



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

SEGUIMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DE
VÍAS AÉREAS SUPERIORES POR VIRUS RESPIRATORIOS
ACOMPAÑADOS DE SIBILANCIAS QUE ACUDEN AL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA. LUCÍA MARIANA MUÑOZ JUÁREZ DÍAZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. JAIME DEL RIO CHIVARDI



Ciudad de México, febrero 2018



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.

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico



Director de tesis:
Dr. Jaime del Río Chivardi
Médico Especialista y adscrito al servicio de
Inmunoalergia

Asesores:

Dra. Blanca del Río Navarro
Médico Especialista y Jefa de servicio de
Inmunoalergia

Dr. Víctor González Uribe
Médico Especialista

Dr. Juan José Sierra
Médico Especialista

Dr. Arturo Berber Eslava
Médico Especialista

Dedicatorias:

A mis padres, Susana y Jorge, eterno ejemplo de perseverancia y tenacidad, gracias por darme la vida y guiarla hasta el día de hoy.

A mi hermana Fabiola por su apoyo y compañía incondicional.

A mi tía Perita por sus cuidados y amor.

A la memoria de mis abuelos, los pilares de mi vida.

A mis amigos, por acompañarme siempre en todo momento, sobre todo a Pamela y Corina, por su amistad y hermandad toda mi vida.

A mi tutor Jaime del Río y a la doctora Blanca del Río por darme la oportunidad de este proyecto para mi desarrollo y formación, al igual que todos los asesores involucrados.

A todos los niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez, por hacerme amar la pediatría.

Índice:

Resumen.....	5
Introducción:	7
Marco teórico:	9
Antecedentes:	34
Planteamiento del problema:.....	38
Pregunta de investigación:	39
Justificación:	40
Objetivos (general y específico):	41
Hipótesis:	42
Métodos:	43
Consideraciones éticas:	45
Plan de análisis estadístico:	46
Variables:	47
Resultados:	50
Discusión:	58
Conclusión:	61
Cronograma:	63
Referencias bibliográficas:	64
Anexos:	66

RESUMEN

Antecedentes: Actualmente las infecciones agudas de vías aéreas superiores en niños son la primera causa de consulta pediátrica en nuestro país, es una infección común la cual en su mayoría es de etiología viral. Dentro de las manifestaciones clínicas en niños con este tipo de infecciones se encuentran varias entre ellas las sibilancias. Se ha demostrado que en la mayoría de infecciones de vías aéreas superiores que cursa con sibilancias o exacerbaciones asmáticas son de etiología es viral. Las infecciones pueden causar un daño directo en el epitelio respiratorio, causar una reacción inflamatoria secundaria y estimular una reacción inmunitaria y la hiperreactividad de las vías aéreas la cual persiste aún después de resuelta la infección durante un tiempo considerable. Para valoración posterior del desarrollo de asma en pacientes los cuales presentaron una infección viral de vías aéreas superiores se requiere de seguimiento de un grupo de pacientes de una base de datos para establecer si estas infecciones virales son las responsables de las exacerbaciones asmáticas y el desarrollo posterior de asma.

En estudios previos se ha visto la asociación entre presencia de sibilancias y exacerbaciones asmáticas, por lo cual es importante hacer la asociación entre la presencia de infecciones virales asociadas a un cuadro clínico con sibilancias y determinar si este es un factor de riesgo para el desarrollo de asma posteriormente.

Objetivos: Determinar si las infecciones de vías aéreas superiores por rinovirus, virus sincitial respiratorio (VSR) A y B, parainfluenza 1 a 4, influenza tipo A y B, adenovirus, metapneumovirus tipo A y B, bocavirus, enterovirus y coronavirus aumentan el riesgo de padecer asma en población pediátrica.

Material y método: Se realizó un estudio de cohorte, prospectivo, descriptivo con el seguimiento de pacientes ya valorados por el servicio de alergia e inmunología por medio de aplicación de cuestionario, registrando edad, género, síntomas respiratorios en el último año, diagnóstico de asma, enfermedades crónicas asociadas, factores de riesgo para asma, cuestionario ISAAC y Asma Control Test.

Resultados: De un total de 181 pacientes, 138 fueron excluidos ya que 35 no contaban con número telefónico en el expediente clínico y 103 no fueron localizados por diversas causas. Se obtuvo una muestra total del estudio de 43 pacientes de los cuales 26 fueron

del sexo femenino y 17 del sexo masculino. Previo a la aplicación de cuestionario 14.9% tenía diagnóstico de asma y 74.5% sin diagnóstico de asma. Se obtuvo la presencia de 10 virus respiratorios donde se observa mayor frecuencia de la presencia de rinovirus con un 27%, seguido por el VSR el cual tuvo una frecuencia de 18%. Se obtuvo la incidencia de 5 casos nuevos de asma y se asoció con el resultado de panel viral tomado previamente donde se reporta que el rinovirus se encontró presente en el 41.6% de los pacientes con diagnóstico reciente de asma, seguido de VSR-A, Metapneumovirus e Influenza C. Se observó un incremento del 171% del total de pacientes con pacientes con diagnóstico de asma.

Conclusiones: De nuestro estudio podemos concluir que como ya se ha descrito antes, el agente viral causal más frecuentemente encontrado en las exacerbaciones asmáticas, presencia de sibilancias y con mayor incidencia en el diagnóstico de asma fue rinovirus, aunque no se pudo establecer que fuera la causa directa del desarrollo de asma, tiene gran asociación como factor de riesgo. No fue posible determinar si la infección por rinovirus fue la causa directa del desarrollo de asma en nuestros pacientes ya que la muestra no fue suficiente y no ser el único factor de riesgo asociado para desarrollo de asma, pero sí se tiene relación por lo comentado anteriormente. Podemos concluir que la combinación de infecciones virales en especial por rinovirus, exposición a alérgenos y antecedente de atopia familiar pueden ser factores sinergistas para el desarrollo de asma. Se debe continuar el estudio de los desencadenantes de esta patología ya que es importante realizar una prevención primaria por ser una enfermedad de impacto mundial y así disminución de exacerbaciones y costos.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones agudas de vías aéreas superiores son la primera causa de enfermedad en México. Se presenta en todos los grupos etarios; sin embargo, hasta dos tercios de la población en general ocurren principalmente en pacientes pediátricos y de estos aproximadamente un tercio ocurren en niños menores de 6 años de edad.

La etiología en el grupo pediátrico es de etiología 99.5% viral en nuestro país, el resto etiología reportada de origen bacteriano. ⁽¹⁾

La presencia de sibilancias en los pacientes pediátricos es un problema de carácter común para el pediatra, aproximadamente del 25 al 30% de todos los pacientes pediátricos presentarán al menos un episodio de sibilancias y por lo menos la mitad de ellos las tendrá antes de los 6 años de edad. Las causas más comunes de presencia de sibilancias incluyen asma, alergias, infecciones, complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y apnea obstructiva del sueño; causas menos frecuentes incluyen aspiración de cuerpo extraño, fibrosis quística y otras anomalías congénitas. ⁽²⁾

El asma es actualmente un problema de salud mundial el cual afecta a todos los grupos etarios, además de ser una de las enfermedades crónicas más frecuentes como causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Es un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas con síntomas como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, los cuales pueden variar con respecto a la intensidad y tiempo de presentación, con limitación para la espiración. El diagnóstico del asma se debe basar en la historia clínica de cada paciente, el patrón y presentación de sintomatología y la evidencia de la limitación del flujo de aire en la espiración documentado con mejoría ante el uso de un broncodilatador. Esta enfermedad por lo general se asocia con una vía aérea inflamada e hiperreactora aunque no necesariamente estas características son suficientes para hacer el diagnóstico.

Las exacerbaciones asmáticas continúan siendo una causa significativa de morbilidad en niños las cuales pueden llevar a una falla pulmonar rápida. Las infecciones virales son la causa más común de bronquiolitis y se asocian con el desarrollo posterior de eventos de sibilancias.

Diferentes estudios epidemiológicos han detectado infecciones virales asociadas en más del 80% de las exacerbaciones asmáticas en niños y hasta en un 50% en exacerbaciones en adultos. Se han determinado diferentes agentes virales causales como el rinovirus, virus sincitial respiratorio, parainfluenza 1 a 4, influenza tipo A y B, adenovirus, metapneumovirus tipo A y B, bocavirus, enterovirus y coronavirus, así como se ha demostrado que las exacerbaciones asmáticas siguen una estacionalidad. ⁽³⁾

MARCO TEÓRICO

SIBILANCIAS

Las sibilancias ocurren cuando hay una fase de espiración prolongada y el paso rápido y forzado del aire por las vías aéreas que tienen menor calibre producido por la estrechez de su diámetro secundario a broncoespasmo, edema, obstrucción por secreciones o por compresión intrínseca o extrínseca con menor frecuencia. Las vías aéreas de los niños tienen diferentes características que la de los adultos por lo que las sibilancias ocurren con mayor frecuencia. Los bronquios en los niños son de menor tamaño, con mayor resistencia al paso del flujo de aire por consecuencia el calibre es directamente proporcional a la resistencia del flujo de aire. El tejido respiratorio en niños es menos elástico y con menos vías aéreas colaterales resultando las obstrucciones con mayor facilidad. Hay mayor amplitud en la caja torácica además que el diafragma está insertado de forma horizontal y no oblicua, todos estos factores incrementan la frecuencia de sibilancias y distres respiratorio en niños. Dentro de las causas más comunes de sibilancias en niños se encuentran las alérgicas, el asma, las causas infecciosas como bronquiolitis, bronquitis, neumonía e infecciones de vías aéreas superiores así como complicaciones por enfermedad por reflujo gastroesofágico. Como causas menos comunes se encuentra la broncodisplasia pulmonar y aspiración de cuerpo extraño y por último como causas raras tenemos la bronquiolitis obliterante, anomalías vasculares congénitas, cardiopatías, fibrosis quística, inmunodeficiencias, masas mediastinales, disfunción de las cuerdas vocales, malformaciones traqueobronquiales y tumores.

Para conocer la etiología de las sibilancias en los pacientes, es de suma importancia establecer un interrogatorio y exploración física adecuados. Son importantes los antecedentes familiares de infecciones de vías aéreas recientes en familiares cercanos o cuidadores primarios, así como historia de asma, alergias o atopias. Otra característica que nos permite determinar la etiología de las sibilancias es la edad de inicio, nos ayuda a establecer entre causas congénitas y adquiridas, así como el patrón de sibilancias. Sibilancias episódicas estacionales o asociadas a exposiciones ambientales son por lo general causadas por asma. Sibilancias persistentes desde el nacimiento es por lo

general el resultado de defectos anatómicos congénitos. Dentro de las causas infecciosas tanto infecciones de vías aéreas superiores como las inferiores pueden causar sibilancias en los niños y las infecciones de etiología viral son las más frecuentes. Dentro de la anamnesis también se debe tomar en cuenta si las sibilancias ocurren después de la alimentación ya que es frecuente que en niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico así como fístulas traqueoesofágicas se hagan evidentes. Hay que tomar en cuenta si las sibilancias son de inicio súbito ya que la aspiración de cuerpo extraño se presenta muy frecuentemente en niños, con mayor incidencia en niños entre 8 meses y 4 años de edad. Una obstrucción de la vía aérea superior se caracteriza por causar tos, salivación, atragantamiento y sibilancias sin embargo cuando el cuerpo extraño se encuentra en el área subglótica los síntomas no son tan evidentes. Los objetos en el espacio laringotraqueal pueden ser diagnosticados hasta 24 horas después de su ingesta ya no causan sintomatología aguda, el diagnóstico se realiza por infecciones recurrentes no resueltas o bien atelectasias obstructivas. Las apneas obstructivas del sueño deben ser sospechadas en niños cuyas sibilancias o tos los despierten en la noche y sean asociados a ronquido. Las apneas del sueño en niños por lo general se asocian a malformaciones craneofaciales aunque en niños de mayor edad lo más frecuente es hipertrofia amigdalina. Múltiples enfermedades de vías aéreas en el primer año de vida sin causa aparente pueden sugerir diferentes etiologías como fibrosis quística o inmunodeficiencias. Actualmente con el uso del tamiz neonatal es fácil la detección de esta enfermedad al nacimiento. Rinitis persistente desde el nacimiento nos puede sugerir una discinesia ciliar primaria. Aunque no es frecuente la presencia de sibilancias si no estridor, otra de las causas puede ser laringomalacia. Se puede sospechar de anomalías o malformaciones de grandes vasos cuando las sibilancias se presentan con cambios de posición.

Al examen físico, en niños con sibilancias audibles a la distancia sin necesidad de usar estetoscopio y que no se asocia a dificultad respiratoria por lo general se sospecha de lesión o malformación congénita de la vía aérea. Los niños pueden ser examinados en los brazos de los padres para evitar llanto y por lo consiguiente imposibilidad para la exploración correcta del paciente. Los estudios de imagen como por ejemplo radiografía de tórax están indicados en niños que presentan sibilancias las cuales no pueden ser

atribuidas a ninguna causa aparente y las cuales no responden a broncodilatadores. Una radiografía simple de tórax puede identificar anomalías congénitas en los pulmones, enfermedades pulmonares del parénquima, anormalidades cardíacas y presencia de cuerpos extraños. Si la radiografía es normal y el niño continúa con Se deben tomar radiografías durante la fase de inspiración y espiración para compararlas posteriormente en búsqueda de objetos radiolúcidos para

En un niño con sospecha de asma, se sugiere realizar pruebas de función pulmonar dependiendo de la edad.

