



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: RELACIÓN EXISTENTE ENTRE ASMA Y COVID-19

Autora:

Yasmina Guerrero Jiménez

Directora:

María Sarasa Hernández

Escuela Universitaria de Enfermería – Huesca 2021

ÍNDICE

1.	RESUMEN	3
2.	ABSTRACT	5
3.	INTRODUCCIÓN	7
4.	OBJETIVO	9
5.	METODOLOGÍA	10
5.2	Perfil de búsqueda	10
5.3	Criterios de inclusión y exclusión	10
5.4	Análisis: revisión bibliográfica	11
6.	DESARROLLO	12
7.	CONCLUSIONES	18
8.	BIBLIOGRAFÍA	19
9.	ANEXOS	23

1. RESUMEN

Introducción: El asma y la infección por SARS-CoV2 son dos patologías que afectan al sistema respiratorio. Por un lado, el asma es una enfermedad que cursa con hiperreactividad bronquial causando dificultad respiratoria y es de carácter crónico con gran prevalencia mundial, mientras que la infección por la COVID-19 es una enfermedad vírica infecciosa que pueden contraer personas asmáticas como no asmáticas desde su aparición en diciembre del año 2019.

El estudio de la relación entre ellas nos ayuda a conocer la prevalencia de asmáticos que han contraído la infección por coronavirus, si el SARS-CoV2 puede ser un causante de exacerbaciones en asmáticos, así como conocer si el asma puede ser un factor de riesgo para contraer la infección.

Objetivo: realizar una búsqueda bibliográfica de la literatura científica con el fin de conocer la relación existente entre una persona que padece asma de base al ser diagnosticado de COVID-19, que permita saber si el asma se encuentra dentro de uno de los factores de riesgo para sufrir un agravamiento en la enfermedad por COVID-19, así como saber si existe mayor predisposición en desarrollar esta nueva infección.

Metodología: búsqueda bibliográfica retrospectiva de artículos publicados entre el año 2020 y 2021 en las bases de datos/buscadores: PUBMED, SCOPUS, usando los descriptores: “asma/asthma”, “COVID-19” y “enfermería/nursing”, “factores de riesgo/risk factors” y “comorbidities/comorbilidades”. Así mismo, se ha consultado la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), la página web de la Organización Mundial de la Salud y Pan American Health Organization (PAHO).

Desarrollo: Las personas que padecen asma de base tienen varios factores protectores en la infección por SARS-CoV2 como son un menor recuento plaquetar, proteína C reactiva y dímero D, así como mayor número de eosinófilos. A su vez tienen una menor expresión del receptor ACE-2 (receptor entrada del coronavirus) y tolerancia inmunológica causada por la inflamación crónica de los pacientes asmáticos. Por otra parte, el tratamiento con corticoesteroides inhalados juega un papel beneficioso en los pacientes asmáticos que han contraído la infección por coronavirus.

Conclusiones: Existen distintas hipótesis por las cuales el asma no guarda relación con el coronavirus ni se produce exacerbación del estado previo. El asma no se incluye como factor de riesgo para sufrir un agravamiento de la infección por SARS-CoV2 teniendo incluso factores protectores para esta.

Palabras clave: COVID-19, asthma, nursing, risk factors, comorbidities.

2. ABSTRACT

Introduction: Asthma and SARS-CoV2 infection are two pathologies that affect the respiratory system. On the one hand, asthma is a disease that causes bronchial hyperresponsiveness causing respiratory distress and is chronic with a high worldwide prevalence, while COVID-19 infection is an infectious viral disease that asthmatic and non-asthmatic people can contract from its appearance in December 2019.

The study of the relationship between them helps us to know the prevalence of asthmatics who have contracted the coronavirus infection, if SARS-CoV2 can be a cause of exacerbations in asthmatics as well as to know if asthma can be a risk factor for contracting the infection.

Objective: to carry out a bibliographic search of the scientific literature in order to know the relationship between a person who suffers from underlying asthma when diagnosed with COVID-19, which allows us to know if asthma is one of the risk factors to suffer a worsening in the disease by COVID-19, as well as to know if there is a greater predisposition to develop this new infection.

Methodology: retrospective bibliographic search of articles published between 2020 and 2021 in the databases / search engines: PUBMED, SCOPUS, using the descriptors: "asthma / asthma", "COVID-19" and "nursing / nursing", "factors risk factors "and" comorbidities / comorbidities ". Likewise, the Spanish Guide has been consulted for Asthma Management (GEMA), the website of the World Health Organization and Pan American Health Organization (PAHO).

Development: People with underlying asthma have several protective factors in SARS-CoV2 infection, such as a lower platelet count, C-reactive protein and D-dimer, as well as a higher number of eosinophils, a lower expression of the ACE-2 receptor (receptor entry coronavirus) and immune tolerance caused by chronic inflammation in asthmatic patients. On the other hand, inhaled corticosteroid treatment plays a beneficial role in asthmatic patients who have contracted coronavirus infection.

Conclusions: There are different hypotheses by which asthma is not related to the coronavirus and there is no exacerbation of the previous state. Asthma is not included as a risk factor for suffering a worsening of the SARS-CoV2 infection, even having protective factors for it.

Keywords: COVID-19, asthma, nursing, risk factors, comorbidities.

3. INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica no transmisible de las vías respiratorias que cursa con hiperreactividad bronquial y produce una obstrucción del flujo aéreo de manera total o parcialmente reversible, mediante fármacos o de manera espontánea. Esta obstrucción conlleva dificultad para respirar, sibilancias y tos. (1), (2), (3), (4)

Los pacientes asmáticos pueden sufrir exacerbaciones (empeoramiento de sus síntomas) que pueden requerir tratamiento a nivel sistémico con corticoesteroides y, en algunas ocasiones, ventilación mecánica y cuidados intensivos. Tiene una mortalidad asociada de 2 a 4 casos por cada 100.000 asmáticos. (2), (3), (4)

Según el estudio Global Burden of Disease realizado en el 2015, la prevalencia mundial del asma ha aumentado un 12,6% entre el año 1990 y 2015, alcanzando una variable de prevalencia del 44%. Por el contrario, la mortalidad ha disminuido aproximadamente un 59% en este periodo. Este aumento de prevalencia ha sido sobre todo en mujeres y personas de mediana edad explicada por un aumento del asma alérgica con estabilización del asma no alérgica. (1), (5)

Actualmente padecen de asma alrededor de 350 millones de personas en el mundo. (2)

Existen multitud de factores de riesgo (FR) asociados a las propias personas que pueden ayudar al desarrollo de la enfermedad del asma. Algunos son (de mayor a menor evidencia): obesidad, atopía, menarquia temprana, hiperrespuesta bronquial, rinitis. (1), (5)

Otros factores de riesgo son los ambientales como la contaminación ambiental, tabaco, infecciones respiratorias, alérgenos laborales y aeroalérgenos. Los antiácidos, antibióticos, paracetamol y terapia hormonal sustitutiva pueden actuar también como FR. (1), (5)

Algunos agentes pueden desencadenar los síntomas del asma. Entre ellos destacan factores ambientales, sistémicos (fármacos, alimentos) y laborales (sustancias de masa molecular alta y baja). (1) *Anexo I.*

Las personas asmáticas sufren una remodelación de las vías respiratorias con pérdida de la función pulmonar, proliferación y dilatación de los vasos e hipersecreción de moco, entre otros. (1) Anexo 2. Anexo 3.

Por otro lado, la enfermedad de la COVID-19 es una enfermedad causada por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2) que cursa con respuesta en las vías superiores e inferiores en la enfermedad leve progresando a neumonía bilateral cuando la enfermedad se agrava.(6) Se trata de un virus de ácido ribonucleico envuelto de una cadena que pertenece a la misma familia del virus causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) y el síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS). (4) Fue declarada como emergencia sanitaria pandémica el 30 de enero de 2020. (7)

La prevalencia nacional y mundial de COVID-19 es un dato extremadamente variable debido al continuo aumento de los casos desde su aparición en el año 2019. Con fecha 8 de noviembre de 2020 se han notificado 49.578.590 casos mundiales acumulados desde el inicio de la pandemia, de los cuales 1.245.717 han acabado en defunción. (8)

Cualquier persona a cualquier edad puede padecer la enfermedad y presentar un cuadro grave que pueda llevarle a la muerte. Sin embargo, las personas más vulnerables a padecer la enfermedad de forma grave son las que presentan una edad mayor de 60 años, comorbilidades como hipertensión arterial, problemas cardiacos o pulmonares, diabetes, cáncer u obesidad. (9)

Los síntomas más habituales causados por el SARS-CoV2 son la fiebre, tos seca, cansancio, congestión nasal, dolor de cabeza y garganta, dolor muscular, diarrea, pérdida de gusto y olfato, erupciones cutáneas y conjuntivitis. (10) Normalmente estos síntomas aparecen 5-6 días desde la exposición, pero pueden aparecer entre el día 1 y el día 14. (9)

Resulta de gran interés el estudio de la relación entre asma y COVID-19 debido al agravamiento que este nuevo virus puede causar sobre la enfermedad de base, aumentando su morbilidad y mortalidad, así como en la calidad de vida de estos pacientes, pudiendo dejar un mayor número de secuelas e incrementar el tiempo de su recuperación.

Conocemos que otros virus respiratorios causan exacerbaciones en los asmáticos y es de gran importancia conocer cómo se comporta el COVID-19 con estos pacientes ya que afecta principalmente al sistema respiratorio.

Por otra parte, resulta interesante estudiar si el asma puede ser un factor de riesgo para sufrir la infección causada por el SARS-CoV2, favoreciendo la entrada de este al organismo del huésped por su condición de asmático, así como conocer si la infección pudiera ser más grave que en una persona no asmática.

4. OBJETIVO

Objetivo general:

- Realizar una revisión bibliográfica de la literatura científica sobre la relación existente entre asma y COVID-19 analizando los aspectos más relevantes sobre la influencia entre uno y otro.

Objetivos específicos:

- Actualizar datos sobre la prevalencia del asma entre pacientes con COVID-19.
- Determinar si las personas asmáticas mayores de 18 años tienen riesgo de sufrir una exacerbación cuando contraen la infección por SARS-CoV2.
- Analizar si padecer asma puede ser un factor de riesgo predisponente para sufrir la infección por COVID-19 en mayores de 18 años.

5. METODOLOGÍA

5.2 Perfil de búsqueda

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica realizando una lectura crítica de la información encontrada para poder obtener una visión de la situación actual que relacione los dos factores de asma y COVID-19.

Las bases de datos consultadas han sido:

- Pubmed.
- Scopus
- WebofScience.

La búsqueda ha sido realizada entre los meses diciembre y marzo.

