UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FRECUENCIA DE SÍNTOMAS DE ASMA EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES EN PACIENTES MAYORES DE 6 AÑOS DE EDAD, CON ANTECEDENTE DE SIBILANCIAS ASOCIADAS A INFECCIÓN DE VÍAS RESPIRATORIAS POR VIRUS

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

Dr. Omar Vargas Martínez

TUTORES:
Dr. Jaime Del Rio Chivardi
Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez

CIUDAD DE MÉXICO **FEBRERO 2021**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

DR. JAIME DEL RIO CHIVARDI

DIRECTOR DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y ALÉRGIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DRA. ELSY MAUREEN NAVARRETE RODRÍGUEZ

ASESORA METODOLÓGICA

MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y ALÉRGIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

INDICE

1. Introducción …….. 3
2. Marco Teórico……... 4
3. Antecedentes …… 13
4. Planteamiento del problema……. 19
5. Pregunta de Investigación…… 20
6. Justificación…… 20
7. Objetivos…….. 20
8. Hipótesis…….. 21
9. Metodología…… 21
10. Descripción de la Metodología…… 23
11. Análisis Estadístico…… 25
12. Variables…… 26
13. Cronograma de Actividades…… . 29
14. Resultados…… 30
15. Discusión……32
16. Conclusión…… 34
17. Consideraciones Éticas…… 35
18. Limitaciones del Estudio…… 35
19. Referencias…….. 36
20. Anexos…….. 39

1. INTRODUCCIÓN

Una de las enfermedades respiratorias infantiles crónicas más comunes a nivel mundial es el asma, que si bien, aún no se determina la principal causa, se han descrito factores asociados a su inicio y progresión, manteniendo a esta entidad como una causa importante de limitación funcional y ausentismo escolar a nivel mundial. Se conoce al asma como un proceso inflamatorio de las vías respiratorias, caracterizado por hiperreactividad bronquial secundaria a un gran numero de estímulos tanto externos como internos, que provocan una obstrucción variable y reversible de la vía aérea.[1]

Dentro de los estímulos que pueden desencadenar o agudizar los síntomas asmáticos, podemos encontrar una gran variedad ya descritos en la literatura, dentro de estas, las infecciones virales han sido las mayormente estudiadas en edades tempranas, sin tener datos o cifras precisas de la frecuencia del desarrollo de síntomas de asma en etapas posteriores.[2]

Las evidencias científicas actuales sugieren que los dos componentes esenciales del fenotipo asmático son la inflamación bronquial y el remodelado de la vía aérea, caracterizado por cambios estructurales que afectan a la capa epitelial, subepitelial, al músculo liso de la vía aérea y a los vasos bronquiales, todo esto como una interacción entre factores genéticos y ambientales en los que se incluyen agentes infecciosos, que de los más relacionados se encuentras los virus.

El desarrollo de pruebas de PCR para virus como el *Rinovirus (RV)* y *Virus Sincitial Respiratorio (VSR)* en muestra de mucosa nasofaríngea nos abre las puertas a estudios de seguimiento para demostrar su relación con padecimientos crónicos de la vía respiratoria como lo es el asma, la cual ha sido fuertemente relacionada, por lo que este estudio sería de vital importancia con el fin de poseer datos precisos de su asociación con los síntomas asmáticos en la infancia para una pronta atención y manejo en los pacientes que la requieren para tener un impacto positivo en la calidad de vida y disminuir la mortalidad, que aunque se ha reportado en descenso, continua siendo un problema de salud pública mundial. 24

2. MARCO TEÓRICO

ETIOLOGÍA

En la actualidad, no se ha determinado la causa del asma infantil, sin embargo se ha asociado a una combinación de exposiciones ambientales y predisposiciones biológicas y genéticas. Como principal asociación se encuentra la respuestas inmunitaria a estas exposiciones frecuentes de la vía respiratoria (p. ej., virus respiratorios, alérgenos, humo de tabaco, contaminantes atmosféricos, etc.) que pueden estimular una inflamación prolongada y patogénica, además de una reparación de los tejidos respiratorios lesionados. Posteriormente surge la disfunción pulmonar y la reestructuración de la vía respiratoria. Estos procesos patogénicos en el pulmón en crecimiento durante las primeras fases de la vida influyen de manera adversa en el crecimiento y diferenciación de las vías respiratorias, lo que conduce a una alteración de éstas en edades maduras. Una vez que el asma ha aparecido parece que la exposición inflamatoria continua la empeora, induciendo la persistencia de la enfermedad y aumentando el riesgo de exacerbaciones graves.

Genética

Hasta la fecha se han ligado al asma más de 100 locus génicos, aunque pocos se han ligado de forma reproducible al asma en diferentes cohortes estudiadas. Las variantes replicadas comprenden locus génicos que contienen genes proinflamatorios y proalergénicos. Como los marcadores epigenéticos son hereditarios, son reactivos a exposiciones ambientales y pueden dar lugar a cambios rápidos y persistentes en la expresión génica, es por lo se asocia que la modificación epigenética de los genes intervenga en el asma.

Ambiente

Los episodios recidivantes de sibilancias al principio de la infancia se asocian a virus respiratorios frecuentes, especialmente a Rinovirus (RV), que son frecuentes en el

resfriado común, y también a Virus Sincitial respiratorio. (VSR), el virus de la gripe, además de algunos otros como el adenovirus, el virus parainfluenza y el metapneumovirus. Otras exposiciones como a los alérgenos del hogar, pelo de mascotas, humo de tabaco, el aire frío y seco y la hiperventilación por actividad física, por mencionar algunos, pueden exacerbar también la inflamación activa de las vías respiratorias, aumentar la gravedad de la enfermedad y perpetuar el asma.

Las células inflamatorias como mastocitos, eosinófilos, linfocitos T y neutrófilos; los mediadores químicos como la histamina, leucotrienos, factor activador de plaquetas y bradicidina; así como los factores quimiotácticos como las citocinas, median en la inflamación subyacente que se encuentra en las vías respiratorias asmáticas, la cual contribuye a la hiperreactividad de las vías respiratorias, que se constriñen en respuestas a los estímulos y dando lugar a edema, aumento de la producción de moco en los pulmones, mayor flujo de células inflamatorias dentro de las vías respiratorias y descamación de las células epiteliales. La inflamación crónica puede inducir una reestructuración de las vías respiratorias, lo que da lugar a una proliferación de proteínas de la matriz extracelular u a hiperplasia vascular, que puede conducir a cambios estructurales irreversibles y a una perdida progresiva de la función pulmonar.

EPIDEMIOLOGÍA

Se conoce al asma como la enfermedad crónica más frecuente de la infancia en los países industrializados, afecta aproximadamente a 7 millones de niños menores de 18 años, y según la OMS está presente en todos los países, independientemente de su grado de desarrollo, sin embargo más del 80% de las muertes por asma tienen lugar en países de bajos ingresos bajos.

Se ha descrito que durante la niñez el asma es más frecuente en el sexo masculino, pero después de la adolescencia y en todas las etapas posteriores la frecuencia aumenta en mujeres, por otro lado se afirma que el asma puede afectar a personas de cualquier edad, sin embargo, la frecuencia con que determinados grupos de edad son afectados es muy variable, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de

Enfermedades Respiratorias en 2009, encontró una mayor incidencia en el grupo etario de 1 a 4 años. (25)

Igualmente se sabe que el asma es una enfermedad que produce una morbilidad considerable, hasta 2011 más de 10 millones de niños (14% de los niños estadounidenses) habían sido diagnosticados de asma y un 70% de este grupo refería asma en el momento actual. El sexo masculino y vivir en la pobreza son factores de riesgo demográficos de asma infantil en Estados Unidos.(25) En Estudios realizados en México, se han reportado mayores tasas de diagnóstico, ubicando por estados de la republica mexicana que la incidencia promedio en los últimos años antes del 2010 fue mucho mayor en Tabasco y Yucatán y menor estados como Tlaxcala y Puebla, ubicando a la ciudad de México en un 13ª lugar de incidencia.

TIPOS DE ASMA INFANTIL

Hay dos clases frecuentes de asma infantil basadas en diferentes cursos naturales, el primer tipo son las sibilancias recidivantes, que al principio de la infancia son desencadenadas sobre todo por infecciones víricas frecuentes de la vía respiratoria que habitualmente se resuelven durante los años preescolares o primeros años escolares y el segundo tipo es el asma crónica asociada a la alergia que persiste en fases posteriores de la infancia y a menudo en la vida adulta. Los niños escolarizados con asma persistente leve-moderada mejoran generalmente en la adolescencia y algunos (alrededor del 40%) sufren una enfermedad intermitente. Siendo más probable que remita la enfermedad más leve. El tratamiento con corticoides controladores inhalados en los niños con asma persistente no modifica la probabilidad de superar el asma en fases posteriores de la infancia; pero, como los niños con asma mejoran generalmente con la edad, su necesidad de tratamiento conservador disminuye posteriormente y a menudo se resuelve. La declinación progresiva de la función pulmonar puede ser una característica de la enfermedad persistente grave.