Para el tratamiento se necesita la identificación de pacientes los cuales necesitan alguna intervención debido a la severidad de las sibilancias. Inicialmente se debe clasificar la severidad de las sibilancias, independientemente de la patología de base o de la etiología de las sibilancias. Se deben efectuar 2 preguntas fundamentales en el tratamiento de niños con sibilancias; la primera es si está hecho el diagnóstico de asma o únicamente ha presentado episodios aislados de sibilancias. La decisión del tratamiento con episodio agudo de sibilancias no suele ser difícil siguiendo un tratamiento escalonado basado en broncodilatadores, exógeno suplementario si es necesario e incluso glucocorticoides sistémicos. ⁽⁴⁾

VIRUS

Mecanismos de patogenia vírica

Las infecciones por virus producen enfermedades después de atravesar barreras protectoras y después de evadir el control inmunitario del organismo o desencadenar una respuesta inmunitaria exagerada. El resultado de cada infección depende del tipo de virus así como de la respuesta inmunitaria que desencadene. El tejido diana de cada virus determina la naturaleza de la enfermedad así como la sintomatología que desencadenará posteriormente. Existen factores víricos y del organismo que determinarán la gravedad de la enfermedad sí como la cepa del virus, el tamaño del inóculo y finalmente el estado nutricional e inmunitario del huésped. Cierta enfermedad puede estar provocada por diversos virus los cuales comparten un tropismo tisular común y así como por otra parte un mismo virus puede provocar diversas enfermedades.

Muchos virus codifican diferentes factores de virulencia que potencian la eficacia de la multiplicación vírica, la transmisión y capacidad del virus para escapar de las defensas del organismo anfitrión. La enfermedad causada por virus evoluciona por etapas bien definidas las cuales consisten en adquisición que es la entrada del organismo al huésped, inicio de la infección en el foco primario, periodo de incubación el cual da lugar a cuando el virus se amplifica y puede diseminarse a una localización secundaria, replicación en el tejido diana la cual causa los signos y síntomas característicos de cada enfermedad, respuestas inmunitarias que limitan y participan en la enfermedad, reproducción vírica y finalmente resolución o en su defecto una infección persistente o enfermedad crónica.

En la infección del tejido diana, el virus penetra en el organismo a través de interrupciones de la barrera de la piel o membranas de las mucosas epiteliales que revisten. Cuando el virus ha atravesado la barrera, el virus se replica en aquellas células que expresan los receptores víricos y contienen la estructura biosintética adecuada. Existen muchos virus los cuales inician la infección en la mucosa oral o en las vías aéreas respiratorias superiores. En el periodo de multiplicación vírica en el foco primario se puede presentar sintomatología. La circulación sanguínea y linfática son los principales medios de diseminación vírica en el organismo. La presencia de un virus en la sangre se denomina viremia, y el virus puede estar libre en el plasma o bien estar unido a alguna célula (linfocitos o macrófagos). La multiplicación del virus en los macrófagos, el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos o hígado, puede hacer que la infección se amplíe y ocasionar una viremia secundaria.

Citopatogenia

Son tres los posibles caminos en una infección viral; fracaso en la infección, muerte celular o infección lítica e infección sin destrucción celular o persistente.

Una infección lítica se produce cuando la replicación del virus produce la muerte celular o destrucción de la célula diana. Algunos virus impiden el crecimiento y la reparación celular al inhibir la síntesis de las macromoléculas celulares o sintetizar enzimas de degradación y proteínas tóxicas. La replicación del virus en la célula puede destruir la estructura y su función o puede dañar los lisosomas para provocar un proceso de

autólisis. La expresión de los antígenos víricos en la superficie celular y la alteración del citoesqueleto puede modificar las interacciones intercelulares y el aspecto celular, transformándolas en el objetivo de la citólisis inmunitaria la cual puede inducir posteriormente a la apoptosis de la célula infectada. La apoptosis en ocasiones puede facilitar la liberación del virus desde la célula aunque por otro lado limita la reproducción vírica. Por otra parte la célula puede limitar la producción de virus mediante el factor de iniciación de la elongación 2 alfa, con el propósito de evitar el ensamblaje de ribosomas al ARNm, lo que interrumpe la síntesis proteica y este mecanismo protector puede desencadenarse como consecuencia de la cantidad tan elevada de síntesis proteica necesaria para la producción vírica o puede ser secundaria a una respuesta al interferón alfa, o beta y un intermediario replicativo de ARN. Ciertas infecciones víricas producen cambios característicos en el aspecto y en ciertas propiedades de las células diana, como anomalías cromosómicas y degradaciones. Además pueden aparecer estructuras nuevas denominadas cuerpos de inclusión visibles mediante la tinción histológica.

Infecciones no líticas

Llamadas a las infecciones persistentes, se da en cualquier célula infectada que no muera como consecuencia de la actividad del virus. Una infección latente puede ser consecuencia de la acción de un virus de ADN que esté infectando una célula que carece de la morfología necesaria para transcribir todos los genes víricos y que los factores de transcripción específicos por este virus sólo se expresen en algunos tejidos específicos.

Enfermedad vírica

La expresión de la enfermedad vírica va a depender de los siguientes factores; la naturaleza del contagio, el estado inmunitario, la edad y el estado general de salud del paciente, la dosis vírica y la genética del virus así como del organismo anfitrión. A pesar de estos factores, una vez que el paciente se ha contagiado es probable que lo que determine el curso de la enfermedad sea el estado inmunitario y la competencia inmunológica del paciente. Durante el periodo de incubación el virus se multiplica, pero aún sin alcanzar el tejido diana o dar lugar a un estado patológico. Durante el pródromo de la enfermedad, pueden aparecer síntomas inespecíficos, los cuales preceden a los

síntomas característicos de la enfermedad. La gente esta expuesta a infecciones virales todos los días sin embargo determinadas situaciones, profesiones y condiciones de vida aumentan la probabilidad de que un individuo entre en contacto con ciertos virus.

Transmisión de los virus

Los virus se transmiten por contacto directo por transmisión respiratoria, feco-oral, contacto con fómites, saliva o en lesiones, zoonosis, transmisión sanguínea, sexual, materno-fetal y genética. Los virus que se multiplican en el aparato respiratorio se difunden a través de las gotas de flush o aerosolizadas.

La presencia o ausencia de una envoltura en el virus es el principal determinante estructural del modo de transmisión vírica. Los virus no encapsulados resisten efectos de detergentes, niveles extremos de pH, temperatura, mientras que los encapsulados no suelen hacerlo. Es por esto que la mayoría de los virus no encapsulados suelen resistir ambientes adversos y generalmente se transmiten por las vías respiratorias y fecal-oral, así como por medio de fómites. En cambio los virus con cápside son más frágiles y necesitan tener una cápsula intacta, para su transmisión deben permanecer húmedos y se difunden por gotas de flush, sangre, mucosidad, saliva o semen, material médico contaminado, agujas, sangre contaminada o trasplante de algún órgano.

Diagnóstico de las enfermedades víricas

En la actualidad existen diferentes métodos diagnósticos que disponen de una mayor sensibilidad y permiten identificar los agentes patógenos de forma más rápida obtenidos a partir de muestras clínicas. Un correcto interrogatorio y exploración física proporcionan las primeras claves en el diagnóstico de una infección vírica. Las pruebas víricas del laboratorio tienen como objetivo: confirmar el diagnóstico identificando el agente vírico de la enfermedad, seleccionar el tratamiento antivírico adecuado en caso de requerirlo, definir cuadro patológico, hacer un seguimiento epidemiológico de la enfermedad y por último con fines educacionales. Los métodos de laboratorio permiten llevar a cabo una descripción de los efectos citopatológicos inducidos por el virus en las células, visualización de partículas en el microscopio electrónico, aislamiento y crecimiento del virus, detección de componentes víricos como lo son proteínas, enzimas, genomas y

finalmente evaluación de la respuesta inmunitaria del paciente frente al virus o serología. Específicamente para las infecciones de vías aéreas se pueden tomar muestras para cultivo de lavado nasal, hisopado nasofaríngeo, esputo e incluso muestras en heces ya que los enterovirus se eliminan por esta vía.

Cultivo celular

Para cultivar un virus, se utilizan tipos específicos de células para cultivo tisular. Los cultivos de células primarias se obtienen por tratamiento de algún órgano de origen animal específico con tripsina o colagenasa. Las células que se obtienen de esta forma se cultivan en monocapa en medios artificiales complementados con fuentes de crecimiento.

Detección vírica

Un virus se puede detectar inicialmente mediante la observación de los efectos citopatológicos o bien mediante técnicas de inmunofluorescencia o de análisis genómico del cultivo celular infectado. El tipo de cultivo celular, las características de los efectos citopatológicos y la rapidez del crecimiento vírico se pueden utilizar para identificar inicialmente virus con gran importancia clínica. Las células infectadas por el virus de la influenza, parainfluenza, parotiditis y togavirus expresan una glucoproteína vírica que aglutina los eritrocitos de determinadas especies animales. En un cultivo celular, estos virus pueden detectarse gracias a la aglutinación de eritrocitos, en un proceso denominado hemaglutinación. La cepa de los virus se puede determinar mediante anticuerpos específicos que bloquean la hemaglutinación.

Los efectos citopatogénicos se describen como redondeamiento celular, degeneración, agregación y pérdida de la adherencia al sustrato en la muerte celular, los cambios histológicos característicos consisten en formación de cuerpos de inclusión en el núcleo y citoplasma y marginación de la cromatina, los sincitios caracterizados por células multinucleadas gigantes formadas por la fusión celular provocada por el virus y finalmente se encuentran cambios en la superficie celular que presentan expresión del antígeno vírico y hemadsorción.

Los virus se pueden cuantificar mediante la determinación de la dilución mayor que conserva títulos de: dosis de cultivo celular (DTC50) el cual es un título de virus que produce efectos citopatogénicos en la mitad del total de las células en un cultivo celular; dosis letal (DL50) consiste en un título de virus que produce muerte en un 50% de los animales incluidos en la prueba y dosis infecciosas (DI50) consiste en un título vírico que provoca un síntoma indetectable, la formación de anticuerpos u otra respuesta en el 50% de un conjunto de animales participantes en la prueba.

El número de virus infectantes también se puede evaluar por medio de un recuento de las placas producidas por las diluciones de la muestra a la décima parte o también llamadas unidades formadoras de placas.

Interpretación de los resultados de los cultivos

La detección de cualquier virus en los tejidos, de forma general, se puede considerar un hallazgo altamente significativo, sin embargo la diseminación vírica también puede estar inducida por cualquier trastorno subyacente y por lo tanto puede ser que no se guarde relación alguna con los síntomas causados por la enfermedad.

Detección de proteínas víricas

En la replicación vírica se sintetizan enzimas y proteínas las cuales se pueden detectar a través de métodos bioquímicos, inmunológicos y de biología molecular. Para la detección de proteínas se utiliza la electroforesis para detectar patrones proteínicos, actividades enzimáticas como por ejemplo detección de la transcriptasa inversa, hemaglutinación y adsorción, detección de antígeno por ejemplo en la fluorescencia directa e indirecta, ensayo inmunoabsorbente unido a enzimas o transferencia de Western. Para la detección de ácidos nucleicos se utilizan patrones de digestión con endonucleasa de restricción, tamaño de ARN segmentado de origen vírico o electroforesis, citología con hibridación del ADN del genoma *in situ*, transferencia *Western* y *Northern*, PCR para ADN, reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa (ARN), PCR a tiempo real y cadena ramificada de ADN.

La detección de genomas víricos mediante PCR o PCR con transcriptasa inversa se han convertido en el instrumento principal de detección e identificación de diversos virus. Esta

técnica es útil para detectar secuencias latentes e integradas de virus como retrovirus, virus herpes, papilomavirus y otros papovirus, así como las secuencias de virus presentes a bajas concentraciones y los virus cuyo aislamiento resulta complejo o peligroso. Diversas pruebas de amplificación genómica se basan en la técnica de PCR. La amplificación basada en la transcripción emplea una transcriptasa inversa y cebadores especializados para secuencias víricas con el propósito de sintetizar ADN complementario el cual contiene también una secuencia reconocida por la polimerasa de ARN dependiente de ADN bacteriófago T7. Esto quiere decir que una RNasa H digiere el ARN T7 transcribe el ADN en ARN, las nuevas secuencias de ARN a continuación participan de nuevo en la reacción de amplificar la secuencia relevante. A diferencia de lo que sucede con la PCR, estas reacciones no exigen una instrumentalización especializada.

Serología vírica

Se utilizan estudios de serología para identificar virus difíciles de aislar y cultivar, así como para virus que provocan enfermedades de larga duración. Se pueden utilizar las serologías para identificar un virus o una cepa o serotipo con el fin de determinar si se trata de una enfermedad aguda o crónica y definir si la infección es de tipo primario, secundario o reinfección.

La detección de la inmunoglobulina M específica del virus, aparece durante las primeras 2 o 3 semanas de infección primaria reciente. La seroconversión está indicada por un aumento de por lo menos el cuádruple entre el título de anticuerpos del suero obtenido durante la fase aguda de la enfermedad y el obtenido por lo menos 2 a 3 semanas después de la fase de convalecencia. El curso crónico de una infección vírica también puede determinarse a partir de un perfil serológico. En ciertos casos, se puede utilizar una batería o panel serológico para el análisis de diversos virus en el diagnóstico de ciertas enfermedades. ⁽⁵⁾

ADENOVIRUS

Los adenovirus se aislaron por primera vez en 1953, en un cultivo de células adenoides humanas. Se han identificado hasta el momento más de 100 serotipos de los cuales aproximadamente 47 son capaces de infectar al ser humano. Estos 47 serotipos se han clasificado en 6 subgrupos (A-F). De forma general, los trastornos habituales causados por los adenovirus son las infecciones respiratorias, conjuntivitis, cistitis hemorrágica y gastroenteritis.

