

Asthma and COVID-19

Asma y COVID-19

José Jesús López-Tiro,¹ Elvia Angélica Contreras-Contreras,¹ Nancy Nayeli Cruz-Arellanes,¹ Mario Alberto Camargo-Pierrón,¹ Erick Oswaldo Cabrera-Buendía,¹ Guadalupe Isadora Ramírez-Pérez,¹ Guillermo Vega-Acevedo¹

Abstract

The COVID-19 pandemic has collapsed the health systems of many countries in the world and comorbidities in adults have exponentially increased their mortality; in matters of asthma, it has not been possible to establish a defining relationship in mortality. The clinical manifestations of asthmatic patients with SARS-CoV-2 are presented in a wide range; from asymptomatic to those who experience acute respiratory failure. The most sensitive method for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection is RT-PCR. Antigen and serologic tests are quicker than RT-PCR, but they are less sensitive. Radiologic studies and the computed tomography of the chest assist in the diagnosis and follow-up of SARS-CoV-2 infection. The use of spirometry for diagnosis and follow-up is restricted due to the elevated risk of contagion. It has been shown that eosinophilia and TH2 inflammation, due to their antiviral immune effect, are protective factors against severe SARS-CoV-2/COVID-19. Patients with mild asthma express less angiotensin converting enzyme receptors (ACE2), and those with neutrophilic asthma express it in greater proportion, which suggests more severe presentations of COVID-19. The conventional asthma treatment modulates the SARS-CoV-2/COVID-19 immune response, which is why patients with controlled asthma have non-severe manifestations of COVID-19, however, the mechanisms are not clear.

Key words: Asthma; SARS-CoV-2; COVID-19

Resumen

La pandemia de COVID-19 ha colapsado los sistemas de salud de muchos países del mundo y las comorbilidades en adultos han incrementado exponencialmente su mortalidad; respecto al asma, no se ha podido establecer una relación determinante en la mortalidad. Las manifestaciones clínicas del paciente con asma y SARS-CoV-2 se presentan con una amplia gama, desde asintomáticas hasta las que experimentan insuficiencia respiratoria aguda. El método más sensible para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 es la RT-PCR. Las pruebas de antígeno y serológicas son más rápidas que la RT-PCR, pero menos sensibles. Los estudios radiológicos y la tomografía computarizada de tórax auxilian en el diagnóstico y seguimiento de la infección por SARS-CoV-2. El uso de la espirometría se restringe para el diagnóstico y seguimiento debido al alto riesgo de contagio. Se ha demostrado que la eosinofilia y la inflamación TH2, debido a su efecto inmunológico antivírico, son factores protectores contra SARS-CoV-2/COVID-19 severo. Los pacientes con asma leve expresan menos receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) y aquellos con asma neutrofílica expresan mayor proporción, lo que sugiere presentaciones más severas de COVID-19. El tratamiento convencional del asma modula la respuesta inmunitaria del SARS-CoV-2/COVID-19, por lo cual, los pacientes con asma controlados tienen manifestaciones no graves de COVID-19, aunque los mecanismos no están claros.

Palabras clave: Asma; SARS-CoV-2; COVID-19

¹Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

Correspondencia: José Jesús López-Tiro.
lopeztiro1@hotmail.com

Recibido: 2021-11-02
Aceptado: 2021-11-07
DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.1009

Introducción

Después de la notificación del primer caso de infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2/COVID-19, el 31 de diciembre del 2019 en Wuhan China; se consideró una de las pandemias más importantes que ha enfrentado la humanidad, afectando considerablemente los aspectos sociales, culturales y económicos en la mayoría de los países a nivel mundial, catalogándola como un evento histórico sin precedentes y un verdadero reto para la comunidad científica.

Las desconocidas y complejas implicaciones inmunológicas, los mecanismos de virulencia, la alta contagiosidad del virus, el desencadenamiento de la tormenta de citocinas y el incontrolado proceso inflamatorio que conduce a la muerte han sido los principales focos de atención para el desarrollo de tratamientos y nuevas vacunas en tiempo récord, como nunca se había desenvuelto anteriormente. Históricamente, el asma, al ser calificado como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, se consideraba como un factor de mayor susceptibilidad de contraer al nuevo coronavirus SARS-CoV-2/COVID-19, o bien, ser una irrevocable causa de condicionar daño pulmonar severo.