El asma también se clasifica por la gravedad de la enfermedad en intermitente o persistente, por lo que se usa para diagnóstico en el paciente de primara vez y no se modifica a lo largo del tiempo; además por presencia de síntomas se clasifica en leve, moderada o grave; otra manera de clasificarla es por el control, pudiendo ser bien

controlada o no controlada, especialmente para su tratamiento y para las visitas subsecuentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La tos seca y las sibilancias espiratorias intermitentes son los síntomas crónicos más comunes del asma. Los niños mayores y los adultos referirán sensación de respiración insuficiente y congestión y opresión torácicas; los niños pequeños es más probable que presenten dolor torácico intermitente no focalizado. Los síntomas respiratorios pueden empeorar por la noche, asociados al sueño, en especial durante las exacerbaciones prolongadas desencadenadas por infecciones respiratorias o aeroalérgenos. Los síntomas diurnos, ligados a menudo a actividades físicas (inducidos por el ejercicio) o al juego, los refieren con mayor frecuencia los niños. Otros síntomas de asma en los niños pueden ser sutiles e inespecíficos, como la limitación impuesta por ellos mismos en las actividades físicas, el cansancio general (posiblemente debido a trastornos del sueño) y la dificultad para mantener el nivel de los compañeros en las actividades físicas.

La anamnesis reflejará la frecuencia, la intensidad y los factores que empeoran los síntomas del niño, así como antecedentes familiares de asma y alergia. Entre los factores de exacerbación se incluyen infecciones víricas, exposición a alérgenos e irritantes, ejercicio, emociones y cambios de tiempo/humedad. Algunos padecimientos como la rinosinusitis, el reflujo gastroesofágico y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (especialmente acido acetilsalicílico) pueden agravarla. 25

Durante los episodios agudos puede haber taquipnea, taquicardia, tos, sibilancias u una fase espiratoria prolongada, los hallazgos físicos pueden ser sutiles. Puede que las sibilancias clásicas no sean importantes si existe poco movimiento de aire debido a la obstrucción de las vías respiratorias. Conforme progresa el ataque puede observase cianosis, disminución del movimiento de aire, retracciones, agitación, incapacidad para hablar, posición de trípode, diaforesis y pulsos paradójicos, además la exploración puede mostrar evidencias de otras enfermedades atópicas como el eccema o rinitis alérgica.

Para el diagnóstico, además del cuadro clínico característico, se debe evidenciar limitación variable del flujo de aire espiratorio. Por lo que la realización de una espirometría con test broncrodilatador ayuda a confirmar el diagnostico de asma en pacientes con síntomas sugestivos. La normalidad de la espirometría en un paciente con sospecha clínica no excluye el diagnóstico y obliga a proseguir el estudio del paciente. 3

La reversibilidad del broncodilatador puede estar ausente durante exacerbaciones graves o infecciones virales. Si la reversibilidad del broncodilatador no está presente cuando se prueba por primera vez, el siguiente paso depende de la urgencia clínica y la disponibilidad de otras pruebas. 1

Una vez que se diagnostica el asma, la función pulmonar es más útil como indicador de riesgo futuro. Se debe registrar en el momento del diagnóstico, 3 a 6 meses después de comenzar el tratamiento y, posteriormente se recomienda hacer pruebas de función pulmonar periódicamente. A la mayoría de los pacientes se les debe medir la función pulmonar al menos cada 1-2 años, más a menudo en niños y en aquellos con mayor riesgo de brotes o disminución de la función pulmonar. 1

La prueba cutánea de alergia debe incluirse en la evaluación de todo los niños con asma persistente, pero no durante na exacerbación. Lo resultados positivos de la prueba, identifica una hipersensibilidad inmediata a aeroalérgenos que se correlacionan en gran medida con provocaciones bronquiales con alérgenos.

La radiografía de tórax se realizará con el primer episodio de asma o con episodios recurrentes de tos o sibilancias no diagnosticadas, para excluir anomalías anatómicas. No son necesarias con episodios nuevos a no ser que aparezca fiebre o hallazgos localizados en la exploración física.

Dos formas nuevas de controlar directamente el asma u la infamación de las vías aéreas son el análisis de óxido nítrico espirado u el análisis cuantitativo del esputo para eosinofilia, sin embargo son técnicas poco disponibles.

TRATAMIENTO

El tratamiento médico óptimo, incluye planes de acción enfocados a la educación de padres y niños con asma, que dan como resultado mejoría en la función pulmonar y el automanejo, logra disminuir el ausentismo escolar, las visitas a urgencias y los síntomas nocturnos, además incluye varios componentes clave como el control medioambiental, farmacoterapia y educación del paciente, incluyendo la adquisición de aptitudes para el autotratamiento.

En todos los niños con asma debe reducirse al mínimo la exposición a alérgenos, asió como el contracto con personas que tengan infecciones víricas. Está indicado contar con esquema de vacunación completo para la edad, con refuerzos anuales adicionales.

Los medicamentos para el asma pueden dividirse en medicamentos de control a largo plazo y en medicamentos de alivio rápido.

Medicamentos de control a largo plazo

Los corticoides inhalados son los medicamentos antiinflamatorios más eficaces para el tratamiento del asma crónica persistente, y son el tratamiento preferido cuando se inicia la terapia de control a largo plazo. La intervención precoz con estos medicamentos reduce la morbilidad, pero no altera la evolución natural de la enfermedad. Su uso regular disminuye la hiperreactividad de las vías respiratorias, la necesidad de tratamiento broncodilatador de rescate y los riesgos de hospitalización. Están disponibles como aerosol para inhalación, inhalador de polvo seco y solución para nebulización.

Los modificadores de los leucotrienos son medicamentos de uso diario por vía oral que inhiben la inflamación y la broncoconstricción de musculo liso de las vías respiratorias. El más usado de esta clase es el montelukast, que es un antagonista de los receptores de leucotrienos cisteínicos, el cual se administra una vez al día, por las noches, en dosis de 4 mg en niños de 6 meses a 5 años, comprimidos de 5 mg en niños de 6 a 14 años y comprimidos de 10 mg a partir de los 15 años de edad.

En los agonistas Beta-2 de acción prolongada, que incluyen el formoterol y salmeterol, se administran dos veces al día y relajan el músculo liso de las vías respiratorias durante 12 horas, pero no tienen ningún efecto antiinflamatorio importante, por lo que la adición de un corticoide inhalado es más beneficiosa que la duplicación de la dosis de corticoides inhalados. El formoterol se ha aprobado en niños mayores de 5 años para el tratamiento de mantenimiento del asma y como prevención del asma inducida por el ejercicio, tiene un inicio de acción rápido (15 minutos), similar al de salbutamol. El salmeterol está aprobado en niños de 4 años de edad o mayores, tiene un comienzo de acción de 30 minutos.

La teofilina era usada frecuentemente hace algunos años, pedo debido a que el tratamiento actual tiene como objetivo el control inflamatorio, su utilización se ha reducido. Su efecto broncodilatador tiene una leve eficacia, y se considera adyuvante alternativo a los corticoides inhalados en dosis bajas.

Dentro de los anticuerpos monoclonales, el Omalizumab es de tipo anti-IgE humanizado que evita la unión de la IgE a los receptores de alta afinidad en los basófilos y los mastocitos. Se ha aprobado para el asma alérgica de moderada a grave en niños mayores de 12 años. Se administra mediante vía subcutánea cada 2 a 4 semanas, dependiendo del peso corporal y de los valores de IgE sérica previos al tratamiento.

Medicamentos de rescate

Los agonistas Beta-2 de acción corta como el salbutamol, que es el mas usado, son broncodilatadores eficaces que ejercen su efecto relajando el musculo liso bronquial a los 5 – 10 minutos de la administración y su efecto dura 4 – 6 horas. Generalmente se prescriben para síntomas agudos y como profilaxis antes de la exposición a alérgenos y antes del ejercicio. Se prefiere la vía inhalada sobre la vía oral, ya que los efectos adversos son menores. Su uso excesivo implica un control inadecuado, en el que puede estar justificado un cambio en la medicación.

Dentro de los más usados de los fármacos anticolinérgicos, se encuentra el bromuro de ipatropio que es un broncodilatador anticolinérgico que mejora la

broncoconstricción, disminuye la hipersecreción mucosa y contrarresta la irritabilidad del receptor de latos mediante la unión de la acetilcolina a los receptores muscarínicos que se encuentran en el músculo liso bronquial. Parece tener un efecto aditivo con los agonistas Beta-2 cuando se usa para las exacerbaciones agudas del asma. 25

Los corticoides orales suelen usarse en dosis elevadas por 3 a 10 días a los niños con exacerbaciones agudas. El uso prolongado de corticoides orales puede dar lugar a efectos adversos sistémicos como supresión del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal, rasgos cushingoides, aumento de peso, etc. Los niños con asma grave pueden necesitar corticoides orales durante periodos prolongados. La dosis debe reducirse tan pronto como sea posible a la dosis mínima eficaz, preferiblemente en días alternos.