Estructura y replicación

Son virus de ADN bicatenario con un genoma compuesto por 36,000 pares de bases, codificando entre 30 y 40 genes. El genoma está formado por una molécula bicatenaria lineal de ADN con una proteína terminal con un peso molecular de aproximadamente 55kDa, unida por enlaces covalentes a cada extremo 5'. Los viriones son deltaicosaedros no encapsulados de diámetro entre 70 y 90 nm. La cápside consta de 240 capsómeros formados por hexones y pentones. Los 12 pentones localizados en cada uno de los vértices tienen una base pentona y una fibra, la cual contiene las proteínas de adherencia vírica y las cuales pueden actuar como hemaglutinina. El complejo central del interior de la cápside contiene el ADN vírico y por lo menos 2 proteínas principales. Durante el ciclo de la replicación, los genes se transcriben desde ambas cadenas de ADN en ambas direcciones en distintos momentos. El adenovirus provoca infecciones líticas, persistentes y latentes en los humanos. La replicación de los adenovirus consiste en la unión a la superficie celular a través de dos pasos; las proteínas de la fibra vírica interactúan con una glucoproteína perteneciente a la superfamilia proteica de las inmunoglobulinas. Algunos adenovirus utilizan la molécula del tipo I del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) como receptor, posteriormente la base pentona interactúa con una alfa integrina para estimular la internalización por endocitosis mediada por receptores en una vesícula recubierta de clatrina. El virus lisa la vesícula endosómica y la cápside transmite el genoma del ADN al núcleo. Los fenómenos iniciales de transcripción llevan a la formación de productos genéticos que pueden estimular el crecimiento celular y la replicación del ADN vírico. La transcripción de los genes iniciales

E1, el procesamiento de la molécula transcrita primaria y la traducción de la proteína del transactivador E1A precoz son necesarios para la transcripción de otras proteínas precoces de unión al ADN, así como la polimerasa de ADN y las proteínas permiten al virus evitar la respuesta inmunitaria. La replicación del ADN vírico tiene lugar en el núcleo y está mediado por una polimerasa de ADN de origen vírico, usando una proteína vírica de 55kDa unida a un monofosfato de citosina como cebador para el comienzo de la replicación de ambas cadenas de ADN. Las proteínas de la cápside se elaboran en el citoplasma y posteriormente se transportan hacia el núcleo para ensamblar el virus. El ADN, proteínas y partículas defectuosas se acumulan en cuerpos de inclusión nuclear. El virus permanece en la célula y es liberado cuando esta degenera y se lisa.

Patogenia e inmunidad

Los adenovirus producen infecciones líticas, latentes y transformadoras (no en el ser humano). Estos virus infectan las células epiteliales que tapizan la bucofaringe, así como los órganos respiratorios y entéricos. Se transmite a través de gotas respiratorias, contacto directo o vía feco-oral, dando lugar a una infección faríngea. Mediante las manos contaminadas se transmite el virus a la conjuntiva. El virus infecta células mucoepiteliales de las vías respiratorias, tubo digestivo, conjuntiva o incluso córnea produciendo lesiones celulares directas. El curso de la enfermedad o la enfermedad misma está determinada por el tropismo tisular del grupo específico o serotipo de la capa vírica. El virus va a permanecer en el tejido linfóide y los anticuerpos son de suma importancia para la profilaxis y resolución de la enfermedad. La característica histología de la infección por adenovirus es la presencia de una inclusión intranuclear central densa en el interior de una célula epitelial infectada y formada por ADN y proteínas víricas. La viremia puede ser la consecuencia de la replicación local del virus con la consiguiente difusión hacia los órganos viscerales. Puede pasar a un estado de latencia y persistir en tejidos linfoides.

Epidemiología

Los viriones de los adenovirus resisten la inactivación en el tracto gastrointestinal y a la desecación. Los síntomas de la enfermedad pueden ser muy similares a los de otras

infecciones víricas respiratorias aunque también puede dar lugar a portadores asintomáticos. La transmisión como ya se mencionó antes es por contacto directo a través de gotas de flush, materia fecal, manos, fómites, contacto íntimo y albercas inadecuadamente cloradas. El grupo etario con mayor riesgo son niños menores de 14 años y niños con áreas de hacinamiento o muy concurridas. No tiene geografía específica y por estacionalidad es más frecuente en verano. Los adenovirus 1 a 7 son los serotipos más prevalentes. Entre el 5 y 10% de las infecciones pediátricas de las vías aéreas superiores están provocadas por adenovirus de los tipos 1, 2, 5 y 6.

Enfermedades clínicas

Los adenovirus producen cuadros de faringitis que muy frecuentemente se acompañan de conjuntivitis y fiebre faringoconjuntival. Por lo general en niños menores de 3 años, aparece solamente la fringitis, los pacientes presentan congestión nasal, tos, rinorrea, malestar general, fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea que persisten de 3 a 5 días. La enfermedad respiratoria aguda se manifiesta por fiebre, tos, faringitis y adenitis cervical, se debe por lo general a la infección por serotipos adenovíricos 4 a 7. Pueden provocar además síntomas similares al resfriado, laringitis, laringotraqueobronquitis y bronquiolitis. Originan además una conjuntivitis folicular en la cual la mucosa de la conjuntiva palpebral adquiere un aspecto granular o nodular, y ambas conjutnivas se inflaman. Los adenovirus además constituyen la causa principal de gastroenteritis vírica aguda; hasta en un 15% de los casos de gastroenteritis en pacientes hospitalizados está provocado por estos patógenos. Los serotipos 40, 41 y 42 del adenovirus se han agrupado como adenovirus entéricos.

Diagnóstico de laboratorio

El análisis directo de la muestra clínica sin aislamiento del virus se emplea para la detección e identificación rápida de los adenovirus. Para detectar el tipo y el grupo de virus en las muestras clínicas y los cultivos celulares se puede recurrir a los inmunoanálisis de inmunoabsorción unida a enzimas, y las pruebas genómicas, como distintas modalidades de la reacción en cadena de la polimerasa y en análisis de sondas

de ADN. La mejor manera de aislar la mayoría de los tipos de adenovirus es hacerlo con cultivos celulares derivados de células epiteliales. ⁽⁶⁾

PICORNAVIRUS

La familia picornaviridae constituye una de las familias más extensas de virus que contiene algunos de los virus humanos y animales más importantes. Esta familia engloba más de 230 miembros divididos en 5 géneros: los *Enterovirus*, *Rinovirus*, *Cardiovirus*, *Aftavirus* y *Heparnavirus*.

Se trata de un virus de tamaño pequeño (pico) con ARN y una estructura de cápside desnuda. Los rinovirus humanos abarcan por lo menos 100 serotipos y constituyen la causa principal del resfriado común.

Estructura

La cadena positiva de ARN está rodeada de una cápside icosaédrica la cual posee 12 vértices pentaméricos, cada uno de los cuales se compone de cinco unidades protoméricas de naturaleza protéica. El genoma de los picornavirus se parece al ARN mensajero, se compone de una molécula monocatenaria de ARN positivo de aproximadamente 7200 a 8400 bases, que presenta una secuencia poli-A en el extremo 3' y una pequeña proteína. El genoma codifica una poliproteína que se escinde por proteólisis para producir las proteínas estructurales y enzimáticas del virus.

Replicación

La especificidad de la interacción entre los picornavirus y los receptores celulares es el principal determinante de su tropismo tisular y la enfermedad asociada a este grupo de patógenos. Los picornavirus se pueden clasificar en función de su especificidad de receptor de superficie celular. Los receptores de los poliovirus y rinovirus pertenecen a una superfamilia protéica de las inmunoglobulinas. Por lo menos 80% de los rinovirus y varios tipos de coxsackie se unen a la molécula de adhesión interleucina tisular 1 (ICAM-1), que se expresa en las células epiteliales, los fibroblastos y las células endoteliales. La mayoría de los picornavirus inhiben la síntesis de ARN y de proteínas celulares

durante la infección. La inhibición de algunos factores de transcripción provoca la disminución de la síntesis de ARNm celular, mientras que los cambios de permeabilidad inducidos por los picornavirus reducen la capacidad del ARNm celular de unirse al ribosoma. Además el ARNm vírico puede competir y superar al ARNm celular en la captación de factores necesarios para la síntesis proteica. Estas actividades participan en el defecto citopatológico del virus en la célula diana. ⁽⁷⁾

RINOVIRUS

Son la causa más importante del resfriado común, y las infecciones de vías respiratorias superiores. Sin embargo, estas infecciones remiten de manera espontánea y por lo general no producen ningún cuadro clínico grave. Se han identificado más de 100 serotipos de rinovirus, al menos un 80% de las cepas de rinovirus comparte un receptor que también son utilizados por algunos virus Coxackie. Este receptor se identifica como ICAM-1, se expresa en las células epiteliales, fibroblastos y linfocitos B.

Patogenia e inmunidad

Los rinovirus son incapaces de multiplicarse en el tubo digestivo y son muy sensibles al pH ácido, así como su temperatura de crecimiento idónea es igual a 33°C, lo cual puede explicar su predilección por entornos con menor temperatura. La infección se inicia por una partícula vírica infectante. Durante la fase contagiosa de la enfermedad, las secreciones nasales pueden contener unas concentraciones de 500 a 1000 viriones infecciosos por ml. El virus se introduce en el organismo por medio de la nariz, boca o los ojos e inicia una infección de las vías respiratorias superiores, incluida la faringe. La mayor parte de la replicación vírica tiene lugar en la nariz, y el inicio y gravedad de los síntomas guardan relación con el momento de la diseminación de los virus y la cantidad de virus diseminado. Las células infectadas secretan histamina y bradiquinina las cuales producen rinitis. La inmunidad contra rinovirus es transitoria y es poco probable que permita prevenir una infección posterior debido al gran número de serotipos. La infección primaria por rinovirus induce la secreción nasal de IgA y la producción sérica de anticuerpos IgG, los cuales se pueden detectar una semana después del comienzo de la

infección. La respuesta secretora de IgA desaparece rápidamente y la inmunidad comienza a declinar aproximadamente 18 meses después de la infección. ⁽⁸⁾

Epidemiología

Los rinovirus están involucrados en, al menos, la mitad de todas las infecciones de vías aéreas superiores sin importar grupo etario. Las manos pueden ser el vector principal de transmisión y la forma predominante de diseminación es el contacto directo de una persona con otra. La enfermedad por rinovirus afectan a personas que viven en climas templados principalmente, con mayor frecuencia en otoño y al final de la primavera. Las tasas de infección alcanzan su valor máximo en lactantes y niños.

Enfermedades clínicas

Los síntomas del resfriado común provocado específicamente por rinovirus no se pueden diferenciar de los provocados por otros virus patógenos respiratorios. La infección de vías aéreas superiores suele debutar con estornudos y posteriormente rinorrea. La rinorrea aumenta progresivamente y se acompaña de síntomas de obstrucción nasal. Pueden presentarse cefalea, odinofagia, malestar general. La enfermedad alcanza su punto máximo a los 3 a 4 días aunque la tos y otros síntomas pueden persistir durante 7 a 10 días.

Diagnóstico de laboratorio

Por lo general el cuadro clínico del resfriado común es muy característico por lo cual no requiere de un diagnóstico de laboratorio. Se puede obtener el virus en muestras de lavados nasales y se cultivan en fibroblastos diploides humanos a 33°C. El virus se identifica por su efecto citopatológico típico. ⁽⁹⁾

CORONAVIRUS

Reciben su nombre del aspecto que presentan sus viriones, semejando una corona solar cuando se observan en el microscopio electrónico. Son la segunda causa más frecuente del resfriado común.

Estructura y replicación

Son viriones con envoltura y poseen el genoma más largo de ARN de cadena positiva. Los viriones miden entre 80 y 160 nm de diámetro. Las glucoproteínas de la superficie de la envoltura tienen el aspecto de proyecciones en forma de bastón que aparecen como un halo alrededor del virus. La corona está formada por las glucoproteínas y le permite soportar las condiciones del tubo digestivo y diseminarse por vía fecal-oral.

El gran genoma de ARN de cadena positiva se asocia a la proteína N para formar una nucleocápside helicoidal. La síntesis proteica se produce en 2 fases semejantes a las del togavirus. El genoma se traduce para poder producir una poliproteína que se hidroliza y origina una polimerasa ARN dependiente de ARN la cual genera un molde de cadena negativa. Los viriones contienen glucoproteínas E1 y E2. La glucoproteína E1 es una proteína transmembrana, el E2 funciona para la adhesión vírica.

Patogenia y enfermedades clínicas

La infección permanece localizada en las vías respiratorias superiores debido a que la temperatura óptima para la proliferación vírica es de 33 a 35°C. Lo más probable es que el virus se transmita en gotas aerosolizadas y en gotas de mayor tamaño. La mayoría de los coronavirus provocan una infección de las vías respiratorias superiores semejante a los resfriados producidos por los rinovirus. Las infecciones afectan principalmente lactantes y niños. La enfermedad producida por coronavirus aparece esporádicamente o bien en brotes durante los meses de invierno y primavera. La mayoría de los coronavirus humanos provocan una infección de las vías aéreas respiratorias superiores semejantes a los resfriados producidos por los rinovirus, si bien con un periodo de incubación más prolongado. Por lo general en cada brote predomina una cepa. La detección de anticuerpos frente a coronavirus es habitual en la edad, aunque se suelen producir reinfecciones a pesar de su presencia en suero. El SARS es una forma de neumonía atípica caracterizada por fiebre elevada, escalofríos, rigidez, cefalea, mareo, mal estado general, mialgias, tos o dificultades respiratorias. Hasta en un 20% de los pacientes con infecciones de este tipo van a presentar diarrea.

La morfología vírica en el microscopio electrónico y los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (PCT-RT) demostró la pertenencia del virus a los coronavirus en el brote de SARS en noviembre de 2002 en el sureste de China.

Diagnóstico de laboratorio

Habitualmente no se efectúan pruebas de laboratorio para el diagnóstico de infecciones por coronavirus, con excepción de cuando se sospecha de SARS donde el método de elección para la detección de los coronavirus es la detección del genoma vírico de ARN en muestras respiratorias y heces mediante PCR-RT. El aislamiento del coronavirus resulta complicado y requiere la utilización de nivel 3 de seguridad biológica.