Con el objetivo de determinar los descriptores de la búsqueda, y una vez identificadas las palabras clave de los artículos primarios, se consultó la biblioteca virtual de salud encontrando las palabras claves más adecuadas: "asma/asthma", "COVID-19" y "enfermería/nursing", "factores de riesgo/risk factors" y "comorbidities/comorbilidades".

5.3 Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 4: criterios de inclusión y exclusión

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
- Artículos publicados entre 2020 y 2021.	- Artículos publicados antes del 2020.
- Artículos publicados en inglés, francés, portugués y castellano.	- Edad por debajo de 18 años.
- Pacientes con asma y COVID-19.	- Patologías respiratorias que no son asma.

Fuente: *Elaboración propia*

5.4 Análisis: revisión bibliográfica

Se han analizado los títulos y los resúmenes de la totalidad de los artículos y se han descartado todos aquellos que no hacen referencia de manera específica al tema tratado y que relacionaban las variables de estudio con otros factores no incluidos en este trabajo. *Anexo 4.*

Al finalizar la búsqueda y aplicar los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente, se han alcanzado un total de 20 artículos.

Tabla 6: Relación de artículos incluidos en las bases de datos.

Bases de datos	Palabras clave y operadores booleanos	Artículos encontrados	Artículos seleccionados
Pubmed	COVID-19 AND asthma	168	15
Scopus	COVID-19 and asma	944	4
	COVID-19 and comorbidities	995	1
WebofScience	COVID-19 AND asthma AND hospitalization	1	1

6. DESARROLLO

El virus del SARS-CoV2 tiene factores relacionados y comorbilidades que pueden hacer que la enfermedad sea más grave en aquellas personas que los padeczan. Se ha evidenciado que alguna de las comorbilidades que agravan la infección por COVID-19 son hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular, EPOC, enfermedad renal crónica e inmunosupresión. (11), (12)

Pero hasta hace poco no estaba tan clara la relación de agravamiento del SARS-CoV2 en pacientes con asma de base. (11)

Los virus respiratorios como el resfriado común producen exacerbaciones en asmáticos que son más graves cuanto peor control del asma tenga el paciente. Los coronavirus son virus respiratorios que se han relacionado con infecciones del tracto respiratorio superior y exacerbaciones del asma. (13), (14), (15)

También es habitual que las personas que padecen asma tengan una respuesta innata antiviral algo más deficiente que el resto de población por el déficit de IFN-alfa, IFN beta e IFN lanza (Interferón de Células pulmonares). Estas deficiencias están relacionadas con una mayor gravedad en la exacerbación del proceso asmático. (14)

Es difícil diferenciar cuándo una persona asmática está sufriendo una exacerbación de su proceso de cuando ha sido contagiado por el SARS-COV 2 debido a que ambos procesos empiezan con una patogenia similar (tos seca y dificultad para respirar). Por ello, es importante realizar una detección temprana de COVID-19 a cualquier persona asmática que presente un agravamiento de su estado. (13)

Las recomendaciones actuales para pacientes asmáticos son mantener su tratamiento de base, reforzar su técnica con los inhaladores y evitar los alérgenos desencadenantes de las exacerbaciones, así como la higiene de manos y el distanciamiento físico. (12), (13), (14), (16)

Algunos pacientes asmáticos son refractarios al tratamiento con broncodilatadores y por este motivo, su tratamiento se basa en la administración de esteroides. Este tratamiento no debe ser suspendido ya

que acelera la resolución de los síntomas reduciendo así el posible ingreso hospitalario. (12), (13)

Varias series de casos realizadas en diferentes países que han surgido a lo largo de este año han arrojado que los pacientes asmáticos no tienen mayor prevalencia de infección por SARS-CoV2 ni mortalidad que los pacientes no asmáticos. (17)

La diferencia de porcentajes entre unos países y otros podría deberse al infradiagnóstico del asma, ya que un alto porcentaje de población mundial no ha sido diagnosticada de esta patología.

La prevalencia de asma en España está situada en 2-3% siendo más alta que en China e Italia e inferior que en EEUU y Reino Unido. Con base a la experiencia con otros virus respiratorios se esperaba una mayor proporción de hospitalización de pacientes con asma (17).

En España se hizo una revisión de 168 historias clínicas electrónicas en mayores de 18 años ingresados por COVID-19 de los cuales solo 4 pacientes tenían asma. Dato importante que arroja que el asma no agrava con el COVID-19 ya que no está representado en el nivel de ingresos hospitalarios.

Estos datos pueden hacer sospechar que los pacientes asmáticos podrían ser menos susceptibles a la infección por SARS-CoV 2. (17)

En un estudio publicado en agosto del 2020 en EEUU que trató de correlacionar el asma y COVID-19 tanto en pacientes que requirieron hospitalización como los que no, se demostró que los valores de las analíticas sanguíneas diferían entre los pacientes asmáticos y los no asmáticos infectados por el COVID-19. (15)

Así pues, los pacientes sin asma tuvieron un recuento plaquetar inferior al grupo asmático y el grupo asmático tuvo valores inferiores en ferritina, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva y dímero D (marcadores de gravedad de COVID-19). (15)

En este estudio también se demostró que los pacientes asmáticos no tenían un mayor riesgo de hospitalización relacionada con el COVID-19. (15), (17) (18)

Por otra parte, trató de relacionar la toma de corticoesteroides inhalados por parte de los asmáticos antes del diagnóstico de COVID-19 y la hospitalización de estos. No hubo ningún hallazgo significativo ya que el uso de corticoesteroides inhalados no mejoró ni empeoró la tasa de hospitalización. Tampoco se encontró diferencia significativa en el riesgo de hospitalización o mortalidad por COVID-19 en pacientes con o sin asma. (15)