El manejo del asma se ha establecido de acuerdo con la clasificación de GINA, la cual se realiza por pasos. El paso con el que se inicia, depende de la gravedad de los síntomas. Cuando se indica en un paciente con asma persistente, debe comenzarse en el paso 2 o si esta muy sintomático con el paso 3. Más adelante, dependiendo el control de los síntomas, se pueden disminuir o incrementar pasos de tratamiento cada 3 meses, tomando en cuenta siempre la edad del paciente para cada dispositivo de inhalación indicado.[3]

COMPLICACIONES

Las exacerbaciones de asma, de inicio súbito, son deterioros episódicos de la enfermedad preexistente, causante de ansiedad y menor calidad de vida en prácticamente todos los grupos etarios. Aunque las manifestaciones clínicas no son específicas, los pacientes pediátricos comúnmente presentan varios síntomas no patognomónicos, que incluyen sibilancias, tos y dificultad respiratoria. Este cuadro clínico podría adaptarse perfectamente a otras entidades patológicas que no justifican un tratamiento de emergencia, como infecciones del tracto respiratorio, laríngeo o traqueomalacia,, anomalías estructurales de las vías respiratorias superiores e inferiores, obstrucción mecánica, fibrosis quística, bronquiolitis, sibilancias agudas y sibilancias posteriores a bronquiolitis.[4]

Entre los factores que culminan con una función bronquial alterada y predisponen a las exacerbaciones del asma, las infecciones virales respiratorias agudas son las más importantes.[5] El virus sincitial respiratorio (VSR) se asocia con diferentes fenotipos de sibilancias y constituye la causa principal de bronquiolitis infantil grave durante los meses de invierno (16–70%).[6] Las similitudes de la bronquiolitis inducida por VSR con los ataques agudos de asma, han generado un debate prolongado sobre su capacidad potencial para provocar el asma. Sin embargo, esta hipótesis no fue probada hasta la década de los noventa. En ese momento, el desarrollo de técnicas de detección altamente sensibles y específicas condujo a estudios que proporcionaron pruebas sólidas de implicaciones virales en la mayoría de las exacerbaciones del asma pediátrica.[6] De ahí en adelante, esta asociación se ha investigado más a fondo y se ha respaldado de manera más sólida.[7],[8] Sin embargo, aunque las infecciones por VSR pueden facilitar los ataques de sibilancias agudas en bebés, este no es el caso en niños mayores.[9] A la inversa, el rinovirus (RV) se ha catalogado como la principal causa de los ataques de asma inducidos por virus. El RV es un virus de considerable heterogeneidad con más de 100 serotipos, es la causa principal del resfriado común y se asocia sistemáticamente con ataques de asma de inicio súbito en niños y adultos.[6,9,5]

3. ANTECEDENTES

LOS VIRUS RESPIRATORIOS COMO FACTORES PRECIPITANTES PARA EL DESARROLLO DE ASMA

Los virus respiratorios que producen sibilancias en niños son frecuentes, pero las razones por las que algunos causan síntomas respiratorios más graves que otras no están claras. El *Rinovirus* (RV), es un virus ARN, sin envoltura, perteneciente a la familia *Picornaviridae*, que consta de más de 160 tipos individuales que se clasifican en tres especies principales (A, B y C) basadas en la genética viral. Las enfermedades relacionadas con el RV se distribuyen a nivel mundial y, por lo general, tienen picos estacionales en primavera y otoño en regiones geográficas con climas templados. Evidencia actual sugiere que el RV puede infectar el tracto respiratorio inferior y se ha considerado como un factor etiológico importante para presentar síntomas de asma en la edad preescolar. Aproximadamente del 20–40% de los niños menores de 1 año con bronquiolitis tienen una infección por RV, el cual aumenta a aproximadamente el 50%, en los niños hospitalizados con sibilancias a los 3 años de edad.[12] Un estudio acerca de las células epiteliales ciliadas de las vías respiratorias infectadas con rinovirus ha proporcionado una nueva perspectiva de por qué este tipo de virus produce infecciones clínicas más graves que los otros dos tipos de VR (tipo A y B). Se hicieron varios hallazgos clave: 1) RV-C15 se dirige específicamente a las células epiteliales de las vías respiratorias; 2) CDHR3, el receptor celular para RV tipo C, se expresó preferentemente en las células epiteliales ciliadas de las vías respiratorias; 3) la inoculación en cultivo con RV-C15 disminuyó la expresión del receptor CDHR3; y 4) La expresión de CDHR3 disminuyó en las células en el cultivo que dio positivo para RV-C15. Estos datos proporcionaron excelente evidencia, en el que el RV-C utiliza un mecanismo aún no identificado para obtener una ventaja inmunológica al engañar al huésped para que disminuya la expresión de su receptores. Esto también podría ocurrir de forma pasiva si el RV-C tiene un efecto citopático en las células ciliadas que expresan CDHR3. Sin embargo, no se descarta la posibilidad alternativa de que el huésped humano cierre la expresión de CDHR3 en la infección por RV-C para limitar la propagación o la intensidad de la infección.10

Se han descrito estudios que demuestran que los asmáticos han reducido la inmunidad innata, pero aun no esta claro el porque. En el caso del RV-C, parece ser capaz de interferir con la respuesta inmune innata para facilitar la infectividad, además se encontró la disminución de los niveles de ARNm del interferón-β. Sin embargo, una explicación alternativa es que el huésped humano reduce la actividad inmune innata excesiva para limitar la respuesta inflamatoria a la infección.[13]

Otra agente fuertemente relacionado es el *Virus Sincitial Respiratorio (VSR),* que es causa de hasta el 70% de infecciones respiratorias en menores de 6 años, con la mayoría de infecciones antes de los 3 años de edad. En humanos, hay dos serotipos distintos. En niños menores de 18 años, la infección se asocia a infecciones del tracto superior e inferior de moderadas a severas.8

Los reportes a nivel mundial muestran una asociación entre la carga viral respiratoria, la presencia de sibilancias y atopia, lo que sugiere que el ambiente inflamatorio resultante de la infección epitelial pulmonar por VSR puede favorecer la aparición de manifestaciones clínicas de asma en años posteriores, después de resolverse la infección.7

Una causa directa del desarrollo de asma es la infección por VSR, la cual se asocia principalmente por alterar las respuestas inmunológicas a nivel tisular local a la exposición a antígenos comunes, además de que la infección en el período neonatal por VSR se asocia a respuesta de linfocitos Th2 alterada, en contraste con la respuesta mediada por linfocitos Th1 en adultos infectados por VSR, sugiriendo que hay una relación con el microambiente rico en citocinas que se vuelve permisivo al desarrollo de asma.8

Se ha demostrado que las infecciones virales agudas, están temporalmente asociadas con un numero importante de consecuencias clínicas, incluyendo el desarrollo de enfermedades asociadas a sibilancias en infantes y niños pequeños; inicio de exacerbaciones de asma en niños y adultos; e induciendo alteraciones en la fisiología de la vía aérea a corto y largo plazo, que incluyen el incremento de la respuesta a estímulos, anormalidades en el flujo de aire y en el intercambio de gases, así como cambio en los volúmenes pulmonares.

Los virus respiratorios frecuentemente asociados con episodios de sibilancias en la infancia temprana incluyen al *Virus Sincicial Respiratorio* (VSR), *Rinovirus* (RV), *Metaneumovirus*, *Virus de la Influenza*, *Virus Parainfluenza* y *Adenovirus*.7 Existen estudios epidemiológicos que reportan que estos virus asociados a sibilancias durante las primeras etapas de la vida, en particular en la infancia, contribuyen en el desarrollo de asma; además, se ha investigado el rol etiológico que tienen virus específicos, el estudio Childhood Origins of Asthma (por sus siglas en inglés, COAST) encontró que las sibilancias relacionadas a *Rinovirus* en los primeros 3 años de vida, es el factor más importante para desarrollar asma en niños a los 6 años de edad, sin importar la sensibilización aeroalergénica u otro factor de riesgo. Así también, se ha documentado en un estudio de cohorte, la alta prevalencia de asma, posterior a un episodio de bronquiolitis severa por VSR, con 21% de niños hospitalizados por bronquiolitis por VSR que tienen asma a los 6 años de edad, comparados con una cohorte de control de 5%. Por otro lado, existen otros estudios, que documentan resultados contradictorios, reportando que las infecciones en edad temprana, protegen contra enfermedades alérgicas, incluyendo el asma infantil (hipótesis de higiene). 1

La discrepancia que existe en la literatura, es importante de abordar, ya que puede afectar la forma en la que se determina el riesgo de desarrollar asma infantil y por lo tanto, la identificación de niños con alto riesgo, que puede ser la clave para la prevención y tratamiento oportuno.

A partir de evaluaciones epidemiológicas prospectivas, para muchos individuos, el fenotipo tiene sus raíces en los primeros años de vida. En los niños, las sibilancias asociadas con infecciones del tracto respiratorio bajo, han sido identificadas en pacientes a los 6 años de edad; basado en el tiempo de inicio y el patrón de los síntomas, estos niños se han agrupado en al menos tres grupos:

- Sibilantes transitorios: síntomas presentes en los 3 primeros años, desaparecen a los 3 años de edad.
- Sibilantes persistentes: síntomas presentes en los 3 primeros años y que permanecen mas allá de los 3 años de edad.

- Sibilantes de inicio tardío: síntomas no presentes en los 3 primeros años, pero los síntomas se presentan entre los 3 y 6 años de edad.