A lo largo de la pandemia, se estableció que los índices de morbilidad, severidad de la infección por el COVID-19 y la mortalidad en los pacientes con asma moderada a grave, no ha rebasado ni revelado diferencias significativas en comparación con la población en general. Comorbilidades como la obesidad, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, afecciones productoras de procesos inflamatorios con perfil de citosinas mayoritariamente Th1, daño endotelial, involucramiento de otras vías de inflamación (complemento, cascada de coagulación, etc.), han sido las entidades que enmarcan un mal pronóstico tanto en la evolución como en los índices de mortandad por el SARS-CoV-2/COVID-19.

Los lineamientos difundidos por diferentes sociedades de la especialidad como la AAAAI, han establecido firmemente la carencia de pruebas que establezcan el asma como una causa que favorezca los índices de infección por el SARS-CoV-2/COVID-19; de igual manera, debe aclararse que el uso concomitante de esteroides inhalados, al ser un tratamiento controlador en los diferentes grados de severidad del asma, no habían sido aceptados en los casos leves de infección por COVID-19, sugiriéndose erróneamente la discontinuidad del tratamiento, anuncio que ha sido desmentido por las grandes organizaciones proponiéndose la no interrupción del tratamiento independientemente de las secuelas que pudiera condicionar la infección por COVID-19.

Aunque los mecanismos no han sido plenamente esclarecidos, los pacientes que desarrollan asma de fenotipo alérgico o eosinofílico productores de citosinas Th2, desenvuelven un componente antiviral alterando la expresión de receptores de la enzima convertidora de la angiotensina

2, principal vía de acceso del nuevo coronavirus SARS-CoV-2/COVID-19, lo que se sugiere hipotéticamente, un mayor seguimiento en pacientes con asma grave con fenotipos, o endotipos, principalmente neutrofílico. El uso de anticuerpos monoclonales en asma severa no controlada como omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab, entre otros, no debe discontinuarse. La postura de los principales colegiados establece que la continuidad del tratamiento a pesar de una infección concomitante por SARS-CoV-2/COVID-19 debe preservarse aplicándose de manera ambulatoria independientemente de las repercusiones que pudiera generar la inflamación por el COVID-19. Ante la remota posibilidad de un evento de broncoespasmo inducido por SARS-CoV-2/COVID-19, inclusive, generado por algún otro virus, debe evitarse el uso de nebulizadores; se ha confirmado que las micropartículas que se dispersan ante una nebulización son medios de transporte idóneos para el coronavirus, siendo un riesgo de contagio para las personas que conviven con el paciente contagiado.

La experiencia que se obtuvo en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Lic. Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado en la Ciudad de México, durante los momentos críticos de la pandemia, tuvo una atención apegada a las recomendaciones establecidas por los colegiados nacionales e internacionales; en un grupo de 60 pacientes con asma de difícil control tratados con aplicación mensual de omalizumab, aproximadamente, 30 % de los pacientes padeció infección por SARS-CoV-2/COVID-19, ninguno desarrolló complicaciones serias, hospitalización, ni se presentaron defunciones por COVID-19; lo anterior deduce que el manejo sostenido con el biológico y los tratamientos antiinflamatorios adicionales, ha sido de vital importancia para la prevención de complicaciones pulmonares o la muerte en pacientes con asma severa, sugiriéndose, ciertos mecanismos farmacológicos que controlen eficazmente el proceso inflamatorio inducido por el COVID-19.

El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión actual y sistematizada de la diversidad de información disponible, incluyendo los artículos principales relacionados con el SARS-CoV-2/COVID-19 y sus implicaciones en asma, revisión que se realizó en el periodo comprendido del 24 de agosto al 5 de octubre del 2021, a través de la plataforma PubMed® y datos 2019 CONACYT, empleando las palabras clave “asma”, “COVID-19”, “SARS Cov-2”, “epidemiology”, “fisiopatología”, “immunology asthma-COVID-19”, “diagnosis”, “treatment”; restringiendo las revisiones anecdóticas y reportes de casos aislados, con la finalidad de esclarecer con más detalle los mecanismos, por lo que un paciente asmático puede tener distintos riesgos de infección e inflamación ante una infección por SARS-CoV-2/COVID-19, condiciones que se están poniendo a la luz abrumadoramente a nivel nacional e internacional.