Como ya conocemos, los corticoides inhalados son la piedra angular del tratamiento del asma. Debido al efecto inmunosupresor se ven aumentadas las infecciones virales así como su gravedad. La OMS desaconseja el tratamiento con corticoides sistémicos en COVID-19 a menos que sea el tratamiento de base de enfermedades como el asma. (13), (17), (19)

Esta relación entre corticoides e inmunosupresión ha sido una fuente de incertidumbre entre pacientes asmáticos y médicos sobre si la terapia con CSI (corticoesteroides inhalados) debería mantenerse o suspenderse. Finalmente se decidió con la continuidad en el tratamiento por el riesgo a una exacerbación del asma. (6), (12), (13), (16), (17), (19)

En un seguimiento que se realizó a dos pacientes con asma eosinofílica grave en junio de 2020 tratados los dos con CSI y que fueron diagnosticados de COVID-19 tras PCR positiva y clínica, se vio que su cuadro asmático no empeoró y que la recuperación fue favorable, pudiendo irse de alta hospitalaria a los 4 días del ingreso. No presentaron sibilancias ni disminución de la saturación de oxígeno. (19)

Durante varios estudios se ha conocido que el recuento de eosinófilos juega un papel pronóstico de manera que los pacientes con un número bajo tienen más probabilidades de presentar dificultad respiratoria y requieren hospitalizaciones más largas. Un aumento del recuento de eosinófilos se asocia a la mejora del COVID-19. (2), (19),

En las conclusiones del seguimiento se extrae que los CSI jugaron un efecto positivo en la evolución de estos dos pacientes. (13), (16), (17), (19)

En agosto de 2020 un grupo de investigadores realizó un metaanálisis que mostró que los pacientes con enfermedad grave por COVID-19 no se asociaron con un mayor riesgo de asma que los pacientes con COVID-19 no

grave. Además, el asma no se asoció tampoco con un mayor riesgo de mortalidad. (11)

Por lo que las conclusiones de este estudio fueron que el asma no implica un mayor agravamiento ni mortalidad por el SARS-CoV2. (11)

Existe una interacción entre el asma, los CSI y la infección por SARS-CoV2. Se ha planteado que las diferencias de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 y la proteasa transmembrana serina 2 pueden modular la susceptibilidad y el curso de la infección por COVID-19 que permite identificar subgrupos de asma con mayor o menor riesgo de morbilidad por SARS-CoV2. (6), (17)

Las personas que padecen asma tienen una menor expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) que actúa como receptor de entrada para el virus del SARS-CoV2 mediante su proteína S. Este receptor se encuentra mayoritariamente en los pulmones y en menor grado en riñones, intestino y corazón. Por este motivo la mayor prevalencia es la infección pulmonar. (2), (4), (6), (17), (19), (20)

Se ha estudiado que la afinidad del SARS-CoV2 por el ACE-2 es 10 veces mayor que la del SARS-CoV1 causante del síndrome respiratorio agudo severo que fue pandemia en 2002. (2)

Al estar disminuido este receptor, se piensa que podría dificultar la penetración del agente causal del COVID-19. (17), (20)

Por lo tanto, la ACE-2 y el SARS-CoV2 comparten una asociación negativa, donde a menos expresión del receptor, menor posibilidad de enfermedad y gravedad por COVID-19.

Por otro lado, los hombres infectados con SARS-CoV2 padecen una infección más grave y con una mayor mortalidad que las mujeres. Esto podría deberse a que los estrógenos (hormonas sexuales femeninas) están implicadas en la regulación del ACE-2.(2)

Además, hay una serie de hipótesis que fundamentan por qué al parecer los asmáticos tienen un factor protector frente a esta enfermedad. (20)

En primer lugar, existe una hipótesis que sugiere que la inflamación crónica de los pulmones de los asmáticos producida por las agresiones en el epitelio pulmonar por aeroalérgenos, contaminantes y virus pueden conducir a un grado de tolerancia inmunológica que restringiría el desarrollo de la excesiva respuesta inflamatoria que causa la gravedad en el COVID-19. (20)

Por otro lado, la hipersecreción de moco presente en prácticamente la totalidad de los asmáticos podría tener un papel protector ya que impediría que el virus llegara hasta el pulmón más distal donde se encuentran más receptores ACE-2 en las células alveolares tipo 2. Este moco que es rico en glucoproteínas de mucina como Muc5ac también actúa como primera línea de defensa contra la infección. (20)

Por otra parte, se ha observado in vitro que fármacos habitualmente usados para el tratamiento del asma como la budesónida y ciclesonida inhalada (CSI) inhiben la replicación del SARS-CoV2. (16), (19), (20)

En un estudio de cohortes retrospectivo publicado en diciembre de 2020 en Corea del Sur se observó a 7272 pacientes mayores de 20 años de los cuales 686 eran asmáticos. El asma no resultó ser un factor de riesgo de mal pronóstico, pero los asmáticos con una exacerbación aguda en el año anterior mostraron mayor mortalidad relacionada con el COVID-19, sobre todo en edades mayores y en el sexo masculino (más del doble que sin exacerbación). (4)

Para realizar el estudio clasificaron a los pacientes asmáticos según su gravedad utilizando criterios basados en la administración de inhaladores ICS/LABA (agonistas B2 inhalados de acción prolongada) y dosis de corticoides por vía oral. (4)