Ambos factores, tanto virus específico y hospedero específico, pueden contribuir a la expresión clínica de estos fenotipos. Los factores virales específicos incluyen, la habilidad de inducir anticuerpos de inmunoglobulina tipo IgE. Los factores específicos del hospedero, que parecen ser importantes en el fenotipo del sibilante transitorio, son ante todo el tamaño pulmonar, mientras que en el fenotipo del sibilante persistente, incluyen, exposición pasiva a humo, historia materna de asma, y una concentración sérica elevada de IgE obtenida a los 9 – 12 meses de edad. Por otro lado, la prevalencia de sensibilización alérgica, a los 6 años de edad, esta aumentada en los fenotipos de los sibilantes persistentes y los de inicio tardío, pero los niveles séricos de IgE, están únicamente aumentados en los fenotipos persistentes que son evaluados a los 9 meses de edad, lo que sugiere que la interacción ambiental, puede contribuir con la expresión de estos dos fenotipos. [13]

Principales cohortes pediátricas que asocian el riesgo de desarrollo de asma después de un infección respiratoria por Rinovirus				
Autor, Año	**Tipo de Estudio**	**N**	**Objetivo**	**Resultados**
Lemanske et al., 2005[14]	Transversal descriptivo	285	Evaluar la relación de forma prospectiva desde el nacimiento hasta los 3 años de edad en niños genéticamente en alto riesgo de desarrollar enfermedades respiratorias alérgicas.	Cualquier enfermedad respiratoria moderada a grave sin sibilancias durante la infancia (OR 5=3.6), y al menos 1 enfermedad sibilante con virus sincitial respiratorio (RSV; OR=3.0), rinovirus (OR=10) y / o patógenos no RV/ RSV (OR=3.9)
Jackson et al., 2008[2]	Transversal descriptivo	259	Definir la relación entre enfermedades virales específicas y el desarrollo del asma en los primeros 3 años de vida.	A los 3 años de edad, las sibilancias por RV (OR, 25.6) se asociaron más fuertemente con el asma a los 6 años que la sensibilización aeroalérgica (OR, 3.4). Casi el 90% (26 de 30) de los niños que tenían sibilancias por RV en el año 3, tenían asma a los 6 años de edad.
Rubner et al., 2016[15]	Transversal descriptivo	259	Identificar las relaciones entre los factores de riesgo de la vida temprana y el desarrollo posterior del asma a los 6 o 13 años.	Se encontró un total de 454 enfermedades respiratorias con sibilancias durante los primeros 3 años de vida: 153 enfermedades en 76 niños de 0 a 1 año, 155 enfermedades en 72 niños de 1 a 2 años y 146 enfermedades en 63 niños en el tercer año de vida. Se identificó una etiología viral en 398 (90%) de estos especímenes. Los tipos de virus detectados durante los primeros 3 años de vida incluyeron RV (212 [48%]), RSV (93 [21%]).
Teeratakulpisarn et al., 2014[16]	Prospectivo	145	Detectar los agentes patógenos causantes en niños hospitalizados con un primer episodio de sibilancias agudas y comparar el impacto respectivo en la recurrencia de sibilancias y el desarrollo de asma.	145/170 muestras (85%) fueron positivas para patógenos. RSV, rinovirus, influenza y bacterias se encontraron en 64.7%, 18.2%, 17.6%, 12.9% de niños respectivamente
De Winter et al., 2015[17]	Prospectivo	181	Determinar la asociación de sibilancias asistidas médicamente a la edad de tres años en enfermedades sibilantes por RV en el primer año de vida en niños de bajo riesgo sin asma en los padres.	De los 18 niños con enfermedades sibilantes por RV en el primer año de vida, 7 (39%) desarrollaron sibilancias durante el tercer año de vida, en comparación con 10 de 163 (6%) niños que no tuvieron sibilancias por RV en el primer año de vida. Año de vida

Principales cohortes pediátricas que asocian el riesgo de desarrollo de asma después de una infección respiratoria por VSR

Autor, Año	Tipo de Estudio	N	Objetivo	Resultados
Stein et al., 1999[18]	Transversal descriptivo	888	Estudiar la relación entre las infecciones de vías respiratorias bajas por VSR y el subsecuente desarrollo de sibilancias y atopia antes de los 3 años de vida.	519 niños (58.5%) tenían al menos una enfermedad del tracto respiratorio inferior, pero solo 472 (90.9%) tenían pruebas registradas de virus y otros agentes. De estos 472 niños, 207 (43 · 9%) tenían enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS.
Kusel et al., 2007[19]	Prospectivo	198	La asociación entre bronquiolitis grave por VSR en la primera infancia y sibilancias recurrentes y asma en la infancia tardía	70 (35.4%) de los niños nunca presentaron sibilancias durante los primeros 5 años de vida. Se encontró que 68 (34.3%) tenían sibilancias transitorias, 19 (9.6%) eran sibilantes de inicio tardío y 41 (20.7%) eran sibilantes persistentes. 53 (28.3%) tenían sibilancias actuales a la edad de resultado. 37 (18.7%) tenían asma actual a los 5 años.
Jackson et al., 2008[2]	Transversal descriptivo	285	La relación entre el momento de inicio y la etiología de las infecciones respiratorias virales en la vida temprana y el desarrollo posterior del asma infantil a los 6 años de edad.	Se documentaron un total de 454 enfermedades respiratorias con sibilancias durante los primeros 3 años de vida: 153 enfermedades en 76 niños de 0 a 1 año, 155 enfermedades en 72 niños de 1 a 2 años y 146 enfermedades en 63 niños en el tercer año de vida. Esto mediante muestras de lavado nasofaríngeo qye se obtuvieron de 442 (97%) de estas enfermedades sibilantes. Se identificó una etiología viral en 398 (90%) de estos especímenes. Los tipos de virus detectados durante los primeros 3 años de vida incluyeron RV (212; 48%) y RSV (93; 21%).
Sigurs et al., 2010[7]	Transversal descriptivo	47	Valorar si la mayor prevalencia de asma o sibilancias recurrentes, alergia clínica y sensibilidad alérgica persisten a los 18 años, además de describir los patrones de sibilancias en ambas cohortes e investigar cómo se relaciona la función de las vías respiratorias grandes y pequeñas con la bronquiolitis severa por VSR.	Cuarenta y seis de los 47 sujetos con VSR y 92 de los 93 controles fueron seguidos hasta los 18 años de edad. El asma actualmente se documentó en 18 de 46 (39%) sujetos con VSR y 8 de 92 (9%) controles.
Bacharier et al., 2012[20]	Transversal descriptivo	81	Describir la prevalencia del asma y evaluar los posibles determinantes del asma después de una infección grave del tracto respiratorio inferior por VSR durate.	Las sibilancias recurrentes después de un episodio de bronquiolitis severa por VSR fueron comunes: el 92% de los participantes experimentó 1 o más episodios de sibilancias adicionales antes de los 3 años de edad, y solo el 27% de los participantes no experimentó otro episodio de sibilancias después de los 3 años de edad. Casi la mitad (48%) de los participantes del estudio recibieron un diagnóstico de asma por parte de un médico antes de los 7 años, y el 35% se clasificó como asma activa antes de los 7 años de edad..
Mikalsen et al., 2012[21]	Casos y controles	121	Evaluar la función pulmonar, la hiperreactividad bronquial y la aparición de asma y atopia a los 11 años de hospitalización por bronquiolitis en el primer año de vida, con especial atención al papel del género y al virus involucrado.	El asma fue más frecuente después de bronquiolitis en un reporte negativo de VSR en comparación con los controles (35.5% vs. 9.2%; p <0.001), pero no después de bronquiolitis con un reporte positivo para VSR (15.6%; p = 0.144).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es un problema de salud pública mundial, de acuerdo con el Estudio Internacional de Asma y Alergia en Niños (International Study of Asthma and Allergies in Childhood [ISAAC]), muestran que la región de Latinoamérica presenta alta prevalencias de asma, en el grupo de edad de 6-7 años con una media de 17.3 %, con un rango de 41-26.9 %, En México, de acuerdo a la OMS, el 7% de la población padece asma, lo cual significa aproximadamente 8.5 millones de mexicanos enfermos por este padecimiento respiratorio crónico, del cual la población de 0-14 años de edad es la más afectada. Según un estudio, realizado a nivel nacional, reporta una mayor incidencia en el grupo etario de 1 – 4 años de edad, con una tasa de incidencia de 7 por cada 1,000 habitantes.[22]

En los estudios en los que se han analizado de forma global todos los pacientes con antecedente de bronquiolitis independientemente del virus causal, la prevalencia de sibilancias recurrentes es del 25 – 43 % a los 4 – 6 años. De acuerdo a un articulo de revisión, en pacientes con enfermedad sibilante por rinovirus antes de los 3 años de edad, otorga un RR de 2, con IC del 95%, para el desarrollo de asma y en otro estudio, publicado en 2013, se estimó que el 13% de casos de asma en la infancia están directamente relacionados con el antecedente de bronquiolitis por VSR.

