOR A 95%	MENOR DE 95%	MENOR DE 90%
<b>PaO2 (mmHg)</b>	NORMAL	80-60	MENOR DE 60
<b>PaCO2 (mmHg)</b>	MENOR DE 40	MAYOR DE 40	MAYOR DE 40

TABLA 2.- Descripción general de los casos incluidos (n=100)

<b>Variable</b>	<b>n=100 (%)</b>
<b><u>Edad</u></b>	38±14 años
<b><u>Sexo</u></b>	
<b>Mujeres</b>	66 (66)
<b>Hombres</b>	34 (34)
<b><u>Ocupación</u></b>	
<b>Empleado</b>	43 (43)
<b>Ama de casa</b>	38 (38)
<b>Profesional</b>	9 (9)
<b>Estudiante</b>	7 (7)
<b>Desempleado</b>	3 (3)
<b><u>Grado de Severidad del Asma</u></b>	
<b>Intermitente</b>	63 (63)
<b>Leve Persistente</b>	12 (12)
<b>Moderada Persistente</b>	15 (15)
<b>Severa Persistente</b>	10 (10)
<b><u>Control</u></b>	
<b>Descontrolados</b>	95 (95)
<b>Parcialmente controlados</b>	5 (5)
<b>Controlados</b>	0 (0)
<b><u>Última exacerbación</u></b>	11±19 meses
<b><u>Índice de Masa Corporal (Kg/m<sup>2</sup>)</u></b>	
<b>Bajo peso</b>	0 (0)
<b>Normal</b>	29 (29)
<b>Sobrepeso</b>	42 (42)

<b>Obesidad grado I</b>	21 (21)
<b>Obesidad grado II</b>	7 (7)
<b>Obesidad grado III</b>	1 (1)
<b><u>Síntoma Inicial</u></b>	
<b>Tos (%)</b>	49 (49)
<b>Disnea (%)</b>	37 (37)
<b>Sibilancias (%)</b>	14 (14)
<b><u>Duración de síntomas</u></b>	
<b>Menor de 7 días</b>	50 (50)
<b>Mayor de 7 días</b>	50 (50)
<b><u>Escalas de Disnea</u></b>	
<b>BORG</b>	
<b>Menor de 7</b>	38 (38)
<b>Mayor de 7</b>	62 (62)
<b>mMRC</b>	
<b>Menor de 4</b>	88 (88)
<b>Mayor de 4</b>	12 (12)
<b><u>Espirometría</u></b>	
<b>Relación FEV1/FVC</b>	55.7±14
<b>FEV1 (%)</b>	42±14
<b>Mayor de 50 (%)</b>	36 (36)
<b>Menor de 50 (%)</b>	64 (64)
<b><u>Estado de Oxigenación</u></b>	
<b>Oximetría de pulso (SaO2)</b>	88±2
<b>pO2 (mmHg)</b>	57.8±9

TABLA 3.- Distribución de los diferentes virus por porcentaje de aislamiento y su presencia en los diferentes meses del año.

<b>Aislamiento de Virus</b>	<b>n=100 (%)</b>	<b>Meses del año</b>
<b>No Aislamiento de Virus</b>	64 (64)	
<b>Si Aislamiento de Virus</b>	36 (36)	
<b>Rinovirus</b>	15 (41.6)	Febrero-Junio-Diciembre
<b>Coronavirus</b>	6 (16.7)	Agosto y Diciembre
<b>Adenovirus</b>	4 (11.1)	Enero y Junio
<b>Virus Sincitial Respiratorio (VSR)</b>	3 (8.3)	Enero-Febrero
<b>Influenza AH3N2</b>	2 (5.5)	Enero-Febrero
<b>Parainfluenza</b>	2 (5.5)	Enero y Diciembre
<b>Influenza AH1N1</b>	1 (2.7)	Enero-Febrero
<b>VSR Y Rinovirus</b>	1 (2.7)	Febrero y Diciembre
<b>Coronavirus-Rinovirus</b>	1 (2.7)	Noviembre-Diciembre
<b>Influenza B</b>	1 (2.7)	Enero-Febrero

TABLA 4.- Comparación de los casos incluidos entre aislamiento de virus y no virus.