Los LABA son utilizados para reducir la inflamación pulmonar y proporcionar un control sintomático, a su vez disminuyen la expresión de ACE-2 en esputo. (2), (4), (16)

Los corticoides sistémicos de acción prolongada (dexametasona y prednisona) reducen la mortalidad de los pacientes con COVID-19 que recibieron asistencia respiratoria (no en aquellos que no la precisaron). (2), (16)

Otros fármacos utilizados en los pacientes asmáticos como el cromoglicato, fenoterol, montelukast y reproterol también reducen la inflamación y mejoran la función por lo que resultan de utilidad en el tratamiento del COVID-19. (2)

Establecieron que la exacerbación del asma existía cuando los pacientes precisaban uno de los siguientes criterios:

- Uso de corticoesteroides sistémicos en dosis altas (>30 mg de prednisona durante 3 días consecutivos).
- Hospitalización.
- Visita a la sala de urgencias.

De los 686 pacientes asmáticos se determinó que un 89,5% tenía asma leve, un 9,3% moderada y un 1,1% asma grave. No hubo diferencia en las tasas de hospitalización entre pacientes asmáticos y no asmáticos que habían contraído la infección por SARS-CoV2. (4), (16), (21)

Sin embargo, las conclusiones del estudio dictaminan que el asma en sí no es un factor de mal pronóstico del COVID-19, pero si necesitan una atención adicional para evitar la progresión de la enfermedad. (4), (21)

7. CONCLUSIONES

No existe evidencia científica a día de hoy que relacione una exacerbación de asma con la infección contraída por el SARS-CoV2. Actualmente el asma no se encuentra dentro de una de las comorbilidades que hace que la enfermedad por coronavirus sea más grave. Las recomendaciones actuales son mantener el tratamiento de base de los pacientes asmáticos.

La prevalencia de infección por el SARS-CoV2 no se ve aumentada en los pacientes asmáticos ni tampoco la mortalidad.

Las personas asmáticas no ven agravada su patología cuando contraen la infección por la COVID-19 puesto que no se ha visto representada en el número de ingresos hospitalarios, pese a ser un virus con trofismo por el sistema respiratorio.

En estudios realizados hasta la fecha el asma no es considerado un factor de riesgo predisponente para sufrir la infección por COVID-19 debido a que los pacientes asmáticos con la infección han tenido valores inferiores de los marcadores de gravedad por la infección del coronavirus, han continuado con su tratamiento de base con corticoides inhalados, tienen un aumento del número de eosinófilos y una menor expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 siendo este el receptor de entrada para el SARS-CoV2.

A día de hoy, sigue siendo necesario un estudio más profundo de la relación entre asma y COVID-19, ya que es una enfermedad de reciente aparición y los estudios no son concluyentes o representativos con posibilidad de generalizar a toda la población.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.0 Guía Española para el manejo del asma. [Internet] Madrid: Luzan5. [consultado el 10 de enero de 2021] Disponible en: <http://www.gemasma.com/>
2. Branco AC, Notomi M, Alberca RW. The Possible Dual Role of the ACE2 Receptor in Asthma and Coronavirus (SARS-CoV2) Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2020 [Consultado el 10 de enero de 2021]; 10: 1-6. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.550571/full>
3. Mendes NF, Jara CP, Mansour E, Araújo EP, Velloso LA. Asthma and COVID-19: a systematic review. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2021 [Consultado el 12 de enero de 2021]; 17(1):1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00509-y>
4. Lee SC, Son KJ, Han CH, Jung JY, Park SC. Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19). *Sci Rep* [Internet]. 2020 [Consultado el 15 de enero de 2021]; 10(1):1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77791-8>
5. Fernández De Córdova JC, Velasco AA, Urquiza C, Guzmán KA, Velázquez G. Risk factors for uncontrolled asthma in adults. *Revista Alergología Mexicana* [Internet]. 2019 [Consultado el 7 de enero de 2021] ;66(1):55-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013408/>
6. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, asthma, and inhaled corticosteroids: Another beneficial effect of inhaled corticosteroids? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. [Internet] 2020 [Consultado el 7 de enero de 2021];202(1):8-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7328335/>
7. Castro JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020 [Consultado el 7 de enero de 2021] ;55(9):2412-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558360/>

8. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). [Internet] 2021. [Consultado el 20 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/81967/download?token=qSRcrTuD>
9. Organización Mundial de la Salud. Información básica sobre la COVID-19 [Internet]. 2020 [Consultado el 15 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
10. Organización Mundial de la Salud. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2020 [Consultado el 25 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
11. Wang Y, Ao G, Qi X, Xie B. The association between COVID-19 and asthma: A systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy [Internet]. 2020 [Consultado el 15 de enero de 2021]; 50(11):1274-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.13733>
12. Cardamone C, Donatiello I. Management of COVID-19 in comorbidities. Ital J Med [Internet]. 2021 [Consultado el 1 de febrero de 2021];14(4):223-7. Disponible en: <https://www.italjmed.org/index.php/ijm/article/view/itjm.2020.1406>
13. Abrams E, Jong G, Yang C. Asthma and COVID-19. CMAJ [Internet] 2020 [Consultado el 20 de enero de 2021]; 192(20):200617. Disponible en: <https://www.cmaj.ca/content/192/20/E551>
14. Johnston SL. Asthma and COVID-19: Is asthma a risk factor for severe outcomes? Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. [Internet] 2020 [Consultado el 25 de enero de 2021]; 75(7):1543-5. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14348>
15. Chhiba K, Patel G, Vu T, Chen M, Guo A, Kudlaty E, Quan M, Yeh C, Muhammad L et al. Prevalence and characterization of asthma in

hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 [Consultado el 6 de febrero de 2021]; 146(2):307-314.e4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.010>

16. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, Morton CE, Bhaskaran K, Brown JP, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 [Consultado el 10 de febrero de 2021]; 8(11):1106-20. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30415-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30415-X)
17. Underner M, Peiffer G, Perriot J, Jaafari N. Asthme et COVID-19 : une population à risque ?. *Rev Mal Respir* [Internet]. 2020 [Consultado el 18 de enero de 2021]; 37(7):606-607. Disponible en: [10.1016/j.rmr.2020.05.002](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2020.05.002). Epub 2020 May 15. PMID: 32419737; PMCID: PMC7225701.
18. Rosenthal JA, Awan SF, Fintzi J, Keswani A, Ein D. Asthma is associated with increased risk of intubation but not hospitalization or death in coronavirus disease 2019. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2021 [Consultado el 15 de febrero de 2021]; 126(1):93-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33059035/>
19. García I, Díaz R, Alonso S, Fernández C, Fernández J. COVID-19, severe asthma, and biologics. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2020 [Consultado el 24 de febrero de 2021]; 125(3):357-359.e1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.06.012>
20. Farne H, Singanayagam A. Why asthma might surprisingly protect against poor outcomes in COVID-19. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 [Consultado el 25 de febrero de 2021]; 56(6):3-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.03045-2020>
21. Pérez MA, Valdés J, Ortiz L. Características clínicas y gravedad de COVID-19 en adultos mexicanos. *Gac Med Mex* [Internet]. 2020

[Consultado el 10 de febrero de 2021]; 156(5):373–81. Disponible en:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7768668>

9. ANEXOS

Anexo 1. Tabla Factores desencadenantes de síntomas y agudizaciones de asma.

Tabla 1.3. Factores desencadenantes de síntomas y agudizaciones de asma

Factores ambientales	Atmosféricos	Polución	- SO ₂ - NO ₂ - Ozono - CO - Partículas en suspensión
		Vegetales	- Polen de gramíneas - Polen de árboles - Polen de malezas
	Domésticos	- Ácaros del polvo	- Epitelio de animales - Cucaracha
	Hongos y virus	- Alternaria alternata - Cladosporium herborum	- Penicillium - Aspergillus fumigatus
		Rinovirus y otros virus respiratorios	
	Fármacos	- Antibióticos	- β-bloqueantes no selectivos sistémicos y tópicos
		- Ácido acetilsalicílico	- AINE
	Alimentos	- Leche de vaca	- Cereales
		- Huevo	- Pescados
		- Frutos secos	- Mariscos
		- Alimentos con sulfitos	Frutos secos, vino, zumos de limón, lima y uva, patatas desecadas, vinagre, marisco, cerveza, etc.
	Panalérgenos vegetales como profilinas o proteína transportadora de lípidos (LTP)		
	Otros	- Veneno de himenópteros	<i>Apis mellifera</i> (abeja) <i>Vespula spp, Polistes dominulus</i> (avispa)
Factores sistémicos	SUSTANCIAS DE MASA MOLECULAR BAJA	INDUSTRIA IMPLICADA	
	Fármacos	Industria farmacéutica	
	Anhídridos	Industria del plástico	
	Diisocianatos	Industrias de poliuretano, plástico, barnices y esmaltes	
	Maderas	Aserraderos, carpinterías, ebanisterías	
	Metales	Fundiciones, industrias de niquelados, plateados, curtidos de piel, limpieza de calderas	
	Otros	Industrias de cosméticos, peluquerías, revelado de fotografía, refrigeración, tintes	
	SUSTANCIAS DE MASA MOLECULAR ALTA	INDUSTRIA IMPLICADA	
	Sustancias de origen vegetal, polvo y harinas	Granjeros, trabajadores portuarios, molinos, panaderías, industria cervecera, procesamiento de soja, industria del cacao, del café, del té, industria textil	
	Alimentos	Industria alimentaria	
	Enzimas vegetales	Industria alimentaria, industria farmacéutica	
	Gomas vegetales	Industria alimentaria, imprentas, industria del látex, sanitarios	
	Hongos y esporas	Panaderías, granjas, agricultores	
	Enzimas animales	Molinos, fabricación de carmín	

Fuente: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.0 Guía Española para el manejo del asma. Madrid: Luzan5. [consultado el 10 de enero de 2021] Disponible en: <http://www.gemasma.com/>

Anexo 2. Células inflamatorias implicadas en el asma.

Tabla 1.5. Células inflamatorias implicadas en el asma

Linfocitos T (LT): están elevados en la vía aérea, con un desequilibrio en la relación LTh1/Th2, con predominio de los Th2, que liberan citocinas específicas, incluidas IL-4, 5, 9, y 13, que orquestan la inflamación eosinofílica y la producción de IgE por los linfocitos B. Los LT reguladores están disminuidos y los LT NK elevados⁶¹.

Mastocitos: están aumentados en el epitelio bronquial e infiltran el músculo liso de la pared. Su activación libera mediadores con efecto broncoconstrictor y proinflamatorio, como histamina, leucotrienos y prostaglandina D2⁶². Se activan por alérgenos, estímulos osmóticos (como en la broncoconstricción inducida por ejercicio) y conexiones neuronales.