Tratamiento prevención y control

El control de la transmisión respiratoria del resfriado común causado por los coronavirus es difícil y probablemente no sea necesario debido a la moderación de la infección. No se dispone ninguna vacuna ni tratamiento actualmente. ⁽¹⁰⁾

PARAINFLUENZA

Los virus de parainfluenza son virus respiratorios que provocan síntomas similares a los del resfriado común pero también pueden provocar afecciones graves de las vías respiratorias. Dentro del género parainfluenza existen cuatro tipos serológicos patógenos para el ser humano. Los tipos 1, 2 y 3 son causantes de infecciones de vías respiratorias inferiores en lactantes, suelen provocar laringotraqueitis sobre todo. El tipo 4 solamente origina infección moderada en vías respiratorias superiores en niños de mayor edad y adultos.

Patogenia e inmunidad

Los virus de parainfluenza afectan a células epiteliales de vías respiratorias superiores. Se multiplica con rapidez y puede dar lugar a la formación de células gigantes y lisis celular, con rara viremia. Generalmente los virus permanecen en las vías respiratorias

superiores y sólo causan síntomas de resfriado. Aproximadamente sólo el 25% de las infecciones tiene diseminación a vías respiratorias inferiores y puede evolucionar a una laringotraqueitis grave en 2 a 3% del total de pacientes. La respuesta a la inmunidad celular ocasiona lesiones celulares que rara vez confiere protección. La respuesta de IgA son protectoras pero de corta duración. Los múltiples serotipos y la corta duración de la inmunidad tras la infección hacen que las reinfecciones sean habituales lo que sugiere una inmunidad parcial.

Epidemiología

El virus se transmite por contacto de una persona con otra así como por gotas respiratorias. En lactantes y niños menores de 5 años, suele producirse una infección primaria, se producen reinfecciones a lo largo de toda la vida lo cual indica inmunidad breve. Las infecciones por los virus tipo 1 y 2 suelen aparecer en otoño, mientras que las infecciones por virus parainfluenza tipo 3 se producen durante todo el año.

Enfermedades clínicas

Pueden provocar infecciones leves similares a las del resfriado común o bronquiolitis y hasta neumonía. Una infección en lactantes puede ser más grave que la infección en adultos provocando bronquiolitis, neumonía y especialmente laringotraqueobronquitis. La laringotraqueobronquitis provoca una inflamación subglótica que puede llegar a la obstrucción parcial y completa de las vías respiratorias. Pacientes infectados presentan ronquera, tos seca, taquipnea, taquicardia y retracción supraesternal tras un periodo de incubación de 2 a 6 días. La mayoría tiene recuperación después de 48 horas.

Diagnóstico de laboratorio

Este virus se aísla en muestras de lavados nasales y secreciones respiratorias. Se identifica mediante técnicas de inmunoensayo. Las técnicas rápidas de PCR son el método de elección para la detección de estos virus en secreciones respiratorias. ⁽¹⁰⁾

VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO

A diferencia de los restantes paramixovirus, el VSR carece de actividades de hemaglutinina y neuraminidasa. Es la causa más habitual de infección aguda y mortal de las vías respiratorias en lactantes y niños pequeños. Infecta a casi todos los niños menores a 2 años y se producen infecciones posteriores durante toda la vida.

Patogenia e inmunidad

Produce una infección que se localiza en las vías respiratorias. Como su nombre lo indica produce la formación de sincitios. El defecto patológico se debe a la invasión vírica directa del epitelio respiratorio, lo que va seguido de lesiones celulares producidas por algún mecanismo inmunitario. La necrosis de los bronquios y bronquiolos provoca formación de tapones de mucosidad, fibrina y material necrótico en las vías aéreas de menor calibre. Las vías aéreas de los lactantes por su tamaño se obstruyen rápidamente a causa de otros tapones. La infección natural no impide la reinfección.

Epidemiología

Es muy prevalente en niños pequeños ya que hacia los 2 años de edad casi la mayoría de ellos han contraído la enfermedad. Una proporción de hasta un 25% a un 33% de estos casos presenta afectación de las vías respiratorias inferiores y el 1% es lo suficientemente grave para requerir hospitalización del paciente. Casi siempre se producen en invierno en todos los años. El virus es muy contagioso y su periodo de incubación comprende de 4 a 5 días. El virus se transmite a través de las manos, fómites y en cierta medida por la vía respiratoria.

Enfermedades clínicas

Puede provocar cualquier enfermedad de las vías respiratorias, desde un resfriado común hasta una neumonía. Lo más habitual en niños son cuadros con rinorrea abundante con infección de vías aéreas superiores. En lactantes aparece un cuadro más grave, bronquiolitis. La inflamación en los bronquiolos provoca una retención aérea y una reducción de la ventilación. El paciente suele presentar fiebre moderada, taquipnea,

taquicardia, roncus. Suele desaparecer de manera espontánea pero puede ser mortal en lactantes prematuros o pacientes con enfermedades pulmonares de base.

Diagnóstico de laboratorio

Es difícil de aislar en los cultivos celulares. La presencia del genoma vírico en las células infectadas y en los lavados nasales se detecta a través de técnicas de PCR-TI.

Tratamiento prevención y control

En niños sanos el tratamiento es únicamente complementario y consiste en la administración de oxígeno suplementario, líquidos intravenosos y ambiente húmedo y frío. En algunas ocasiones se ha autorizado la administración de rivabarina en pacientes potencialmente graves.

Se puede realizar una vacunación pasiva con inmunoglobulina anti-VSR en lactantes prematuros. ⁽¹¹⁾

ORTOMIXOVIRUS

Los virus de la influenza tipo A y B son miembros de la familia *Orthomyxoviridae*. Tienen envoltura y genoma de ARN segmentado en sentido negativo. El genoma segmentado de estos virus facilita el desarrollo de nuevas cepas por mutación y reorganización de los segmentos genéticos entre las distintas cepas humanas y animales del virus. Esta inestabilidad genética es la responsable de las epidemias registradas en la historia mundial.

Los virus de la influenza son virus respiratorios que provocan sintomatología respiratoria y los clásicos síntomas gripales de fiebre, malestar, cefalea, mialgias.

Estructura y multiplicación

Estos virus son pleomorfos, esféricos o tubulares, con diámetro variable entre 80 y 120nm. La envoltura contiene dos glucoproteínas, hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), y su cara interna se reviste de proteínas de la matriz y de membrana. El genoma está formado por 8 segmentos de nucleocápside helicoidal diferentes, cada una con un

ARN de sentido negativo unido a la nucleoproteína y transcriptasa. Todas las proteínas están codificadas en segmentos distintos, con excepción de las proteínas no estructurales (NS1 y NS2) y proteínas M1 y M2.

La HA forma un trímero en forma de punta; cada unidad es activada por una proteasa y se divide en dos subunidades que se mantienen unidas por una fuente de disulfuro. Es la proteína de unión vírica que se une al ácido siálico de los receptores de la superficie celular epitelial, estimula la fusión de la envoltura de la membrana celular, hemaglutina eritrocitos. Los cambios que sufre la estructura de la HA como consecuencia de procesos de mutación son responsables de los cambios menores y mayores de la antigenicidad. La glucoproteína NA forma un tetrámero y tiene actividad enzimática. La NA escinde el ácido siálico de las proteínas del virión, impide el agrupamiento y facilita la liberación del virus de las células infectadas hasta el punto en que la NA es el objetivo de los fármacos antivirales.

Patogenia e inmunidad

Inicialmente establece una infección local de las vías respiratorias superiores, el virus se une y destruye las células secretoras de mucosidad, las células ciliadas y otras células epiteliales, eliminando de esta manera el principal sistema defensivo. La NA facilita el desarrollo de la infección cortando residuos de ácido siálico de la mucosidad para poder acceder al tejido. La liberación preferente del virus en la superficie apical de las células epiteliales y en el pulmón facilita la diseminación intracelular. Se extiende hasta las vías respiratorias inferiores y puede provocar descamación grave del epitelio bronquial hasta alcanzar incluso la capa basal.

Histológicamente provoca respuesta inflamatoria en las células de las membranas mucosas en las que participan los monocitos, linfocitos y un número reducido de neutrófilos. Los síntomas y la evolución cronológica del cuadro están determinados por el interferón y la respuesta de los linfocitos T así como por la magnitud de la pérdida del tejido epitelial. Normalmente se autolimita, la reparación del tejido dañado de inicia de 3 a 5 días.

Epidemiología

La población más vulnerable son los niños y sobre todo los que están en edad escolar. La fase infecciosa precede a la aparición de los síntomas.

Enfermedades clínicas

Tras un periodo de incubación de 1 a 4 días, se empieza con un leve malestar general y cefalea que precede a la aparición súbita de fiebre, escalofríos, mialgias intensas, pérdida del apetito y tos no productiva. La fiebre se mantiene en un periodo comprendido de 3 a 8 días y la recuperación completa sin ninguna complicación es de 7 a 10 días. En niños pequeños se parece a otras infecciones graves. Entre las complicaciones se encuentra la neumonía bacteriana, miositis y síndrome de Reye. El virus de la influenza puede causar directamente una neumonía, y los daños tisulares provocados por una infección progresiva pueden ser extensos provocando hipoxia y neumonía bilateral.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico suele basarse en los síntomas característicos, la estación y la persistencia del virus en la comunidad. Se obtienen de secreciones respiratorias, se aísla en cultivos celulares primarios. Antes que aparezcan los efectos citopatológicos, la adición de eritrocitos de cobaya puede poner en manifiesto la hemadsorción, estimula la hemaglutinación. Sin embargo, éstas no son específicas de este virus por lo que no son tan útiles.

Las técnicas más rápidas son capaces de identificar el genoma o los antígenos del virus. Las pruebas antigénicas rápidas pueden detectar y distinguir el virus de la gripe en un plazo inferior a 30 minutos.

Tratamiento

La amantidina y su análogo rimantidina inhiben una fase del proceso de pérdida de la envoltura. Tanto el zanamivir como oseltamivir inhiben virus tipo A y B como inhibidores enzimáticos de la neuraminidasa. La transmisión es casi imposible de delimitar, sin embargo, la mejor forma de controlar el virus consiste en la vacunación anual.⁽¹²⁾

ASMA

Las infecciones de vías aéreas superiores de etiología viral, son las responsables de la mayoría de los casos de exacerbaciones de crisis asmáticas y sibilancias en niños. Los signos y síntomas manifestados en un niño con asma son disnea, tos y sibilancias.

El asma se caracteriza por limitación del flujo de aire en los pulmones hiperreactores con respuesta exagerada a broncoconstricción por una variedad de estímulos. El asma, el eczema y la rinitis alérgica son parte de un síndrome de enfermedades alérgicas conocido como atopia. El estado atópico está caracterizado por respuestas de tipo IgE a proteínas alérgicas comunes.

Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, caracterizada por inflamación, hiperactividad bronquial que lleva a episodios recurrentes de sibilancias y broncoespasmo, se manifiesta por tos, disnea, opresión torácica, sibilancias, asociado a limitación variable del flujo aéreo que a menudo es reversible espontáneamente o con tratamiento.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo identificado actualmente para asma es el desarrollo de anticuerpos IgE dirigidos contra alérgenos ambientales dependiendo de la predisposición genética o las atopias presentadas en el paciente. Anomalías intrínsecas en el músculo liso de las vías aéreas, respuesta a la lesión o inflamación por medio de remodelación e interacciones entre células epiteliales parecen modular y promover la inflamación de la vía aérea creando la presentación clínica del asma. La inflamación de la vía aérea en el asma generalmente incluye el mismo tipo celular involucrado en la rinitis alérgica, esto responde a la teoría que una de las consecuencias de la activación celular mediada por citocinas y otras células mediadoras son la clave en el desarrollo del asma. ⁽¹³⁾

La epigenética describe los cambios en la expresión génica, que no implican cambios en las secuencias del DNA, pero que son heredables y pueden estar modulados o inducidos por factores ambientales. Consisten en modificaciones químicas que incluyen la

metilación del DNA, la acetilación, metilación o fosforilación de las histonas, y otros. Estos cambios hacen que un gen se exprese o no, y son los responsables, por ejemplo, de la regulación TH1/TH2. La epigenética es el posible nexo de unión entre la genética y el ambiente, pudiendo explicar cómo influyen los factores ambientales sobre nuestros genes, aclarando así porqué no hay una concordancia del 100% en la presencia de asma en gemelos monocigóticos, o porqué influye de manera distinta la herencia de un rasgo por vía materna o paterna, o porqué ciertas personas presentan asma de forma más tardía que otras, así como la influencia de la higiene, la dieta, la contaminación, las infecciones en el desarrollo del asma. ⁽¹⁴⁾

Fisiopatología

El asma es un proceso inflamatorio de las vías respiratorias en el cual intervienen varios tipos de células inflamatorias y múltiples mediadores. La inflamación en el asma es persistente, a pesar de que los síntomas son episódicos, y la relación entre la severidad del asma y la intensidad de la inflamación no está claramente establecida.

Las características inflamatorias que encontramos en enfermedades alérgicas son las que se aprecian en el asma. Existe una activación de los mastocitos, aumento del número de eosinófilos activados e incremento del número de receptores de linfocitos T cooperadores con perfil de citocinas de predominio T-helper2 (Th2) y células T-killer, los cuales producen la liberación de mediadores que contribuyen a los síntomas. Las células de la pared de la vía aérea también intervienen en el proceso inflamatorio y de reparación, producen mediadores inflamatorios y contribuyen a la persistencia de la inflamación. ⁽¹⁵⁾

Diagnóstico

El diagnóstico de asma debe ser confirmado y la evidencia en la que se basa debe documentarse en la historia clínica del paciente, para que pueda usarse como referencia en el futuro. Según cual sea la urgencia clínica y la disponibilidad de recursos, esto deberá hacerse preferiblemente antes de iniciar un tratamiento de control. La confirmación del diagnóstico de asma es más difícil una vez iniciado el tratamiento por lo que se debe realizar a tiempo.