En la búsqueda de bases de datos indexadas, no se ha publicado ningún estudio en la población mexicana que reporte la asociación de antecedente de infección por virus, desarrollo de asma, y comparación con los resultados obtenidos en otras series, por lo que sería relevante la generación de información local sobre la evolución hasta los 12 años de edad de niños mexicanos con antecedente de infección viral respiratoria baja.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de síntomas de asma en los últimos 12 meses en pacientes mayores de 6 años de edad, con antecedente sibilancias asociadas a de infección de vías respiratorias por virus, en sus primeros 5 años de vida ?

6. JUSTIFICACIÓN

A nivel mundial se han descrito estudios que asocian las infecciones por virus como (*VSR, Rinovirus, Parainfluenzae, Echovirus, Metapneumovirus, Bocavirus, Influenza, Parainfluenza*) con el desarrollo posterior de asma.

La demostración de una relación entre las sibilancias inducidas por virus respiratorios y el desarrollo de asma en la infancia, así como una mejor comprensión de la naturaleza de esta asociación, podría causar un impacto positivo, así como implicaciones importantes para la prevención, teniendo como base la vigilancia a la población de riesgo; diagnóstico oportuno del asma, inicio oportuno del tratamiento adecuado y control de los síntomas con mejoría de la calidad de vida de los pacientes diagnosticados.

7. OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar la frecuencia de síntomas de asma en los últimos 12 meses en pacientes mayores de 6 años de edad, con antecedente sibilancias asociadas a infecciones de vías respiratorias por virus.

Objetivo especifico

Identificar la frecuencia de síntomas de asma en los últimos 12 meses mediante datos clínicos recolectados por cuestionario en pacientes mayores de 6 años de edad, con antecedente de una o más infecciones sibilancias asociadas a infección de vías respiratorias por virus (VSR y rinovirus)

Objetivo secundario

Identificar la gravedad de síntomas de asma en los últimos 12 meses asma en pacientes mayores de 6 años de edad, con antecedente de una o más infecciones de vías respiratorias por virus (VSR y rinovirus)

Identificar la gravedad de síntomas de asma en los últimos 12 meses y las últimas 4 semanas mediante datos clínicos recolectados por cuestionario en pacientes mayores de 6 años de edad, con antecedente de una o más infecciones sibilancias asociadas a infección de vías respiratorias por virus (VSR y rinovirus)

8.HIPOTÉSIS

La frecuencia de síntomas de asma en los últimos 12 meses mediante datos clínicos recolectados por cuestionario en pacientes mayores de 6 años de edad, con antecedente de infección de vías respiratorias por virus será mayor del 30%, esto basado en una revisión sistemática realizada por Sigurs et al., en donde se estableció una frecuencia del 39%.

9. METODOLOGÍA

a) Diseño de Estudio

Se trata de un estudio transversal comparativo. Se ingresó en el estudio pacientes con antecedente de sibilancias inducidas por infección de vías respiratorias por virus (VSR o *Rinoviurs*) y se realizó un cuestionario para detectar aquellos con asma.

b) Población de Estudio

Pacientes mayores de 6 años de edad del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) con antecedente de infección de vías respiratorias por VSR y Rinovirus.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de infección de vías aéreas por VSR o Rinovirus antes de los 6 años de edad de Diciembre 2012 a Abril 2017.
- Paciente con seguimiento en la consulta externa del HIMFG.

Criterios de exclusión :

- Pacientes menores de 6 años de edad.
- Infección viral causada por agente viral diferente a VSR y Rinovirus

Criterios de eliminación

- Pacientes en quienes no se cuente con la información completa para realizar el análisis

c) Periodo de Estudio

Diciembre 2012 a marzo 2020

d) Sitio de Estudio

Hospital Infantil de México Federico Gómez

10. DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA

Instrumentos de Recolección de Información

El estudio inició con la toma de muestras de hisopado nasofaríngeo para panel viral para 19 virus en diciembre de 2012, en el que se realizaba toma de dicha muestra a todo paciente que ingresó al departamento de Urgencias del Hospital de tercer nivel de atención HIMFG por infección de vías aéreas caracterizado por sibilancias, en la cual para tomarlos se utilizaron hisopos de Teflón dracón estériles, de esta manera se esperaría que el raspado de las células epiteliales de las mucosas fuese de mejor calidad, al obtenerse un mayor número de células. Una vez raspadas las mucosas nasales y faríngeas, los hisopos se sumergían inmediatamente en medio de transporte de virus en tubos plásticos de tapa de rosca cerradas herméticamente, rotulados y conservados en refrigeración a 4ºC. Se tomaron datos de los pacientes y se realiza una base de datos de contacto de los pacientes, tomando como referencia ser positivo únicamente para VSR y Rinovirus, entre diciembre de 2012 y abril de 2017, y que actualmente son pacientes pediátricos mayores de 5 años de edad y que acuden a consulta de seguimeinto en Inmunología y Alergias en dicho hospital.

Se presentó el protocolo de estudio al departamento de Inmunología y Alergias del HIMFG explicando los objetivos y solicitando su autorización para la realización del estudio.

Se les solicitó su consentimiento y asentimiento informado a los padres y/o tutores para que los niños participen en el estudio y se les realice el Cuestionario de Evaluación del Riesgo para Desarrollo de Asma en Pacientes con Antecedente de Sibilancias por Virus. Éstos estudios se realizaron bajo la supervisión de médicos especialistas en alergia con experiencia en la aplicación de las mismas.

- **Mediciones corporales**

  Se realizó la toma de las mediciones corporales de peso y estatura a los niños que participaron en el estudio. Para la medición del peso se usó una báscula TANITA y para medir la estatura, se usará un estadímetro marca SECA, utilizando las técnicas de medición específicas para cada caso.

Técnicas: Se aplicaron por dos personas.

- Determinación de la estatura:

  Se solicitó a la persona que se presente sin adornos en la cabeza que puedan dificultar la medición y se descalce.

  Se colocó al niño en posición erecta, con los brazos cayendo a los costados, los talones juntos y las puntas ligeramente separadas en un ángulo de 45 grados y la cabeza en plano de Frankfort.

  Se colocó la barra del estadímetro en la parte posterior del cuerpo, se aplicó la maniobra de Tanner para corregir la postura de la cabeza y se bajó lentamente la plataforma móvil hasta tocar el vértex.

  Se toma el dato, se repite la operación y se registra la medición

- Determinación del peso:

  Se solicitó al niño que se presente a la medición con playera delgada y short, que se quite los zapatos y calcetines, de preferencia después de haber defecado y orinado, sin tomar alimentos.

  Se solicitó al niño que se coloque sobre la plataforma en posición erecta, con los brazos cayendo a los costados.

  La báscula midió el peso, el cual se registró.

- **CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA DESARROLLO DE ASMA EN PACIENTES CON ANTECEDENTE SIBILANCIAS POR VIRUS**

Posteriormente se realizó el cuestionario de evaluación del riesgo para desarrollo de asma en pacientes con antecedente sibilancias por virus. (Anexo 1)

Se revisaron dichas pruebas para evitar omisiones de respuesta.

Se revisaron cada uno de los resultados de las pruebas y se calificaron los cuestionarios. Se procedió a codificar y capturar dichos daos haciendo uso del programa SPSS versión 26. Se realizarón las pruebas estadísticas para cada variable. Posteriormente, se elaboraró el informe de resultados, y se procedió a la elaboración de la discusión y la presentación de las conclusiones.

11.ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los resultados de la investigación se llevará a cabo después de la recolección de la información respectiva y se realizará la base de datos por medio del programa estadístico SPSS v. 26.0 en inglés.

El análisis de este estudio se realizará por medio de estadística descriptiva. Se utilizará las pruebas estadísticas de acuerdo a las variables que correspondan, incluyendo la prueba Chii cuadrada.

Por último, los resultados se presentarán mediante tablas.

12. VARIABLES

Variable	Naturaleza	Escala	Unidad de medida
Asma	Cualitativa	Nominal / Dicotómica	Con/ Sin
Gravedad de Asma	Cualitativa	Categórica	Leve/ Moderada/ Severa
Infección de Vías Respiratorias por Virus	Cualitativa	Dicotómica	Con/ Sin
Edad	Cuantitativa	Ordinal	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal/ Dicotómica	Masculino/ Femenino
Persistencia de sibilancias	Cualitativa	Nominal / Dicotómica	Con/ Sin
Numero de eventos de sibilancias en los últimos 12 meses	Cuantitativa	Continua / Intervalo	Ninguno 1 a 3 eventos 4 a 12 eventos Mas de 12 eventos
Despertares nocturnos en los últimos 12 meses	Cualitativa	Nominal / Dicotómica	Con/ Sin
Número de eventos de despertares nocturnos en los últimos 12 meses	Cuantitativa	Continua / Intervalo	Ninguna 1 vez por semana 2 o más noches por semana
Tos	Cuantitativa	Nominal / Dicotómica	Con / Sin
Diagnóstico de asma por medico	Cualitativa	Nominal / Dicotomica	Con/ Sin
Uso de medicamentos inhalados	Cualitativa	Nominal	Salbutamol Salbutamol/ Bromuro de Ipatropio Budesonide Formoterol / Budesonide Salmeterol / Fluticasona Ciclesonide
Uso de medicamentos orales	Cualitativa	Nominal	Montelukast Teofilina Clembuterol Salbutamol