Eosinófilos: están elevados en la vía aérea y su número se relaciona con la gravedad. Están activados y su apoptosis inhibida. Liberan enzimas inflamatorias que dañan las células epiteliales y generan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria⁶³.

Neutrófilos: están elevados en la vía aérea en algunos pacientes con asma grave, durante exacerbaciones y sujetos con asma y fumadores. Su papel fisiopatológico no está bien establecido y su aumento puede ser debido al tratamiento glucocorticoideo⁶⁴.

Células dendríticas: son presentadoras de antígeno que interactúan con células reguladoras de los ganglios linfáticos y estimulan la producción de linfocitos Th2⁶⁵.

Macrófagos: pueden ser activados por alérgenos a través de receptores de baja afinidad para la IgE y liberar mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria, especialmente en el asma grave⁶⁶.

Células pulmonares neuroendocrinas: contribuyen a la respuesta Th2 y estimulan las células productoras de moco⁶⁷.

Fuente: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.0 Guía Española para el manejo del asma. Madrid: Luzan5. [consultado el 10 de enero de 2021] Disponible en: <http://www.gemasma.com/>

Anexo 3. Moléculas más relevantes implicadas en el proceso inflamatorio del asma.

Tabla 1.6. Moléculas más relevantes implicadas en el proceso inflamatorio del asma

Quimiocinas. Fundamentalmente expresadas por las células epiteliales, son importantes en el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea.

Cisteinil leucotrienos. Potentes broncoconstrictores liberados por mastocitos y eosinófilos.

Citocinas. Dirigen y modifican la respuesta inflamatoria en el asma y determinan su gravedad⁶⁸:

- IL-1 β y TNF α : amplifican la respuesta inflamatoria.
- GM-GSF: prolongan la supervivencia de los eosinófilos en la vía aérea.

Citocinas derivadas del epitelio:

- IL-33: promueve las propiedades inflamatorias proalérgicas de las células CD4 y actúa como quimioatrayente de las células Th2.
- IL-25: implicada en la inflamación eosinofílica, en la remodelación y en la hiperreactividad bronquial (esta última más discutida).
- TSLP: induce eosinofilia, aumenta el nivel de IgE, la hiperrespuesta y el remodelado de la vía aérea.

Citocinas derivadas de células Th2:

- IL-4: importante para la diferenciación de células Th2, el aumento de la secreción de moco y la síntesis de IgE.
- IL-5: necesaria para la diferenciación y supervivencia de los eosinófilos.
- IL-13: importante para la síntesis de la IgE y la metaplasia de las células mucosas.

Histamina. Liberada por los mastocitos, contribuye a la broncoconstricción y la respuesta inflamatoria.

Óxido nítrico. Potente vasodilatador producido predominantemente en las células epiteliales por la enzima óxido nítrico sintetasa inducible.

Prostaglandina D2. Broncoconstrictor derivado fundamentalmente de los mastocitos, está implicada en el reclutamiento de células Th2 en las vías respiratorias.

GM-GSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, TNF: factor de necrosis tumoral.

Fuente: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.0 Guía Española para el manejo del asma. Madrid: Luzan5. [consultado el 10 de enero de 2021] Disponible en: <http://www.gemasma.com/>

Anexo 4: Resumen de la relación de artículos incluidos en el trabajo.

Autor/año	Título	Tipo de estudio	Ideas principales o conclusiones
Elissa M Abrams, Geert W Jong, Connie L Yang	Asthma and COVID-19	Entrevista al autor	Explica la dificultad para diferenciar una exacerbación de asma de la enfermedad por SARS-CoV2 y que los virus respiratorios causan exacerbaciones en asmáticos. También habla de mantener el tratamiento de base de los asmáticos durante la pandemia, sin la utilización de nebulizaciones que genera aerosoles.
Sebastian L Johnson	Asthma and COVID-19: Is asthma a risk factor for severe outcomes?		Riesgo que los asmáticos tienen de producir una exacerbación cuando contraen un virus respiratorio y la necesidad de estudio del nuevo SARS-CoV2 para saber si sería un factor desencadenante de agravamiento. En el momento del artículo todavía no se ha identificado si el asma se puede considerar un FR de gravedad en la infección por COVID-19. Por otro lado, insta a que los asmáticos continúen con su tratamiento habitual para un control óptimo de su enfermedad de base. También explica que la azitromicina aumenta la producción de IFN de las células respiratorias que podría traducirse en la reducción de resultados graves en la infección por SARS-CoV2 en los asmáticos.
Krishan D Chhiba, Gayatri B Patel, Thanh Huyen T Vu, Michal M Chen, Amina Guo, Elizabeth Kudlaty, Quan Mai, Chen Yeh,	Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized	Artículo original	Se evaluaron características clínicas y comorbilidades en pacientes asmáticos y no asmáticos con COVID-19. También se determinó el riesgo de hospitalización asociado con el asma y/o el uso de corticoesteroides inhalados.