<b>Variable</b>	<b>Virus Aislado</b>	<b>Virus No Aislado</b>	<b>p</b>
	<b>n=36 (%)</b>	<b>n=64 (%)</b>	
<b><u>Edad</u></b>	36±14	43±17	<u>0.014</u>
<b><u>Sexo</u></b>			0.44
<b>Femenino</b>	23 (38.2)	43 (61.8)	
<b>Masculino</b>	13 (34.8)	21 (65.2)	
<b><u>IMC Kg/m<sup>2</sup></u></b>			0.16
<b>Menos de 27 Kg/m<sup>2</sup></b>	13 (29.5)	31 (70.5)	
<b>Más de 27 Kg/m<sup>2</sup></b>	23 (41.1)	33 (58.9)	
<b><u>Síntoma Inicial</u></b>			
<b>Tos (%)</b>	15 (30.6)	34 (69.4)	0.28
<b>Disnea (%)</b>	17 (45.9)	20 (54.1)	0.28
<b>Sibilancias (%)</b>	4 (28.5)	10 (71.4)	0.64
<b><u>Duración de Síntomas</u></b>			
<b>Menos de 7 días</b>	18 (50)	32 (50)	0.82
<b>Más de 7 días</b>	18 (50)	32 (50)	0.54
<b><u>Escalas de Disnea</u></b>			
<b>BORG</b>			
<b>Menos de 4</b>	13 (34.2)	25 (65.8)	0.47
<b>Mayor de 4</b>	23 (37.1)	39 (62.9)	0.41
<b>mMRC</b>			
<b>Menos de 7</b>	33 (37.9)	54 (62)	0.21
<b>Mayor de 7</b>	3 (23)	10 (76.9)	0.31
<b><u>Espirometría</u></b>			
<b><u>FEV1 (%)</u></b>			
<b>Mayor de 50 (%)</b>	12 (33.3)	24 (66.7)	0.58



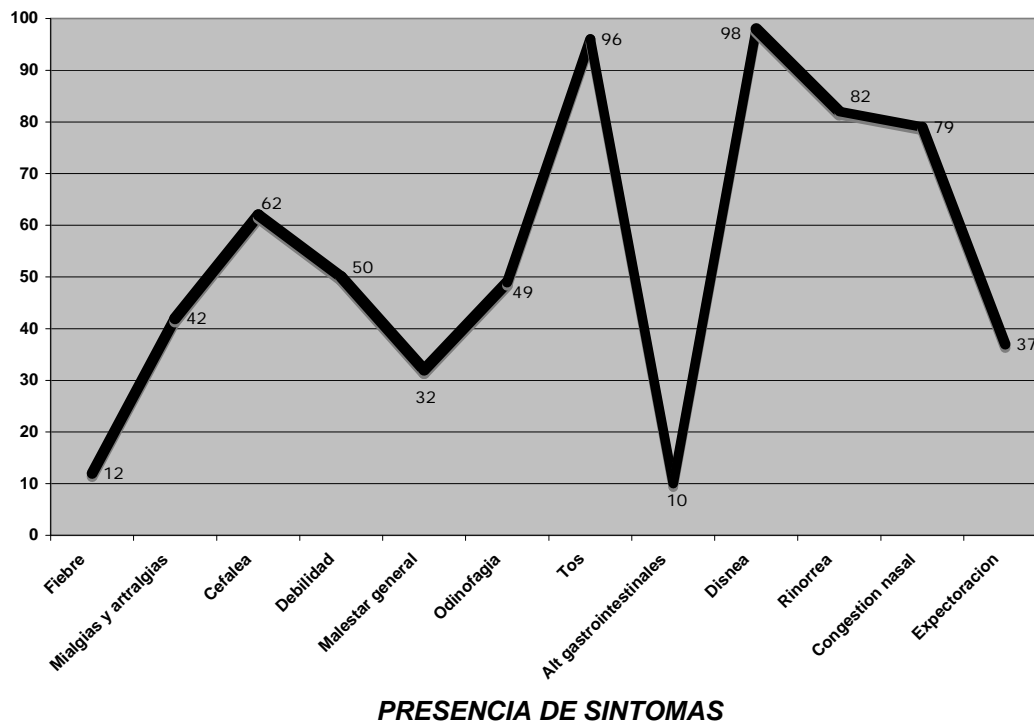
<b>Menor de 50 (%)</b>	24 (37.5)	40 (62.5)	0.42
<b><u>Estado de oxigenación</u></b>			
<b>pO2 (mmHg )</b>			
<b>menor de 60 mmHg</b>	16 (41)	23 (59)	0.26

TABLA 5.- Comparación por escala de síntomas, estudios de laboratorio y severidad del asma entre los grupos de aislamiento de virus y no virus.