Despertares nocturnos en las ultimas 4 semanas	Cualitativa	Nominal / Dicotómica	Con/ Sin
Número de eventos de despertares nocturnos en las ultimas 4 semanas	Cuantitativa	Continua / Intervalo	Ninguna 1 vez por semana 2 o más noches por semana
Uso de tratamiento de rescate por más de dos días por semana	Cualitativa	Nominal/ Dicotómica	Con/ Sin
Valoración médica por síntomas de asma en las últimas 4 semanas	Cualitativa	Nominal/ Dicotómica	Con/ Sin
Hospitalizaciones por síntomas de asma	Cuantitativa	Continua/ Intervalo	Ninguna 1 – 3 consultas 4 – 12 consultas Más de 12 consultas
Inasistencias escolares por síntomas de asma	Cuantitativa	Continua/ Intervalo	Ninguna 1 – 3 4 – 12 Mas de 12
Síntomas durante el ejercicio en los últimos 12 meses	Cualitativa	Nominal/ Dicotómica	Con/ Sin
Asociación de síntomas de asma	Cualitativa	Nominal/ Politómica	Cambio de temperatura Actividad física Polvo y contacto con animales Infecciones

Asma

- **Definición conceptual:**

Es una enfermedad crónica inflamatoria de las vías respiratorias que se caracteriza por obstrucción reversible o parcialmente reversible de estas, además de hiperrespuesta a diferentes estímulos y se caracteriza clínicamente por sibilancias, tos, disnea y opresión del pecho o sensación de pecho apretado. [23]

- **Definición operacional**

Enfermedad en la cual la función pulmonar está afectada. Las dos maneras más utilizadas para determinar el flujo de aire son la espirometría forzada y la flujometría, que al interpretar reporte un patrón obstructivo con FEV1/CVF: ≤80-85%. [23]

Gravedad de Asma

- **Definición conceptual:**

Característica que se establece basándose en la historia clínica del paciente con asma, especialmente en el nivel de medicación que ha sido necesario en el pasado para mantener el control de sus síntomas, además del resultado obtenido al realizar una espirometría para determinar la función pulmonar.[23]

- **Definición operacional:**

Se basa en la presencia de sintomatología diurna y/o nocturna, uso de medicación, limitación de las actividades y exacerbaciones de la enfermedad.

Infección de Vías Respiratorias por Virus:

- **Definición conceptual:**

Colonización de las vías respiratorias que ejerce múltiples efectos en el pulmón, actuando sobre las células epiteliales y las células presentadoras de antígenos, que tras el reconocimiento por el sistema inmune, estimula la producción de citoquinas como las interleucinas.

- **Definición operacional:**

Se confirma infección por virus mediante un instrumento llamado *FilmArray Respiratory Panel*, que es un equipo automatizado que utiliza un cartucho plástico con diferentes compartimentos que incluyen todos los reactivos para realizar la extracción de los ácidos nucleicos y PCR múltiples, el cual permite la detección de 17 virus respiratorios.[24]

13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

El presente proyecto tendrá una duración aproximada de un año, durante el cual se realizarán las siguientes actividades:

Actividad	Junio y Julio 2019	Agosto y Septiembre 2019	Octubre y Noviembre 2019	Diciembre 2019 y Enero 2020	Febrero y Marzo 2020	Abril y Mayo 2020
Realización de cuestionarios						
Análisis de los datos						
Interpretación de los resultados						
Discusión y Conclusiones						
Presentación final del Informe						

14. RESULTADOS

La muestra se compone de un total de 100 niños entre 5 – 18 años edad, con síntomas de asma en los últimos 12 meses. La mediana de edad fue de 9 años. De los cuales, 54% son del sexo masculino.

De todos los pacientes, 47% tuvieron síntomas de asma antes de los 2 años de edad. Dentro de esta sintomatología, el 40% persistía con sibilancias (95% IC, 30-48) en los últimos 12 meses, mientras que los que no tuvieron fueron el 60% (60) (95% IC, 42, 95%). El 67% nunca tuvo despertares nocturnos en los últimos 12 meses, mientras el 23% tuvieron una frecuencia de 1 noche por semana y el resto, 10%, dos o más noches por semana. Mientras que el 36% presentaban sintomatología asociada como tos, sibilancias, que requerían inhalar aire entre una palabra y otra.

Al 48% del total, en su visita al médico le habían confirmado el diagnóstico de asma. Dentro de la terapéutica empleada, únicamente el 73% tuvo un tratamiento inhalado. Durante el último año, al 39% les pre escribieron salbutamol en caso necesario y al 2%, para su uso diario; mientras que la combinación de Salbutamol / Bromuro de Ipatropio fue utilizada únicamente en el 9%, al 6% de manera rutinaria y al 3% en caso necesario. Mientras que dentro de los esteroides inhalados, la prescripción de Budesonide fue de 5%, siendo que el 80% de estos fue para su uso diario. El 12% utilizó Formoterol – Budesonide, de los cuales al 25% para cuando lo requiriera, al 16.6% menos de una vez por semana y al 58.3% para su uso diario. El uso de Salmeterol – Fluticasona fue del 7%. Ninguno utilizó Salmeterol – Beclometasona, ni Cicleosonida.

Únicamente el 5% utilizó Montelukast como parte del su tratamiento. Ninguno tratamiento vía oral, como Teofilina, Clembuterol y/o Salbutamol.

En la Tabla 1 se presentan los síntomas de gravedad asociados a asma que tuvieron los niños en los últimos 12 meses.

El 28% presentó tos, sibilancias y/o dificultad respiratoria más de dos días por semana. Mientras que, en las últimas 4 semanas: el 18% tuvieron estos síntomas que los despertaron durante el sueño nocturno; un 18% utilizaron tratamiento de rescate por

más de dos días por semana; el 13% acudió a valoración médica; el 19% tuvieron limitación para realizar actividad física.

El 50% refirieron asociar sus síntomas a algún desencadenante, siendo el más frecuente el cambio de temperatura con un 48% (24), la actividad física en un 28% (14), el polvo y contacto con animales con un 12% (6), e infecciones en un 3% (6).

Tabla 1. Síntomas de gravedad asociados a asma en los últimos 12 meses

Variables	Total % (n)
Consultas médicas - Ninguna - 1 – 3 consultas - 4 – 12 consultas - Más de 12 consultas	69% (69) 27% (27) 3% (3) 1% (1)
Hospitalizaciones - Ninguna - 1 – 3 consultas - 4 – 12 consultas - Más de 12 consultas	86% (86) 12% (12) 1% (1) 1% (1)
Inasistencias escolares - Ninguna - 1 – 3 - 4 – 12 - Más de 12	72% (72) 18% (18) 4% (4) 6% (6)
Síntomas durante el ejercicio	70% (70)
Tos	31% (31)

15. DISCUSIÓN

El método ideal para realizar un estudio epidemiológico en el que se intenta identificar un padecimiento respiratorio, en especial individuos con sintomatología asmática, son las pruebas de provocación bronquial medidas con espirometría y reversibilidad con beta-adrenérgico, sin embargo, se cuenta con las encuestas de sintomatología como el método más fácil y accesible al tratar de evaluar un número elevado de pacientes, teniendo en cuenta que posiblemente puedan interferir con los resultados algunas situaciones como otros padecimientos con sibilancias, así como que los pacientes no tengan la capacidad suficiente para proporcionar los datos precisos para poder agrupar adecuadamente las respuestas. Por lo anterior, en este estudio se decidió tomar en cuenta encuestas realizadas a los padres o familiares responsables de los niños, así como también pacientes que tienen seguimiento dentro del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Al igual que en la mayoría de los estudios analizados, se encontró una mayor frecuencia de síntomas de asma en individuos del sexo masculino, con un promedio en la edad escolar, la cual difiere con otros estudios donde la mayor parte de casos de pacientes con síntomas asmáticos se encontró en la edad preescolar, sin embargo en nuestro estudio la etapa de preescolar fue igualmente de frecuencia importante.

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio, la frecuencia de síntomas de asma encontrada en niños menores de 2 años es del 47%, la cual disminuye conforme avanza la edad, teniendo una frecuencia del 16% a los 4 a 6 años, muy similar a la encontrada en otros estudios realizados en México y en otros países22, y posteriormente, continua disminuyendo en los niños escolares, reportándose únicamente con un 4%. La mayor parte de los individuos presentó un promedio de entre 1 y 3 eventos de sibilancias en los últimos 12 meses, con un minoría de los que presentaban síntomas entre una palabra y otra; por otro lado la mayoría no presento despertares nocturnos por síntomas de asma, pero si un numero importante presento al menos 1 evento de interrupción del sueño nocturno, lo que debe hacer valorar si existe un buen apego a tratamiento o si es necesario, en el caso de este grupo de pacientes, modificar el escalón de tratamiento. El ausentismo escolar se encontró

únicamente en 28 pacientes, en los que la mayoría se presentó únicamente de 1 a 3 veces en el último año, lo que se espera en poca repercusión en aprovechamiento escolar, sin embargo, existen individuos que superan sus inasistencias escolares en un promedio de una o dos al mes, llegando a tener más de 12 inasistencias al año, o que afectan de manera importante sus actividades físicas, que son a los que se debe evaluar lo más pronto posible para valorar ajuste en el tratamiento médico o valoración y manejo en el ámbito psicosocial.