Se establece con antecedentes de síntomas respiratorios variables. Los síntomas característicos son sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica, tos. Las personas con asma presentan generalmente más de uno de estos síntomas, los síntomas se producen de forma variable a lo largo del tiempo y varían de intensidad, los síntomas aparecen o empeoran con frecuencia por la noche o al despertar, los síntomas son desencadenados con frecuencia por el ejercicio, la risa, los alérgenos o el aire frío, los síntomas aparecen o se agravan con frecuencia con las infecciones virales.

Otro método diagnóstico es la evidencia indicativa de una limitación del flujo aéreo a la espiración con los siguientes criterios, al menos en una ocasión durante el proceso diagnóstico, cuando el FEV1 es bajo, se documenta que el cociente FEV1/FVC está reducido. En condiciones normales el cociente FEV1/FVC es superior a 0,75–0,80 en los adultos y superior a 0,90 en los niños. Se documenta que la variación de la función pulmonar es mayor que la de las personas sanas. Cuando mayor sea la variación, o cuantas más veces se observa un exceso de variación, mayor confianza puede tenerse en el diagnóstico. Puede ser necesario repetir las pruebas durante los síntomas, a primera hora de la mañana o tras la suspensión de los broncodilatadores. Si no hay una reversibilidad con broncodilatador cuando se realiza la prueba por primera vez, el siguiente paso depende de la urgencia clínica y de la disponibilidad de otras pruebas. ⁽¹⁶⁾

Tratamiento

El tratamiento se lleva a cabo con fármacos los cuales revierten los síntomas mediante la reducción de la cantidad de IgE unida a los mastocitos, como cromoglicato, agentes simpatomiméticos o bloqueantes de canales de calcio. Los cuales bloquean la acción de histamina y leucotrienos, los que inhiben el efecto de la acetilcolina como los antagonistas muscarínicos o simpaticomiméticos los cuales relajan directamente el músculo liso de las vías respiratorias. Por último, se encuentran los corticoides inhalados los cuales reducen la inflamación de las vías respiratorias, es decir la respuesta asmática tardía.

ANTECEDENTES

A lo largo de la historia se han realizado varios estudios analíticos acerca de los factores de riesgo para desarrollar asma, entre ellos se encuentran las infecciones virales. El estudio conocido como *Tucson Children Respiratory Study*, se llevó a cabo en 1980 con la idea de determinar los factores de riesgo para el desarrollo de asma en los primeros 3 años de vida. Se reclutaron pacientes en un periodo de 4 años y medio entre 1980 y 1984 recogiendo datos por medio de cuestionarios. En determinados cortes se hizo un estudio incluyendo pruebas objetivas como pruebas cutáneas y pruebas de función pulmonar. Este estudio determinó que las infecciones agudas del tracto inferior son muy frecuentes en la lactancia, la mayoría de ellas debidas a virus sincitial respiratorio, aunque también se describieron casos con múltiples agentes etiológicos. La edad de la madre en el momento del parto también se asocia al posterior sufrimiento de infecciones respiratorias bajas con sibilancias durante el primer año de vida, a menor edad de la madre, mayor probabilidad de padecer sibilancias. Un hallazgo que no se esperaba fue la ausencia de diferencia en los niveles de IgE entre los niños que tuvieron infecciones respiratorias inferiores con sibilancias y aquellos que no las tuvieron, sin embargo, se producen niveles menores de IgE a los 9 meses y a los 6 años. Dentro de los impactos del estudio se encuentran las diferentes características de sibilancias durante los primeros años de vida. Las sibilancias precoces transitorias inician generalmente antes del primer año de vida y tienden a desaparecer a los 3 años de vida. No son atópicas, la función pulmonar se encuentra disminuida al nacimiento pero mejora con el tiempo. Los factores de riesgo son tabaquismo materno durante la gestación, sexo masculino y prematuridad.

Las sibilancias persistentes no atópicas, comienzan antes de los 3 años de edad, generalmente asociadas a infecciones virales y siguen persistiendo a los 6 años, suponen un 20% de las sibilancias recurrentes del lactante. Afectan a ambos sexos, IgE total normal pruebas cutáneas negativas, función pulmonar normal al nacimiento y disminuida a los 6 y 11 años. Con adecuada respuesta al broncodilatador, suele desaparecer a los 13 años. Las sibilancias atópicas suponen alrededor del 20% y el primer episodio suele desaparecer después del año de edad. Predominio en masculinos,

IgE elevada y pruebas cutáneas positivas, con antecedente familiares de atopia. Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años y posterior estabilización debajo del rango normal. Persiste hasta los 13 años.

El índice predictivo del asma fue realizado de forma retrospectiva, fue usado en el consenso del tratamiento de asma en pediatría. Consiste en que los niños que presentaron sibilancias recurrentes frecuentes por debajo de 3 años y cumplen al menos un criterio mayor o dos de los tres menores tendrá una probabilidad de padecer asma persistente. Los criterios son los siguientes:

- Criterios mayores: Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres, diagnóstico médico de eccema atópico
- Criterios menores: Presencia de rinitis alérgica diagnosticada a los 2-3 años, sibilancias no relacionadas con resfriados, eosinofilia en sangre periférica mayor o igual al 4%. ⁽¹⁷⁾

Uno de los estudios más importantes con respecto a la prevalencia del asma es el Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la Niñez (ISAAC) en el que un mismo cuestionario se aplica a niños de 6 a 7 años y/o adolescentes de 13 a 14 años de edad en diversos centros en todo el mundo, con sus respectivas traducciones al idioma local, el cual se llevó a cabo en 3 fases concluyendo lo siguiente:

En la fase 1: Existen grandes variaciones en la prevalencia de síntomas de asma en el mundo (diferencias de 20 veces), incluso entre pacientes con el mismo fondo genético, sugiriendo que los factores ambientales son muy relevantes. Posibles factores protectores son alimentos vegetales, vacunas DPT y sarampión, tuberculosis, pólenes, algunos factores climáticos y contaminación.

Fase 2: Posibles factores de riesgo son factores climáticos, ácidos grasos trans en la dieta y el uso de paracetamol. Tienen poca influencia la vacuna BCG, antibióticos y tabaquismo pasivo. Hay poca evidencia de factores genéticos en asma. La mayoría de los casos no tienen fondo alérgico, especialmente en países en desarrollo.

Fase 3: La prevalencia de síntomas de asma ha aumentado en los centros que anteriormente tenían baja prevalencia (la mayoría situados en países en desarrollo) y por

el contrario, ha permanecido igual o ha disminuido en los centros que tenían una prevalencia alta (la mayoría situados en países desarrollados).

En México se han realizado estudios basados en la metodología del ISAAC, encontrándose también una gran variabilidad en la prevalencia del asma en diversas ciudades de la república.

Considerando las cifras oficiales de asma en México, la incidencia promedio en los últimos cinco años fue mucho mayor en Tabasco y Yucatán que en Tlaxcala y Puebla.⁽¹⁸⁾

Múltiples estudios han demostrado la asociación de infecciones virales con exacerbaciones asmáticas de las cuales hasta en un 70% son algún tipo de rinovirus aunque también se han descrito otros. De acuerdo a Known et al. Un estudio prospectivo realizado en 2014 las infecciones por virus de influenza y virus sincitial respiratorio son asociados directamente con hospitalizaciones por exacerbaciones asmáticas en pacientes con sensibilización para estos virus. Sin embargo, los mecanismos de cómo los virus inducen exacerbaciones asmáticas aún son desconocidos. Otros estudios epidemiológicos han demostrado que el virus de influenza tipo A es el causante más importante de exacerbaciones asmáticas en niños con diagnóstico conocido de asma, y los cuales tienen mayor riesgo a desarrollar complicaciones en las infecciones por influenza.⁽¹⁹⁾

En el periodo comprendido de septiembre de 2014 a marzo de 2015 se realizó un estudio de cohorte analítico y descriptivo, de un grupo de 1194 pacientes de los cuales: 129 pacientes que acudieron al Hospital infantil de México Federico Gómez por infección de vías aéreas superiores con sibilancias en el cual se identificaron los virus asociados los cuales comprendían Adenovirus, Bocavirus, Coronavirus, Influenza virus A, B y C, Metapneumovirus A y B, Parainfluenza virus 1,2, 3 y 4 (subtipos A y B), Rinovirus, Virus sincitial respiratorio tipo A y tipo B. Se tomó hisopado nasofaríngeo y lavado nasofaríngeo, dependiendo la edad del paciente. En 63 pacientes no se demostró la presencia de virus, en 48 pacientes se pudo detectar la presencia de 1 virus, en 16 pacientes se detectó la presencia de 2 virus simultáneos, y en 2 pacientes la presencia de 3 virus. El virus obtenido con mayor frecuencia fue el Rinovirus como agente

colonizador en 17 pacientes, en 6 VSR-B y en 8 a la par VSR-A e Influenza AH1N1. En cuanto a los pacientes con infección de vías aéreas inferiores se realizó el estudio en 714 pacientes donde en 342 pacientes no se pudo demostrar la presencia viral, en 277 se aisló un solo virus, en 82 pacientes se aislaron 2 virus y en 13 pacientes 3; el más frecuente fue Rinovirus, posteriormente VSR-B y en tercer lugar VSR-A y en tercer lugar Parainfluenza 3. Se analizó un tercer grupo de 51 pacientes con diagnóstico de asma/alergia donde en 21 pacientes no se detectó la presencia de virus, en 23 pacientes se detectó un solo virus, en 5 pacientes la presencia de 2 virus y en 2 pacientes la presencia de 3 virus. Volvemos a observar que el más frecuente es rinovirus, posteriormente coronavirus y VSR-A. En un grupo de 1297 pacientes se realizó la detección de virus asociados con sibilancias vs. no sibilancias. No se detectó la presencia de virus en 661 pacientes. En 463 pacientes se demostró la presencia de 1 virus asociado dentro de los cuales 28 presentaban sibilancias, Se demostró la presencia de 2 virus simultáneos en 154 pacientes de los cuales 6 de ellos presentaban sibilancias. Por último, se detectaron 3 virus simultáneos en 19 pacientes dentro de los cuales presentaron sibilancias 2 pacientes. Se pudo concluir que la presencia de virus en infecciones de vías aéreas superiores fue menos frecuente en pacientes sin sibilancias que con presencia de sibilancias, dentro del grupo con presencia de sibilancias se espera seguimiento para determinar si posteriormente desarrollará asma. Rinovirus fue el agente etiológico encontrado con mayor frecuencia. ⁽²⁰⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es una enfermedad crónica que se presenta con frecuencia en niños y adolescentes, es un problema de salud mundial y es prevalente en los niños con ciertos factores de riesgo como antecedentes familiares de atopia, exposición a alérgenos como contaminantes, humo de cigarro, el tipo de nutrición que recibe, exposición a irritantes, ejercicio, clima y en ciertas ocasiones estrés. Se ha demostrado que en la mayoría de infecciones de vías aéreas superiores que cursa con sibilancias o exacerbaciones asmáticas son de etiología viral, que estas infecciones son el desencadenante individual más frecuente del asma en la infancia y se ha demostrado además que los rinovirus humanos son los responsables de la mayor parte de estas exacerbaciones en seguida del virus sincitial respiratorio el cual se asocia más con síntomas respiratorios graves. Las infecciones pueden causar un daño directo en el epitelio respiratorio, causar una reacción inflamatoria secundaria y estimular una reacción inmunitaria y la hiperreactividad de las vías aéreas la cual persiste aún después de resuelta la infección durante un tiempo considerable. Para valoración posterior del desarrollo de asma en pacientes los cuales presentaron una infección viral de vías aéreas superiores se requiere de seguimiento de un grupo de pacientes de una base de datos mediante aplicación de un cuestionario para establecer si estas infecciones virales son las responsables para el desarrollo posterior de asma.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué impacto tiene la asociación de las infecciones de vías aéreas superiores por rinovirus, virus sincitial respiratorio, parainfluenza 1 a 4, influenza tipo A y B, adenovirus, metapneumovirus tipo A y B, bocavirus, enterovirus y coronavirus en el desarrollo de asma en pacientes pediátricos?

JUSTIFICACIÓN

Las infecciones virales se han asociado con la presencia de exacerbaciones asmáticas en pacientes con antecedentes de infecciones de vías aéreas que cursaron con sibilancias previamente; la justificación en el presente estudio es tratar de establecer que las infecciones de vías aéreas superiores por rinovirus, virus sincitial respiratorio, parainfluenza 1 a 4, influenza tipo A y B, adenovirus, metapneumovirus tipo A y B, bocavirus, enterovirus y coronavirus que cursaron clínicamente con sibilancias en pacientes pediátricos, incrementan el riesgo de presentar asma en el futuro.

OBJETIVOS

Específico:

- Establecer si las infecciones de vías aéreas superiores por rinovirus, virus sincitial respiratorio, parainfluenza 1 a 4, influenza tipo A y B, adenovirus, metapneumovirus tipo A y B, bocavirus, enterovirus y coronavirus aumentan el riesgo de padecer asma en población pediátrica.

Generales:

- Describir qué virus respiratorio está asociado con mayor frecuencia en las exacerbaciones asmáticas o sibilancias en el último año.
- Describir qué virus respiratorio están asociados con mayor frecuencia en la presencia posterior de sibilancias.
- Describir qué virus respiratorios causantes de sibilancias en un grupo de pacientes ya valorados, coincide con el diagnóstico posterior de asma.

HIPÓTESIS

El riesgo de padecer asma en pacientes con infección previa por rinovirus, virus sincitial respiratorio, parainfluenza 1 a 4, influenza tipo A y B, adenovirus, metapneumovirus tipo A y B, bocavirus, enterovirus y coronavirus asociados clínicamente con presencia de sibilancias, es mayor que en pacientes que no presentaron una infección asociada.

MÉTODOS

- DISEÑO:

Se realizará estudio de cohorte, prospectivo, descriptivo.

- POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Universo: Pacientes del HIMFG con infección de vías aéreas superiores de tipo viral con sibilancias asociadas de septiembre de 2014 hasta diciembre de 2016, a los cuales se les realizó panel viral y cuestionario de síntomas respiratorios previamente.

- DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Se realizó el seguimiento de un grupo de pacientes ya valorados por el servicio de alergia e inmunología por presentar síntomas respiratorios con presencia de sibilancias, se realizó panel viral y se aplicó cuestionario para obtener factores de riesgo para el desarrollo de asma.

Dichos pacientes se contactaron para aplicar nuevamente cuestionario registrando edad, género, síntomas respiratorios en el último año, diagnóstico de asma, enfermedades crónicas asociadas, factores de riesgo para asma (Anexo 1), cuestionario ISAAC (Anexo 2) y Asma Control Test (Anexo 3).

CRITERIOS

Criterios de inclusión:

- Pacientes con presencia de sibilancias asociadas a una infección de vías aéreas con resultado de panel viral, ya valorado por el servicio de inmunología y alergia de enero de 2014 a diciembre de 2015.
- Sexo masculino y femenino.
- Edad de 0 a 18 años.
- Sin enfermedades crónicas pulmonares asociadas.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con patologías crónicas pulmonares, EPOC, broncodisplasia pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, anillo vascular, etc.
- Pacientes finados.
- Pacientes no localizados.
- Aquellos que no deseen participar en el estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a la naturaleza del estudio, en el cual no se realizaron acciones invasivas que pudieran presentar daño al paciente, además que en todo momento se mantuvo la confidencialidad de los pacientes, es un estudio sin riesgo, por lo cual no se requiere consentimiento por parte de los sujetos en estudio.

PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Se agregaron los datos obtenidos de los cuestionarios al paquete estadístico SPSS 20, se realizó una base de datos en el cual se realizó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes de las variables cualitativas, nominales y ordinales.

Se presentaron todos los resultados en tablas y gráficas.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA	DEFINICION CONCEPTUAL
Género	Nominal, dicotómica, categórica, cualitativa	0= Masculino 1= Femenino	Conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres
Edad	Cuantitativa, ordinal, continua	Número	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento del estudio
Sibilancias	Cualitativa, ordinal, dicotómica, categórica	0= Ausente 1= Presente	Ruido respiratorio producido por el paso rápido y forzado del aire por las vías aéreas que tienen menor calibre
Infección por rinovirus	Cualitativa, ordinal, dicotómica, categórica	0= Ausente 1= Presente	Infección por rinovirus con diagnóstico por clínica y confirmación por panel viral
Infección por VSR	Cualitativa, ordinal, dicotómica	0= Ausente 1= Presente	Infección por VSR con

			diagnóstico por clínica y confirmación por panel viral
Infección por virus Parainfluenza 1	Cualitativa, ordinal, dicotómica	0= Ausente 1= Presente	Infección por parainfluenza 1 con diagnóstico por clínica y confirmación por panel viral
Infección por virus Adenovirus	Cualitativa, ordinal, dicotómica	0= Ausente 1= Presente	Infección por adenovirus con diagnóstico por clínica y confirmación por panel viral
Infección por virus Parainfluenza 2	Cualitativa, ordinal, dicotómica	0= Ausente 1= Presente	Infección por parainfluenza 2 con diagnóstico por clínica y confirmación por panel viral
Infección por virus Parainfluenza 3	Cualitativa, ordinal, dicotómica	0= Ausente 1= Presente	Infección por parainfluenza 3 con diagnóstico por clínica y confirmación por panel viral
Infección por virus Parainfluenza 4	Cualitativa, ordinal, dicotómica	0= Ausente 1= Presente	Infección por parainfluenza 4 con diagnóstico por clínica y confirmación por panel viral
Infección por virus Influenza Tipo A	Cualitativa, ordinal, dicotómica	0= Ausente 1= Presente	Infección por influenza tipo A con diagnóstico

			por clínica y confirmación por panel viral
Infección por virus Influenza Tipo B	Cualitativa, ordinal, dicotómica	0= Ausente 1= Presente	Infección por influenza tipo B con diagnóstico por clínica y confirmación por panel viral
Estadificación del asma	Cualitativa, ordinal politómica	Se obtendrá mediante cuestionarios	Severidad de la enfermedad
Atopias	Cualitativa, ordinal politómica, continua	0= Ausente 1= Presente	Presencia de manifestaciones clínicas asociadas a asma
Antecedentes familiares	Cualitativa, ordinal politómica, continua	Se obtendrá mediante cuestionario	Antecedentes familiares de asma
Exposición a tabaco	Cualitativa, ordinal, dicotómica, categorica	0= Ausente 1= Presente	Exposición a humo de tabaco
Contacto con animales	Cualitativa, ordinal, dicotómica, categorica	0=Ausente 1=Presente	Exposición a animales domésticos o de campo

RESULTADOS

De un total de 181 pacientes, 138 fueron excluidos ya que 35 no contaban con número telefónico en el expediente clínico y 103 no fueron localizados por diversas causas. Se obtuvo una muestra total del estudio de 43 pacientes cumpliendo los criterios de inclusión de los cuales 26 (60.4%) fueron del sexo femenino y 17 (30.6%) del sexo masculino.

Se reportaron de un total de 7 pacientes con diagnóstico previo de asma con un 14.9% del total y 35 pacientes sin diagnóstico de asma con un 74.5% del total.

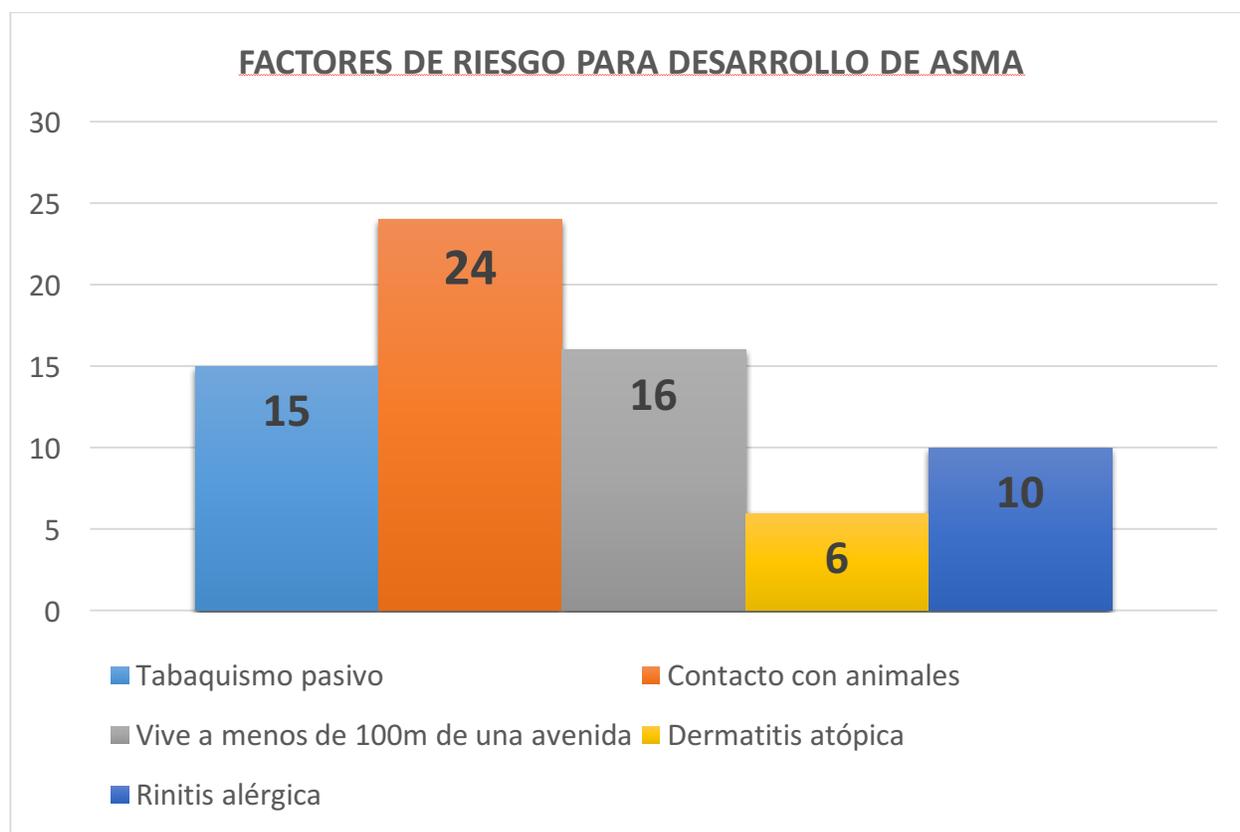
Tabla 1. Pacientes con diagnóstico de asma

	Frecuencia	Porcentaje
Con asma	12	29.7%
Sin asma	31	72.1%
Total	43	100%

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de asma se encuentran los antecedentes familiares, de los cuales el 44.2% presentó antecedente de algún tipo de atopia familiar, el 55.8% sin antecedentes previos.

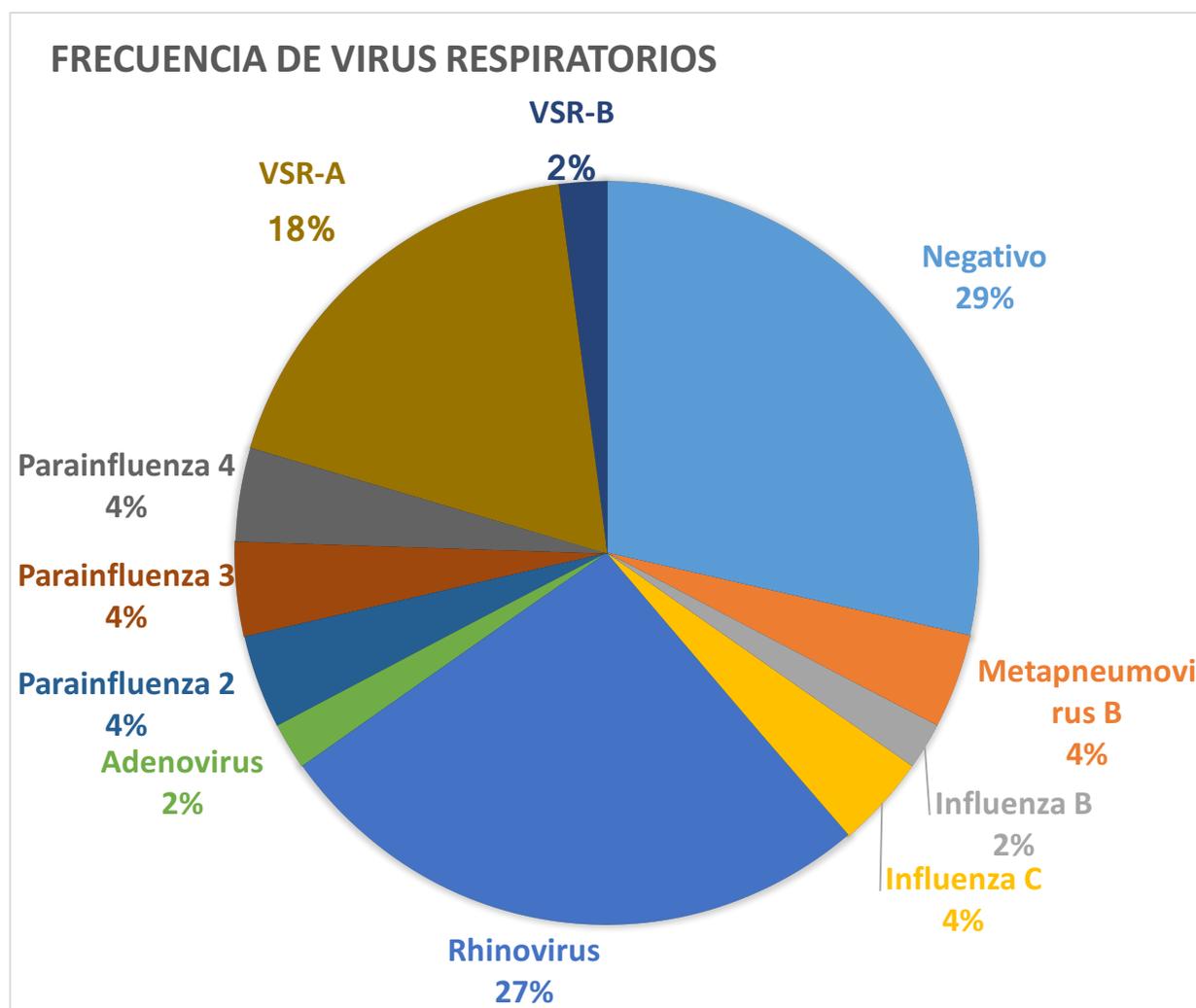
Otros factores de riesgo fueron interrogados como el tabaquismo pasivo reportando un 34.9%, en cuanto al contacto con animales domésticos presentó una frecuencia de 37.2% y vivir a menos de 100 metros de una avenida presentó un porcentaje de 55.8%. La presencia de rinitis alérgica reportado en un 20.9% y de dermatitis atópica en un 14% del total de población.