<b>Variable</b>	<b>Virus Aislado</b>	<b>Virus No Aislado</b>	<b>p</b>
	<b>n= 36 (%)</b>	<b>n= 64 (%)</b>	
<b><u>Clasificación por grado de Severidad-comportamiento (%)</u></b>			
<b>Intermitente</b>	17 (27)	46 (73)	0.22
<b>Leve Persistente</b>	2 (16.7)	10 (83.3)	0.23
<b>Moderada Persistente</b>	11 (73.3)	4 (26.7)	<u>0.001</u>
<b>Severa Persistente</b>	6 ( 60)	4 (40)	<u>0.001</u>
<b><u>Escala de Síntomas (%)</u></b>			
<b>Fiebre</b>	5 (41.7)	7 (58.3)	0.445
<b>Mialgias y Artralgias</b>	17 (40.5)	25 (59.5)	0.280
<b>Cefalea</b>	25 (40.3)	37 (59.7)	0.175
<b>Debilidad</b>	20 (40)	30 (60)	0.266
<b>Malestar General</b>	13 (40.6)	19 (59.4)	0.329
<b>Odinofagia</b>	13 (26.5)	36 (73.5)	<u>0.042</u>
<b>Tos</b>	34 (35.4)	62 (64.6)	0.455
<b>Alteraciones gastrointestinales</b>	3 (30)	7 (70)	0.884
<b>Disnea</b>	35 (35.7)	63 (64.3)	0.593
<b>Rinorrea</b>	31 (37.8)	51 (62.2)	0.302

<b>Congestión Nasal</b>	28 (35.4)	51 (64.6)	0.507
<b>Expectoración</b>	14 (37.8)	23 (62.2)	0.467
<b><u>Estudios de laboratorio</u></b>			
<b>Neutrofilos (cel/mm<sup>3</sup>)</b>			
<b>Mayor de 6500 cel/mm<sup>3</sup></b>	26 (72.2)	48 (75)	0.32
<b>Linfocitos (cel/mm<sup>3</sup>)</b>			
<b>Mayor de 1500 cel/mm<sup>3</sup></b>	16 (44)	32 (50)	0.37
<b>Eosinofilos (cel/mm<sup>3</sup>)</b>			
<b>Mayor de 300 cel/mm<sup>3</sup></b>	3 (8.3)	9 (14)	0.30

FIGURA 1.- Descripción por escala de síntomas de los casos incluidos (n=100)



## CUESTIONARIO CRISIS ASMÁTICA GRAVE ASOCIADA A INFECCIÓN VIRAL

NOMBRE \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_ EXP \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_ TEL \_\_\_\_\_

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE ASMA \_\_\_\_ AÑO \_\_\_\_ MESES. ÚLTIMA EXACERBACIÓN \_\_\_\_ MESES ANTES DE ASMA \_\_\_\_.  
CLASIFICACIÓN DE ASMA \_\_\_\_\_ TABAQUISMO \_\_\_\_ IT \_\_\_\_

HL \_\_\_\_ IE \_\_\_\_ HR-AÑO. PESO \_\_\_\_ KG. TALLA \_\_\_\_ M IMC \_\_\_\_ OCUPACIÓN \_\_\_\_\_

SÍNTOMA INICIAL: DIFICULTAD PARA RESPIRAR \_\_\_\_ SILBIDOS \_\_\_\_ TOS \_\_\_\_

DESENCADENANTE: \_\_\_\_ POLVO \_\_\_\_ CAMBIO TEMP \_\_\_\_ INESPECÍFICO

TEMPERATURA DE INGRESO \_\_\_\_ PRESENCIA DE FIEBRE 72 HRS PREVIAS \_\_\_\_

INICIO DE SÍNTOMAS \_\_\_\_ DÍAS. DURACIÓN DE SÍNTOMAS \_\_\_\_ DÍAS \_\_\_\_ HORAS

ESPIROMETRÍA DE INGRESO: REL \_\_\_\_ FEV1 \_\_\_\_ FVC \_\_\_\_

GA DE ING: pH \_\_\_\_ pCO2 \_\_\_\_ pO2 \_\_\_\_ sat \_\_\_\_ HCO3 \_\_\_\_ EB \_\_\_\_ IO \_\_\_\_

SÍNTOMA	PRESENCIA (si-no)	DURACIÓN (Días)
MIALGIAS Y ARTRALGIAS		
CEFALEA		
DEBILIDAD		
MALESTAR GENERAL		
CALOSFRÍO		
ODINOFAGIA		
TOS		
SÍNTOMAS GI		
RINORREA		
DISNEA		
EXPECTORACIÓN		
CONGESTIÓN NASAL		

EXPECTORACIÓN \_\_\_\_ ML MMRC \_\_\_\_ ESCALA DE BORG \_\_\_\_

LABORATORIOS

LEUCOCITOS	LINFOCITOS	NEUTROFILOS	EOSINOFILOS (NUM Y % )	IgG	IgE

CULTIVOS \_\_\_\_\_

DIAS DE ESTANCIA \_\_\_\_\_ DIAGNOSTICO FINAL \_\_\_\_\_

ENFERMEDADES ASOCIADAS:

ERGE	NEUMONIA	IVAS	BRONQUIECTASIAS