En cuanto a los medicamentos utilizados para el control de síntomas de asma, se analizó los mas prescritos actualmente, de los que los más utilizados en los individuos de estudio para medicación diaria fueron la combinación de salbutamol/ bromuro de ipatropio y la de formoterol/ budesonide, así como la presentación individual de budesonide y salmeterol. Como era esperado salbutamol, en los casos necesarios por síntomas de asma fue el más utilizado. Se analizó igualmente la frecuencia de uso de medicamentos de rescate, en el que no la mayoría, pero si un grupo importante, utilizaba la medicación mas de 2 ocasiones por semana, en el que igualmente se sugirió pronta valoración. Los medicamentos orales se encontraron aun en uso a pesar de conocer ya sus reacciones adversas, aunque esto fue en un muy pequeño numero de pacientes, en los que los familiares encargados de los mismos, refirieron haber iniciado dicho manejo por prescripción en otra unidad médica.

El objetivo de estudio se centró en encontrar la frecuencia de sintomatología asmática, teniendo como fuerte posibilidad el diagnóstico de asma, que hasta ese momento algunos ya contaban con el diagnóstico y manejo, sin embargo algunos niños se mantenían con sintomatología, sin diagnóstico establecido, y por lo tanto sin manejo adecuado, a los cuales se sugirió acudir a pronta valoración. Por otro lado se pudo observar que la mayoría de los pacientes cuentan con el diagnóstico, pero no reportaron síntomas en los últimos 12 meses, lo cual se relacionó a buen control de la enfermedad, ya que una minoría acudió a valoración médica y una aun menor parte requirió ingreso hospitalario por síntomas graves de asma.

16. CONCLUSIÓN

Como ya se ha mencionado, los virus respiratorios y el huésped interactúan entre sí, aunado a los factores ambientales, que aumentan el riesgo de padecer síntomas de asma, así como de cursar con exacerbaciones en niños asmáticos. El análisis de los resultados del estudio nos orienta a que los síntomas asmáticos son más frecuentes en pacientes con antecedente de una o más infecciones de vías respiratorias por virus, con poca distinción entre género, y que la frecuencia de la persistencia de los síntomas es considerable a pesar de un manejo establecido, y que puede ser mayor si no cuentan con dicho manejo. Por lo que estos síntomas constituyen un importante problema de salud pública, que puede estar asociada a una mala calidad de vida, una morbimortalidad elevada y por el lado del factor socioeconómico, incremento de los costos a los familiares y las unidades hospitalarias por admisiones por síntomas de pacientes aún no diagnosticados.

La persistencia de los síntomas de asma en un número importante de los individuos de este estudio nos sugiere que existe una fuerte relación con las infecciones de vías respiratorias por virus comunes de la infancia y el riesgo de daño pulmonar crónico y la presencia de asma, por lo que sería de suma importancia continuar el estudio y vigilancia de estos pacientes con estudios sensibles y específicos para el diagnóstico y control de la sintomatología, como son las pruebas de flujometría y las pruebas relativamente nuevas como el óxido nítrico espirado.

Con estos nuevos enfoques se podrá brindar esperanza de que los nuevos conocimientos sobre los factores de riesgos personales y el antecedente de infecciones virales pueden aprovecharse para reducir la morbilidad de las enfermedades respiratorias virales y el asma infantil.

17. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se anexa Carta de Consentimiento y asentimiento informado que firmaron todos los padres de los niños que participaron en el estudio.

Éste estudio se basó en las normas éticas de obligación universal para la investigación en humanos, adoptadas por la Secretaría de Salud d indicadas en el Título Quinto, Artículos del 96 al 103 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y en las normas relativas a la ética de la investigación biomédica en humanos fijadas en la Declaración de Helsinki y modificadas en la Asamblea Médica Mundial de Hong Kong.

18. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio se enfocó en únicamente Virus Sincitial Respiratorio y Rinovirus, por lo que se excluye el amplia gama restante de virus respiratorios (*Metaneumovirus*, *Virus de la Influenza*, *Virus Parainfluenza* y *Adenovirus*) capaces de desarrollar asma.

Además se tomó como limitación la veracidad de las respuestas otorgadas por los familiares a cargo de los pacientes.

En este estudio no se hizo discriminación de los pacientes previamente sanos, con los pacientes con comorbilidades.

19. REFERENCIAS

1. GINA. POCKET GUIDE FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION (for Adults and Children Older than 5 Years) BASED ON THE GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION. *Glob Initive Asthma*. 2018:1-28. www.ginasthma.org.

2. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):667-672. doi:10.1164/rccm.200802-309OC

3. CENETEC. Diagnóstico y tratamiento del asma en menores de 18 años en el primero y segundo niveles de atención 1. *Guia Pract Clin SS*. 2008:1-40.

4. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(8):976-997. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x

5. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):314-321. doi:10.1016/j.jaci.2006.08.041

6. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations - A GA 2LEN-DARE* systematic review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011;66(4):458-468. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x

7. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1501-1507. doi:10.1164/ajrccm.161.5.9906076

8. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, et al. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(6):1095-1101. doi:10.3201/eid1006.030629

9. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Bmj*.

1995;310(6989):1225. doi:10.1136/bmj.310.6989.1225

10. Lau SKP, Yip CCY, Tsoi HW, et al. Clinical features and complete genome characterization of a distinct human rhinovirus (HRV) genetic cluster, probably representing a previously undetected HRV species, HRV-C, associated with acute respiratory illness in children. *J Clin Microbiol*. 2007;45(11):3655-3664. doi:10.1128/JCM.01254-07

11. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: A search for etiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):132-138. doi:10.1016/j.jaci.2004.09.025

12. Liu L, Pan Y, Zhu Y, et al. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: A meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(4):1-9. doi:10.1136/bmjopen-2016-013034

13. Le Souëf P. Viral infections in wheezing disorders. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):1-2. doi:10.1183/16000617.0133-2017

14. Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):571-577. doi:10.1016/j.jaci.2005.06.024

15. Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):501-507. doi:10.1016/j.jaci.2016.03.049

16. Teeratakulpisarn J, Pientong C, Ekalaksananan T, Ruangsiripiyakul H, Uppala R. Rhinovirus infection in children hospitalized with acute bronchiolitis and its impact on subsequent wheezing or asthma: A comparison of etiologies. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2014;32(3):226-234. doi:10.12932/AP0417.32.3.2014

17. de Winter JJH, Bont L, Wilbrink B, van der Ent CK, Smit HA, Houben ML. Rhinovirus wheezing illness in infancy is associated with medically attended third year wheezing in low risk infants: Results of a healthy birth cohort study. *Immun Inflamm Dis*. 2015;3(4):398-405. doi:10.1002/iid3.77

18. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. RSV Infection and Increased Wheezing

Lancet 1999.

19. Kusel MMH, de Klerk NH, Kebadze T, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1105-1110. doi:10.1016/j.jaci.2006.12.669

20. Bacharier, Leonard B.; Cohen, Rebecca; Schweiger, Toni; Yin-DeClue, Huiquing; Christie Chandrika; Zheng, Jie; Schechtman, Kenneth B., Strunk, Robert C.; Castro M. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(July):91-100. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.010.Determinants

21. Mikalsen IB, Halvorsen T, Øymar K. The outcome after severe bronchiolitis is related to gender and virus. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(4):391-398. doi:10.1111/j.1399-3038.2012.01283.x

22. Vargas B. M. Epidemiología del asma. *Neumol Cir Torax*. 2009;68(Cuadro 2):91-97.

23. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosio Villegas. Guia Mexicana de Asma. *Neumol Cir Torax*. 2017;76(1):S18-S20.

24. Marcone DN, Carballal G, Ricarte C. Diagnóstico de virus respiratorios utilizando un sistema automatizado de PCR múltiples (FilmArray) y su comparación con métodos convencionales. 2015;47(1).