Gráfica 1. Presencia de factores de riesgo para desarrollo de asma



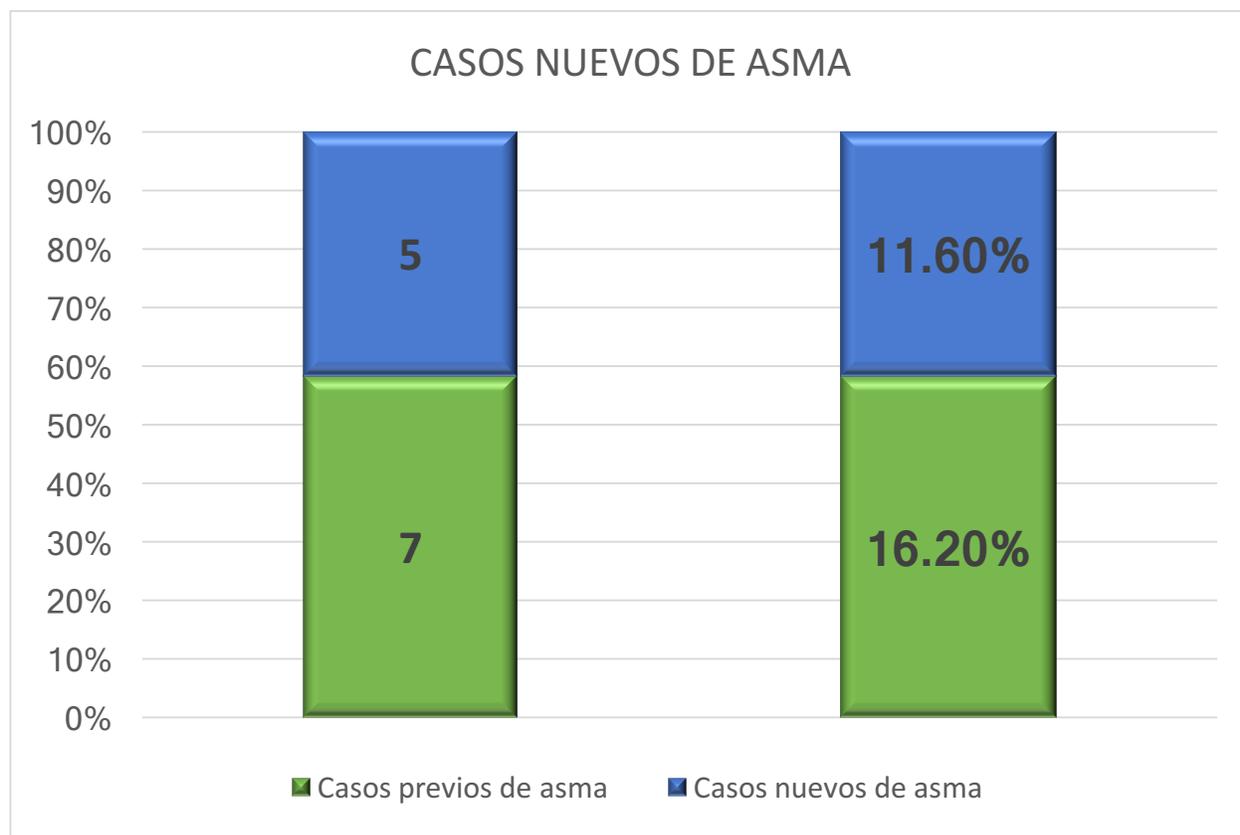
Se realizó revisión del resultado de panel viral tomado al momento de los síntomas respiratorios más presencia de sibilancias donde se obtuvo la presencia de 10 virus respiratorios (Rhinovirus, VSR-A, VSR-B, Metapneumovirus B, Influenza B y C, Parainfluenza 2, 3 y 4, y Adenovirus) donde se observa mayor frecuencia de la presencia de rinovirus con un 27%, seguido por el VSR el cual tuvo una frecuencia de 18%.

Gráfica 2. Frecuencia de virus respiratorios



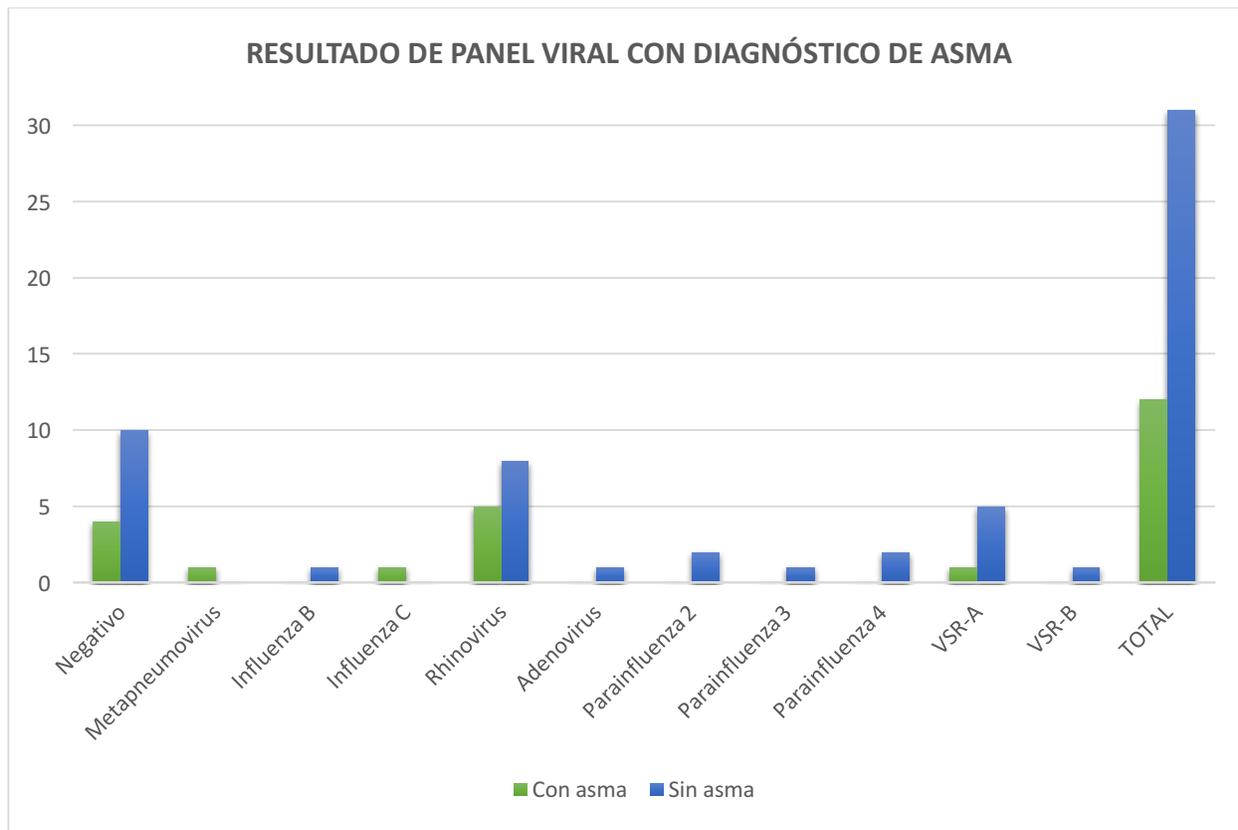
Al realizar el cuestionario se obtuvo una incidencia de 5 casos nuevos de asma posteriores a la toma de panel viral, representando un 11.6% del total de la población. El número total de asmáticos es de 12 pacientes, lo cual quiere decir que se presentó un incremento del 171% con respecto al total de asmáticos previos.

Gráfica 3. Incidencia de asma posterior a toma de panel viral



Se obtuvo la incidencia de los casos nuevos de asma y se asoció con el resultado de panel viral tomado previamente donde se reporta que el rinovirus se encontró presente en el 41.6% de los pacientes con diagnóstico reciente de asma, seguido de VSR-A, Metapneumovirus e Influenza C.

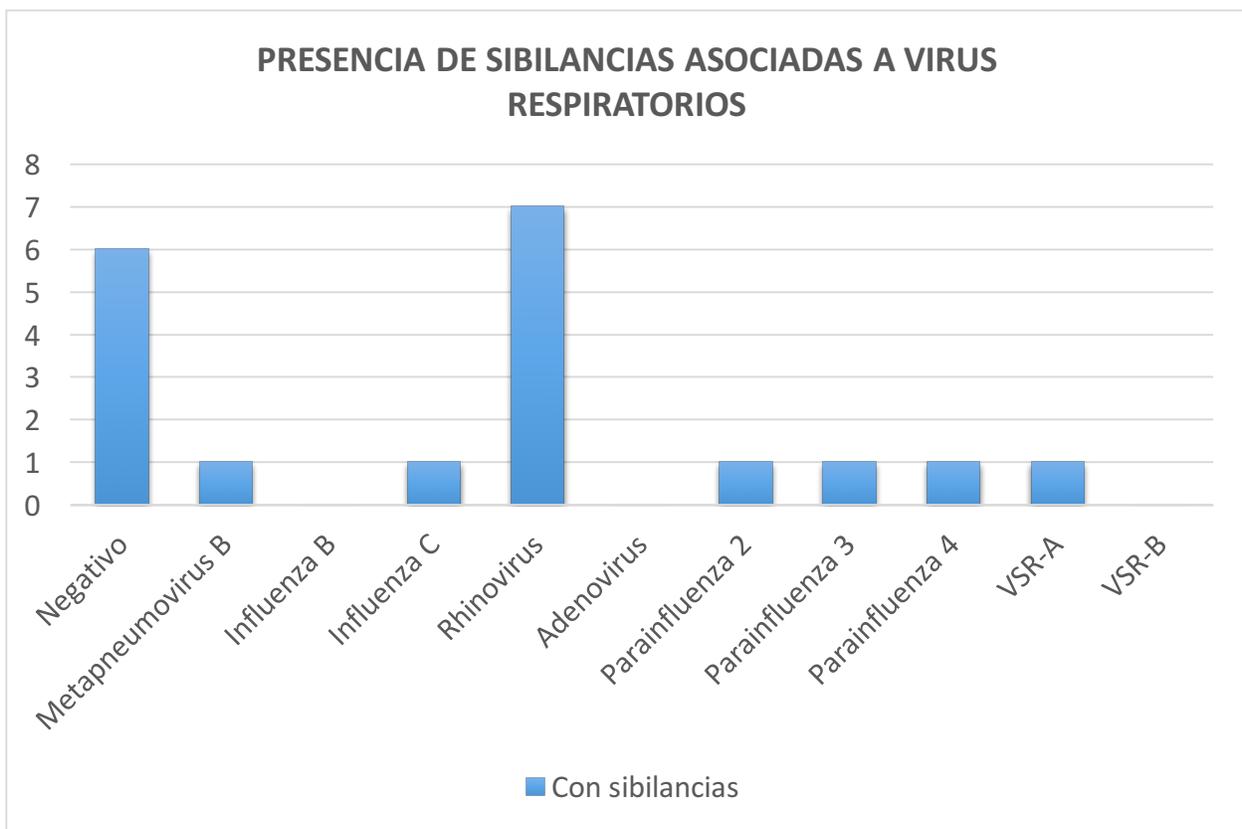
Gráfica 4. Virus asociado a diagnóstico de asma



Se realizó una asociación entre la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses y el virus causal de la infección respiratoria donde se obtuvo un total de 24 pacientes (55.8%) sin presencia de sibilancias y 19 pacientes (44.1%) con presencia de sibilancias en el último año. En cuanto a los pacientes con presencia de sibilancias un 36.8% se asoció con rinovirus, pacientes con antecedentes de infección con metapneumovirus B, Influenza C, parainfluenza 2, 3 y 4 así como VSR-A tuvieron una frecuencia de 5.2% respectivamente.

En cuanto a los pacientes sin sibilancias, la mayor frecuencia fue 33.3% asociado a panel viral negativo.

Gráfica 5. Presencia de sibilancias asociadas a virus respiratorios



Se realizó la asociación de agente causal con presencia de sibilancias en niños los cuales no cuentan con diagnóstico confirmado de asma donde se obtuvo un 30.2% de incidencia.

Virus	Casos nuevos de asma	Presencia de sibilancias sin asma
Rinovirus	5	7
Adenovirus	0	0
Parainfluenza 1	0	0
Parainfluenza 2	0	1
Parainfluenza 3	0	1
Parainfluenza 4	0	1
VSR-A	1	1
VSR-B	0	0
Bocavirus	0	0
Metapneumovirus A	0	0
Metapneumovirus B	1	1
Coronavirus	0	0
Enterovirus	0	0
Influenza A H1N1	0	0
Influenza A H3N1	0	0
Influenza B	0	0
Influenza C	0	0

El 55.8% de los pacientes presenta alguna enfermedad crónica dentro de las cuales se incluyeron atresia de vías biliares, comunicación interventricular, diabetes insípida, diabetes mellitus tipo 1, epilepsia parcial sintomática, enfermedad renal crónica, hipoplasia renal, hipotiroidismo congénito, laringomalacia, leucemia linfoblástica aguda, neurofibromatosis tipo 1, parálisis cerebral infantil, síndrome de intestino corto y tumor de Wilms. Ninguna de estas enfermedades crónicas se asoció a patología pulmonar.

Tabla 2. Pacientes con presencia de enfermedad crónica

	Frecuencia	Porcentaje
Con enfermedad crónica	24	55.8%
Sin enfermedad crónica	19	44.2%

DISCUSIÓN

De un total de 181 pacientes, 138 fueron excluidos ya que 35 no contaban con número telefónico en el expediente clínico y 103 no fueron localizados por diversas causas. Se obtuvo una muestra total del estudio de 43 pacientes con los cuales se realizó un estudio descriptivo.

El asma es una de las principales enfermedades crónicas en población pediátrica, caracterizado por disnea, tos, sibilancias y dolor torácico. Se estima un total de 235 millones de pacientes con asma a nivel mundial presentando durante 2015 hasta 383 000 muertes por año según el reporte más reciente de la OMS. Está comprobado que las infecciones virales en niños desencadenan exacerbaciones de asma en niños con diagnóstico de asma, pero en niños sin diagnóstico las infecciones recurrentes frecuentes conducen a una respuesta inflamatoria persistente en las vías aéreas lo cual puede producir daño crónico.

Las causas del asma suponen un conjunto de factores de riesgo en combinación con predisposición genética y exposición ambiental a sustancias y partículas inhaladas como humo de tabaco, ácaros, pólenes, moho, irritantes químicos y contaminación atmosférica. Dentro de los desencadenantes de crisis asmáticas se encuentran principalmente infecciones de vías aéreas, aire frío, risa, emociones, ejercicio entre otros.