Lutfiyya N Muhammad et al.	patients with COVID-19		
Eduardo García-Pachón, Lucía Zamora-Molina, María J Soler-Sempere, Carlos Baeza-Martínes, Justo Grau-Delgado, Isabel Padilla-Navas, Félix Gutierrez	Asthma and COPD in Hospitalized COVID-19 Patients	Estudio observacional retrospectivo.	Los pacientes con asma en nuestro entorno no tienen mayor riesgo de ingreso por COVID-19 debido a que los pacientes ingresados por SARS-CoV2 es similar entre población general y significativamente más baja de lo esperado según la experiencia con otras enfermedades virales respiratorias.
Tania Maes, Ken Bracke, Guy G Bruselle	COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids: Another Beneficial Effect of Inhaled Corticosteroids?	Estudio de casos-control.	Recomendación de que en los pacientes con asma que utilizan corticoides inhalados continúen con este tratamiento que constituya la piedra angular del tratamiento de los asmáticos reduciendo exacerbaciones y mortalidad. Los corticoides inhalados reducen también la expresión del ACE-2 que dificulta el acceso de entrada al SARS-CoV2.
Ismael García Moguel, Rocío Díaz Campos, Sergio Alonso Charterina, Consuelo Fernández Rodríguez,	COVID-19, severe asthma, and biologics		Buena evolución de la infección por SARS-CoV2 en dos pacientes asmáticos que ya eran tratados anteriormente con corticoides inhalados. Se suman a la recomendación de continuar con el tratamiento de base con corticoides inhalados debido a su

Jesús Fernández Crespo.			efecto antiinflamatorio de vías aéreas así como la disminución de los ACE-2.
Yushu Wang, Guangyu Ao, Xin Qi, Bo Xie	The association between COVID-19 and asthma: A systematic review and meta-analysis	Metaanálisis	El estudio concluye que no se ha identificado que los asmáticos tengan un mayor riesgo de enfermar gravemente ni aumento de la mortalidad por COVID-19.
Sang Chul Lee, Kang Ju Son, Chan Hoon Han, Ji ye Jung, Seon Cheol Park	Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19)	Cohortes retrospectivo	El asma no es un factor de riesgo de mal pronóstico de COVID-19. Los ancianos, hombres asmáticos o múltiples comorbilidades si precisan atención adicional para evitar la insuficiencia respiratoria y muerte. la tasa de mortalidad si que podría ser mayor en pacientes con una exacerbación asmática en el último año antes de la infección por SARS-CoV2 especialmente en la vejez y sexo masculino.
Hugo Farne, Aran Singanayagam	Why asthma might surprisingly protect against poor outcomes in COVID-19	Carta al editor	Varios factores pueden estar actuando en conjunto para impulsar un fenotipo protector observado en la infección por SARS-CoV2 en el asma como los receptores ACE-2, la hipersecreción bronquial de moco o el mantenimiento del tratamiento de base en los asmáticos.
Anna Claudia Calvielli, María Notomi Sato, Ricardo Wesley Alberca	The Possible Dual Role of the ACE-2 Receptor in Asthma and Coronavirus		Relación entre la expresión de ACE-2 y la infección por SARS-CoV2. Los asmáticos tienen factor protector al tener menor cantidad de este receptor ACE-2.

	(SARS-CoV2) Infection		Por otro lado, el recuento elevado de eosinófilos juega un papel protector y mayor alta hospitalaria.
Natalia F Mendes, Carlos P. Jara, Eli Mansour, Eliana P. Araújo, Licio A. Velloso	Asthma and COVID-19: a systematic review	Revisión sistemática	El artículo llega a la conclusión de que el asma no es una afección premórbida que contribuya al desarrollo de COVID-19 y médicos e investigadores no describen con precisión las premorbilidades en los pacientes con COVID-19.
José A. Castro-Rodríguez MD	Asthma and COVID-19 - 19 in children: A systematic review and call for data	Revisión sistemática	Apenas hay datos sobre si el asma infantil son factores de riesgo para el SARS-CoV2 o la severidad de este.
Organización Panamericana de la Salud	Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus (COVID-19)		
Juan Carlos Fernández de Córdoba-Aguirre, Andrea Aída Velasco-Medica, César Urquiza, Karol Andrea Guzmán-Guillén, Guillermo Velázquez-Samano.	Risk factors for uncontrolled asthma in adults	Observacional, longitudinal y comparativo de casos y controles.	Los factores de buen control del asma en adultos son niveles normales de eosinófilos en sangre, uso correcto de los inhaladores, FEV $>80\%$, la ausencia de estrés y evitar el contacto con aeroalérgenos (alfombras, peluches). Los factores de riesgo de mal control del asma son el tabaquismo y la dermatitis atópica.
Chiara Cardamone, Iginio Donatiello	Management of COVID-19 in comorbidities	Serie de artículos breves	Las comorbilidades asociadas a la infección por SARS-CoV2 como diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares,

			EPOC y asma, insuficiencia renal y enfermedad inflamatoria intestinal entre otras, causan agravamiento del COVID-19.
Anna Schultze, Alex Walker, Brian MacKenna, Caroline Morton, Krishnan Bhaskaran, Jeremy Brown, Christopher Rentsch, Elizabeth Williamson, Henry Drysdale et al.	Risk of COVID-19 related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study.	Estudio cohortes observacional de	Papel protector del uso de corticoesteroides inhalados en pacientes asmáticos durante la situación de pandemia revelando menores ingresos y hospitalización. Este papel protector es debido a que la exposición a CSI se correlaciona con una menor expresión del ACE-2.
Miguel Perez Sastré, Jesús Valdés, Luis Ortiz Hernández	Clinical characteristics and severity of COVID-19 among Mexican adults	Estudio observacional	El asma no es un factor de riesgo para la progresión de COVID-19. Los pacientes con asma tuvieron una menor prevalencia de hospitalización, neumonía, intubación y muerte en comparación con aquellos sin asma. El compromiso previo del sistema respiratorio en caso del asma tiene un papel secundario en la progresión de la enfermedad.

Fuente: elaboración propia