25. Karen M, Robert K, (2015). Tratado de Pediatría. Barcelona, España, Elsevier España.

20. ANEXOS

Anexo 1

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA DESARROLLO DE ASMA EN PACIENTES CON ANTECEDENTE SIBILANCIAS POR VIRUS

Nombre: _____ Registro:_____Fecha:_____
Edad:_____ (años y meses) Peso:___kg Talla:_____m Fecha de nacimiento: _____(día/mes/año)
Género: 1. Masculino 2. Femenino
Dirección: Teléfono:

¿Fumó durante el embarazo de su hijo?
1. Si **2**. No
¿Tuvo contacto con algún fumador durante el embarazo de su hijo?
1. Si **2**. No
¿Su hijo fue prematuro? (Nació 3 semanas o más antes de la fecha esperada)
1. Si **2**. No
¿Su hijo nació por cesárea?
1. Si **2**. No
¿Su hijo recibió seno materno de manera exclusiva?
1. Si **2**. No Cuánto tiempo_____
¿Su hijo recibió seno materno y fórmula?
1. Si **2**. No Cuánto tiempo_____
¿Alguno de los padres o hermanos, tienen alguna enfermedad como bronquitis, asma, tos con sibilancias o silbido en el pecho, estornudos muy frecuentes, comezón en la nariz, moco acuoso, nariz tapada, enrojecimiento de los ojos, lagrimeo, comezón en los ojos o ronchas con comezón?
1. Si **2**. No
¿Cuál de los miembros de la familia tiene alguno de estos problemas? (Se puede marcar más de uno)
1. Mamá **2.** Papá **3.** Hermano o hermanos
¿Su hijo tomó paracetamol o tempra para quitarle la fiebre en los primeros 12 meses de vida?
1. Si **2**. No
¿Cuántas infecciones de bronquios, bronquiolitis o bronconeumonía tuvo su hijo en los primeros 12 meses de vida?
1. Ninguna **2.** 1 **3.** 2 a 5 **5.** Más de 6
¿Su hijo tomó algún antibiótico en los primeros 12 meses de vida?
1. Si **2**. No
¿Cuántos tratamientos con antibiótico recibió su hijo en los primeros 12 meses de vida?
1. Ninguno **2.** 1 **3.** 2 a 5 **5.** Más de 6
¿Alguno de los antibióticos fue para tratar infecciones de bronquios, bronquiolitis o bronconeumonía en los primeros 12 meses de vida?
1. Ninguna **2.** 1
¿Tuvo contacto su hijo con algún fumador en los primeros 12 meses de vida?
1. Si **2**. No
¿Actualmente tiene contacto con fumadores dentro de la casa?
1. Si **2**. No
¿Cuál de los miembros de la familia fuma dentro de la casa? (Se puede marcar más de uno)
1. Mamá **2.** Papá **3.** Hermano o hermanos

¿Su hijo tuvo un cuadro de tos con sibilancias o silbido en el pecho en los primeros 12 meses de vida?
2. Si **2**. No
¿Su hijo fue tratado con medicamentos inhalados u orales para ayudarlo con un cuadro de tos con sibilancias o silbido en el pecho en los primeros 12 meses de vida?
1. Si **2**. No
¿Su hijo ha tenido tos con sibilancias o silbido en el pecho?
1. Si **2**. No
¿Qué edad tenía cuando empezó con silbido en el pecho?
1. Menos de un año **2.** 1 - 2 años **3.** 3 a 4 años **4.** 5 a 6 años **5.** Más de 6 años
¿Su hijo ha tenido tos, sibilancias o silbido de pecho en los últimos 12 meses?

1. Si **2.** No

¿Cuántos cuadros con tos, sibilancias o silbido de pecho ha tenido en los últimos 12 meses?

1. Ninguno **2.** 1 a 3 episodios 3. 4 a 12 episodios **4.** Más de 12 episodios

¿Cuántas veces en promedio, se ha despertado su hijo por un episodio de tos, sibilancias o silbido de pecho en los últimos 12 meses?

1. Nunca **2.** Una noche por semana **3.** Dos o más noches por semana

¿Su hijo ha tenido tos, sibilancias o silbido de pecho tan intenso que tiene que tomar aire entre una palabra y otra?

1. Si **2**. No

¿Le han dicho que su hijo tiene asma?

1. Si **2.** No

¿El asma de su hijo ha sido diagnosticado por un doctor?

1. Si **2.** No

¿Su hijo ha usado algún medicamento inhalado (spray/nebulizado) para ayudar en caso de tos con dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho?

1. Si **2**. No

¿En los últimos 12 meses, qué tan frecuente ha usado su hijo medicamentos inhalados (enlistados a continuación)?

TIPO DE MEDICAMENTO	CUANDO SE NECESITA	MENOS DE UNA SEMANA	DIARIO
Salbutamol / Ventolin			
Salbutamol/Bromuro de ipatropio			
Beclometasona			
Ciclesonida			
Budesonida			
Formoterol con budesonida			
Salmeterol con fluticasona			
Salmeterol con beclometasona			
Otros (anotar)			

¿Ha tomado algún medicamento (tableta, cápsula, jarabe o gotas) para ayudar en caso de tos con dificultad para respirar en los últimos 12 meses?

TIPO DE MEDICAMENTO	CUANDO SE NECESITA	MENOS DE UNA SEMANA	DIARIO
Montelukast (Singulair)			
Salbutamol (Aeroflux)			
Clembuterol (Mucovibrol)			
Teofilina			
Prednisona (Meticorten, fisopred)			
Dexametasona (Alin)			
Betametasona (Celestamine, celestone)			
Otros anotar)			

¿Cuántas veces ha tenido que llevar al doctor de manera URGENTE por problemas de tos que haya ocasionado dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho en los últimos 12 meses?

1. Ninguna **2.** 1-3 veces **3.** 4 a 12 veces **5.** Más de 12 veces

¿Cuántas veces ha tenido que llevar al doctor de manera URGENTE, sin necesidad de que haya tenido que quedarse internado, por problemas de tos que haya ocasionado dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho en los últimos 12 meses?

1. Ninguna **2.** 1-3 veces **3.** 4 a 12 veces **5.** Más de 12 veces

¿Cuántas veces ha tenido que quedarse internado, por problemas de tos que haya ocasionado dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho en los últimos 12 meses?

1. Ninguna **2.** 1-3 veces **3.** 4 a 12 veces **5.** Más de 12 veces

¿Cuántos días (o parte del día) ha tenido que faltar a la escuela por tos, dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho en los últimos 12 meses?

1. Ninguna **2.** 1-3 veces **3.** 4 a 12 veces **5.** Más de 12 veces

¿Su hijo ha tenido un cuadro de tos, dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho durante o después de hacer ejercicio en los últimos 12 meses?

1. Si **2.** No

¿Su hijo ha tenido un cuadro de tos seca por la noche, que no sea por gripa o resfriado en los últimos 12 meses?

1. Si **2.** No

¿Su hijo tuvo durante el día tos con dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho más de dos días por semana?

1. Si **2.** No

¿Su hijo ha tenido un cuadro de tos con dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho que lo haya despertado en las últimas cuatro semanas?

1. Si **2.** No

¿Ha tenido que dar salbutamol o salbutamol/Bromuro de ipatropio por un cuadro de tos, dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho; más de dos días por semana, en las últimas cuatro semanas?

1. Si **2.** No

¿Cuántas veces ha tenido que llevar al doctor de manera URGENTE por problemas de tos que haya ocasionado dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho en las últimas cuatro semanas?

1. Ninguna **2.** 1-3 veces **3.** 4 a 12 veces **5.** Más de 12 veces

¿Tuvo limitación para realizar actividad física o faltó a la escuela por un cuadro de tos, dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho en las últimas cuatro semanas?

1. Si **2.** No

¿Usted asocia los cuadros de tos con dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho de hijo a algún desencadenante?

1. Si **2.** No Cuál_____

¿Su hijo ha tenido estornudos muy frecuentes, escurrimiento de la nariz o nariz tapada sin estar resfriado o con gripa, alguna vez en su vida?

1. Si **2.** No

¿Su hijo ha tenido estornudos muy frecuentes, escurrimiento de la nariz o nariz tapada sin estar resfriado o con gripa, en los últimos 12 meses?

1. Si **2.** No

¿Alguna vez le han dicho que su hijo tiene rinitis alérgica?

1. Si **2.** No

¿La rinitis alérgica fue diagnosticada por un médico?

1. Si **2.** No

¿Ha tenido su hijo erupción en la piel que aparece y desaparece, y dura por lo menos 6 meses?

1. Si **2.** No

¿Su hijo ha tenido erupción en la piel en los últimos 12 meses?

1. Si **2.** No

¿Alguna vez le han dicho que su hijo tiene dermatitis atópica o neurodermatitis?

1. Si **2.** No

¿La dermatitis atópica o neurodermatitis fue diagnosticada por un médico?

2. Si **2.** No

ANEXO 2

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ciudad de México, a ___ de _____ de 2019

FRECUENCIA DE ASMA EN PACIENTES MAYORES DE 6 AÑOS DE EDAD, CON ANTECEDENTE DE INFECCIÓN DE VÍAS RESPIRATORIAS POR VIRUS

He leído y entiendo la información al paciente de este estudio.
Mi médico ha respondido a todas mis preguntas sobre el estudio.
He tenido tiempo suficiente para considerar mi participación en este estudio y soy cons- ciente de que la participación en este estudio es totalmente voluntaria.

Sé que puedo tomar la decisión de abandonar la participación de mi familiar comunicándoselo a mi médico:

Cuando yo quiera.
Sin tener que dar ninguna explicación. Sin que afecte su cuidado médico.

Entiendo y acepto que los datos obtenidos se recogerán a partir de los registros médicos, utilizados y transformados (de forma manual y por ordenador) por los investigadores del estudio o por cualquier otra parte designada que esté involucrada en el estudio (médicos, autoridades reguladoras, comités de ética). Además admito que estoy enterado de que se realizará una prueba de espirometría, de la que me fue explicado ampliamente el proceso.

Se mantendrá la confidencialidad de los datos facilitados y no se utilizarán en las publicaciones mi nombre ni otras características identificativas.

Autorizo a mi(s) médico(s) y a la institución facilitar la información imprescindible sobre mi familiar que sea necesaria para realizar el presente estudio.

Doy libremente mi consentimiento a participar en este estudio.

_____ Nombre del Paciente y Firma del Padre o Tutor

_____ Nombre y Firma del Investigador/ Delegado