(21)

En este estudio se observó que 7 pacientes contaban ya con diagnóstico de asma en un periodo comprendido de enero de 2014 a diciembre de 2015 los cuales presentaron síntomas respiratorios asociados a una infección viral. Posterior a la aplicación del cuestionario se obtuvo un incremento de 5 pacientes con diagnóstico de asma, incrementando en un 171% la incidencia de asma.

Los virus asociados en este estudio reportaron 10 virus respiratorios (Rhinovirus, VSR-A, VSR-B, Metapneumovirus B, Influenza B y C, Parainfluenza 2, 3 y 4, y Adenovirus) donde se observa mayor frecuencia de la presencia de rinovirus con un 27%, seguido por el VSR el cual tuvo una frecuencia de 18%. El resto obtuvo un 4% en influenza y parainfluenza y 2% en el resto.

Tras una infección por rinovirus, hay una importante respuesta inmune la cual produce una disfunción de la vía aérea desde 2 semanas previas hasta 3 semanas posteriores a los síntomas clínicos.⁽²²⁾ En el año 2002 se llevó a cabo el estudio COAST por sus siglas en inglés *Childhood Origins of Asthma Study*, el cual define 2 principales factores de riesgo para el desarrollo de sibilancias persistentes o asma, los cuales son presencia de atopia (genética) e infecciones de vías aéreas bajas (ambiental).⁽²³⁾

Es importante señalar la presencia de sibilancias en pacientes que no tienen diagnóstico de asma y la asociación con el virus respiratorio en los últimos 12 meses y el virus causal de la infección respiratoria donde se obtuvo un total de 19 pacientes (44.1%). En cuanto a los pacientes con presencia de sibilancias un 36.8% se asoció con rinovirus, pacientes con antecedentes de infección con metapneumovirus B, Influenza C, parainfluenza 2, 3 y 4 así como VSR-A tuvieron una frecuencia de 5.2% respectivamente.

En cuanto a los pacientes sin sibilancias, la mayor frecuencia fue 33.3% asociado a panel viral negativo.

En este estudio, pudimos observar una incidencia de 5 casos nuevos de asma y que el virus que se presenta con mayor frecuencia en el resultado del panel viral, así como en el desarrollo posterior de asma asociado a presencia de sibilancias es el rinovirus, seguido por VSR.

En cuanto a los factores de riesgo el contacto con animales domésticos (perros, gatos y aves) encontramos que presentó una frecuencia de 55.8% y vivir a menos de 100 metros de una avenida presentó un porcentaje de 37%. La presencia de rinitis alérgica reportado en un 20.9% y de dermatitis atópica en un 14% del total de población, de los cuales el 40% del total presentó diagnóstico de asma posterior.

No fue posible determinar si la infección por rinovirus fue la causa directa del desarrollo de asma en nuestros pacientes ya que la muestra no fue suficiente y no ser el único factor de riesgo asociado para desarrollo de asma, pero sí se tiene relación por lo comentado anteriormente. Podemos concluir que la combinación de infecciones virales en especial por rinovirus, exposición a alérgenos y antecedente de atopia familiar pueden

ser factores sinergistas para el desarrollo de asma. Se debe continuar el estudio de los desencadenantes de esta patología ya que es importante realizar una prevención primaria por ser una enfermedad de impacto mundial y así disminución de exacerbaciones y costos.

CONCLUSIÓN

Está comprobado que las infecciones virales en niños desencadenan exacerbaciones de asma en niños con diagnóstico de asma, pero en niños sin diagnóstico las infecciones virales recurrentes, conducen a una respuesta inflamatoria persistente en las vías aéreas lo cual produce daño crónico y posterior desarrollo de asma, en este caso siendo rinovirus el agente causal más frecuente. El diagnóstico de asma se encuentra también asociado a otros factores de riesgo sinergistas de esta enfermedad.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

De un total de 181 pacientes, 138 fueron excluidos ya que 35 no contaban con número telefónico en el expediente clínico y 103 no fueron localizados por diversas causas. Se obtuvo una muestra total del estudio de 43 pacientes, la cual no es suficientemente grande, por lo que se resalta la importancia de continuar con el estudio teniendo como objetivo incrementar el tamaño de la muestra para su análisis posterior.

CRONOGRAMA

	Jul-2015	Sep-2015	Oct-2015	Ene-dic-2016	Feb-2017	Marzo-2017	May-2017	Jun-2017
Búsqueda de información								
Pregunta de investigación								
Presentación de tema								
Recolección de datos								
Captura de información								
Análisis estadístico								
Interpretación de resultados								
Conclusión								

REFERENCIAS

1. Diagnóstico y Manejo de La Infección Aguda de Vías Aéreas Superiores en Pacientes Mayores de 3 Meses Hasta 18 Años de Edad. México: Secretaria de Salud; 2009.
2. Noble, L., The diagnosis of wheezing in children, Northeastern Ohio Universities Colleges of Medicine and Pharmacy, Volume 77, Number 8, 2008
3. Association between respiratory viruses and asthma exacerbations, Korean J Pediatr 2014;57(1):26-28
4. Covar, R., Spahn, J., Treating wheezing in Infant, Pediatr Clin N Am 50, 2003: 631-654
- 5, 6, 7. Murray, P., Rosenthal, K., Pfaller, M., Medical Microbiology, 8th ed., Elsevier 2016: 483-505
8. Khetsuriani, N., et al., Novel human rhinoviruses and exacerbation of asthma in children, Emerging Infectious Diseases, Vol. 14, No. 11, November 2008
9. Murray, P., Rosenthal, K., Pfaller, M., Medical Microbiology, 8th ed., Elsevier 2016: 510-515
- 10, 11, 12. Murray, P., Rosenthal, K., Pfaller, M., Medical Microbiology, 8th ed., Elsevier 2016: 518-655
13. Rojas, A., Factores de riesgo para el desarrollo de asma y otras enfermedades alérgicas, Vol. 11, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2002: 67-75
14. Méndez, A., Ortega, C., Pellegrini, J., Genética del asma, BOL PEDIATR 2010; 50: 188-192
15. Barbee, R., Murphy, S., The natural history of asthma, J allergy clin immunol, 1998:865-71

16. Moore, W., et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program, *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(4):315.
17. GINA, Global Initiative for Asthma, <http://ginasthma.org> [21.05.16]
18. Vargas, M., *Epidemiología del asma*, Vol. 68(S2): S91-S97, 2009
19. Marcos, L., Martínez, F., Sibilancias y asma en pediatría: el estudio de la cohorte de Tucson, *BOL PEDIATR* 2010; 50 (SUPL. 1): 30-36
20. Solano, J., Del Río, J., Transición epidemiológica de los virus asociados a sibilancias. El papel de los nuevos virus, Hospital Infantil de México Federico Gómez, 2016
21. OMS, Organización Mundial de la Salud, Asma, nota descriptiva, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/es/> [28.06.17]
22. Kelly, J., Bussee, W., Host immune responses to rhinovirus: Mechanisms in asthma, *Allergy Clin Immunol.* 2008 October ; 122(4): 671–684
23. Lemanske, R. The Childhood Origins of Asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl. 15): 1-6

ANEXO 1

FECHA: ___/___/___
 NOMBRE DEL PACIENTE: _____
 EDAD: _____
 REGISTRO: _____
 TELÉFONO: _____
 DIRECCIÓN: _____

¿Ha recibido 3 meses de tratamiento en alergia?: SI NO Visto desde: _____
 ¿Tiene alguna enfermedad crónica?: SI NO Última consulta: _____

1. En las últimas 4 semanas, ¿qué tan frecuentemente ha experimentado el paciente alguno de los siguientes síntomas?

	A	B
A) Síntomas diurnos	<input type="checkbox"/> Dos veces por semana o menos	<input type="checkbox"/> Más de una vez por semana
B) Síntomas nocturnos o que los despierten	<input type="checkbox"/> Ninguna vez	<input type="checkbox"/> Una o más veces
C) Necesidad de tratamiento de rescate	<input type="checkbox"/> Dos veces por semana o menos	<input type="checkbox"/> Más de dos veces por semana
D) Limitación de actividades	<input type="checkbox"/> Ninguna vez	<input type="checkbox"/> Una o más veces

Si el paciente tiene tres o más casillas marcadas en la columna B precedente, ¿tres o más de dichos síntomas se presentaron en una misma semana en el transcurso de las últimas 4 semanas?

SI NO

¿Cuántas exacerbaciones ha experimentado este paciente en los últimos 12 meses? _____

¿Hace cuánto tiempo experimentó este paciente su última exacerbación? _____

2. FACTORES ASOCIADOS

	SI	NO	
¿Vive con alguien que fume?			¿Fuera o dentro de la casa?
¿Presencia de mascotas o animales en su domicilio? (Que vivan fuera o dentro de su casa)			¿Cuáles?
¿Usa o usó leña para cocinar?			¿Por cuánto tiempo?
¿Se ha cambiado de domicilio en los últimos 2 años?			¿Vive a menos de 100 pasos (100 m) de una avenida grande?
¿Ha tenido sibilancias en el último año?			¿Cuántas veces?
¿Ha tenido sibilancias en el último mes?			¿Cuántas veces?
¿Le han diagnosticado asma alguna vez?			¿En qué fecha?
¿Usa frecuentemente salbutamol?			¿Cuántas veces al año/mes/día?
¿El paciente padece rinitis alérgica?			
¿Padeció o padece eccema o dermatitis atópica?			
¿Utiliza algún otro medicamento para controlar su enfermedad?			¿Cuál?
¿Se ha hospitalizado por sibilancias?			¿En qué fecha?
¿Se ha hospitalizado por otras causas en el último año?			¿En qué fecha?
¿Ha tenido IVR en el último año?			¿Cuántas?

ANEXO 2

Tabla 2 Cuestionario ISAASC para asma.

- 1) ¿Ha tenido su hijo(a) alguna vez en el pasado sibilancias en el pecho?
Si la respuesta es no pasar a la pregunta 6. Sí
 No
- 2) ¿Ha tenido su hijo(a) en el último año chillidos o silbidos en el pecho?
Si la respuesta es no pasar a la pregunta 6. Sí
 No
- 3) ¿Cuántos ataques de chillidos ha tenido en el último año?
 Ninguno
 1 a 3
 4 a 11
 Más de 12
- 4) ¿Con qué frecuencia se ha despertado su ninguno hijo(a) por chillidos en el último año?
 (-) de 1 semanal
 (+) de 1 semanal
- 5) ¿Ha tenido en el último año silbidos que le impidieran decir una o más palabras entre cada respiración?
 Sí
 No
-
- 6) ¿Ha tenido su hijo(a) asma alguna vez?
 Sí
 No
- 7) En el último año ¿ha tenido silbidos en el pecho durante o después del ejercicio?
 Sí
 No
- 8) En el último año ¿ha tenido tos seca en la noche, aparte de la tos por infecciones Respiratorias?
Resfrío, bronquitis, neumonías, etc. Sí
 No
- 9) ¿Ha tenido en el último año chillidos en el pecho frente a alguno de estos elementos?
Marcar los que correspondan
- | | | |
|--|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Polvo | <input type="checkbox"/> Cambios de clima | <input type="checkbox"/> Emociones |
| <input type="checkbox"/> Pelos | <input type="checkbox"/> Aire frío o refrigeración | <input type="checkbox"/> Llantos |
| <input type="checkbox"/> Plumas | <input type="checkbox"/> Humo de cigarrillos | <input type="checkbox"/> Risa |
| <input type="checkbox"/> Pólenes, pastos | <input type="checkbox"/> Olores fuertes, perfumes, aerosoles | <input type="checkbox"/> Resfríos |
- 10) ¿Ha tenido contacto con animales? ¿Cuáles? (marcar lo que corresponda)
 Perros Gatos Cucarachas Otros
- 11) ¿Con qué frecuencia tiene contacto con fumadores o humo de cigarrillo?
 Frecuente A veces Nunca

ANEXO 3

Fecha de hoy: _____

Nombre y apellido del paciente: _____

PARA LOS PACIENTES:

Tome la Prueba de Control del Asma (Asthma Control Test™ – ACT) para personas de 12 años de edad en adelante.

Averigüe su puntaje. Comparta sus resultados con su médico.

Paso 1 Anote el número correspondiente a cada respuesta en el cuadro de la derecha.

Paso 2 Sume todos los puntos en los cuadros para obtener el total.

Paso 3 Llévele la prueba a su doctor para hablar sobre su puntaje total.

1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?					PUNTAJE <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> TOTAL <input type="text"/>
Siempre (1)	La mayoría del tiempo (2)	Algo del tiempo (3)	Un poco del tiempo (4)	Nunca (5)	
2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado aire?					
Más de una vez al día (1)	Una vez por día (2)	De 3 a 6 veces por semana (3)	Una o dos veces por semana (4)	Nunca (5)	
3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?					
4 o más noches por semana (1)	2 ó 3 veces por semana (2)	Una vez por semana (3)	Una o dos veces (4)	Nunca (5)	
4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)?					
3 o más veces al día (1)	1 ó 2 veces al día (2)	2 ó 3 veces por semana (3)	Una vez por semana o menos (4)	Nunca (5)	
5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?					
No controlada, en absoluto (1)	Mal controlada (2)	Algo controlada (3)	Bien controlada (4)	Completamente controlada (5)	
<small>Derechos de autor 2002, por QualityMetric Incorporated Asthma Control Test es una marca comercial de QualityMetric Incorporated.</small>					

Si obtuvo 19 puntos o menos, es posible que su asma no esté tan bien controlada como podría. Hable con su médico.

PARA LOS MÉDICOS:

La Prueba ACT:

- Ha sido convalidada clínicamente por espirometría y evaluaciones de especialistas¹
- Tiene el apoyo de la American Lung Association (Asociación Americana del Pulmón)
- Consiste en un breve cuestionario de 5 preguntas al que el paciente responde independientemente y que puede ayudarle al médico a evaluar el asma de sus pacientes durante las últimas 4 semanas.

Referencia: 1. Nathan RA et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:59-65.