Epidemiología

A nivel mundial, se ha reportado una incidencia variable del SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes asmáticos con registros desde 5.6 % en Corea del Sur hasta 11 % en los Estados Unidos de Norteamérica, sin embargo, no se han observado diferencias en la severidad y mortalidad en pacientes asmáticos hospitalizados por SARS-CoV-2 (6.9 %), en comparación con otros virus respiratorios como la influenza estacional (11 %), un comportamiento fuertemente contrastante a lo estimado al inicio de la pandemia en el que se conjeturaba que la presencia de asma podría aumentar la severidad o mortalidad durante la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.¹ Otras comorbilidades como la hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad aumentan significativamente la mortalidad de pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19, elevando hasta tres veces el riesgo de desenlace fatal. La concomitancia con asma no está bien establecida debido a la poca cantidad de estudios al respecto.² A nivel nacional, hasta septiembre del 2021, se ha registrado un total de 3 528 972 casos confirmados de infección por el virus SARS-CoV-2, con una mortalidad de 7.6 % y una tasa de defunción de 762.3 por cada 100 000 habitantes, encontrándose como principales comorbilidades: hipertensión (14.6 %), obesidad (12.4 %), diabetes (11.3 %) y tabaquismo (6.7 %). No se cuenta con registros suficientes de pacientes con asma e infección por SARS-CoV-2/COVID-19.³

Diversos estudios han reportado que los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 y asma, podrían tener un riesgo de mortalidad significativamente menor en comparación con pacientes sin asma, sugiriendo que el asma podría ser un factor protector independiente para desarrollar desenlaces fatales por COVID-19, los mecanismos detallados que esclarezcan a la asociación entre el asma y la reducción del riesgo de mortalidad por COVID-19 no están muy claros.⁴

Fisiopatología

Los coronavirus causan enfermedades en humanos y animales existiendo tres tipos: el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), coronavirus del síndrome respiratorio del oriente medio (MERS-CoV) y SARS-CoV-2, que pueden replicarse en el tracto respiratorio inferior y causar neumonía, la cual, puede ser fatal. El SARS-CoV-2 pertenece al género betacoronavirus, con 79 % de similitud genética con SARS-CoV y al coronavirus del murciélago RaTG13 con 98 % de semejanza.⁵ El virus se transmite a través de gotitas respiratorias y aerosoles de persona a persona,⁶ con una vía de transmisión fecal-oral posible pero no probada.⁵ La inflamación incontrolada ocasiona daño multiorgánico que conduce a insuficiencia orgánica, especialmente de los sistemas cardíaco, hepático y renal.⁵

El primer paso en la infección es la unión del virus a una célula huésped a través de su receptor objetivo, el coronavirus se dirige principalmente a las células epiteliales de las

vías respiratorias, alveolares, células endoteliales vasculares y macrófagos del pulmón, los cuales, expresan receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), siendo el receptor diana utilizado por SARS-CoV-2.⁵ El virus al unirse a los receptores del huésped, entra a las células mediante endocitosis o fusión de membranas.

El coronavirus está formado por cuatro proteínas estructurales, las proteínas pico (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). La proteína S se expresa en la superficie viral y es la más importante para la unión y penetración celular del hospedador; esta proteína está compuesta por dos subunidades funcionales (S1 y S2).⁶ La subunidad S1 consta de un dominio amino-terminal y un dominio de unión al receptor (RBD), este último, se une al receptor del ACE2, esta unión desencadena la endocitosis del virión SARS-CoV-2 y lo expone a proteasas endosomales.⁵ La subunidad S2 juega un papel importante en la fusión de la membrana viral y celular del huésped,⁶ consta de una región de péptido de fusión (FP) y dos regiones de repetición de heptada HR1 y HR2. Dentro del endosoma, la subunidad S1 se escinde, exponiendo el péptido de fusión, que se inserta en la membrana del huésped. La región S2 se pliega sobre sí misma para unir las regiones HR1 y HR2, esto conduce a la fusión de la membrana y libera el paquete viral en el citoplasma del hospedador. La proteína S de SARS CoV2 contiene un sitio de escisión similar a la furina, lo cual, podría contribuir al aumento de la infectividad del SARS-CoV-2. Además de la pre-escisión de la furina, también requiere serin proteasa celular TMPRSS2 para procesar adecuadamente la proteína S y facilitar la entrada a la célula huésped.⁵

Después de la fusión de la membrana, el virus ingresa en las células epiteliales alveolares pulmonares y el contenido viral se libera en su interior desarrollando la replicación y formación de ARN de cadena negativa por el ARN positivo de cadena simple preexistente a través de la actividad de la polimerasa (transcripción) y su posterior traducción. La proteína N viral se une al nuevo ARN genómico y la proteína M facilita la integración al retículo endoplásmico celular. Las nucleocápsides recién formadas se encierran en la membrana del RE y se transportan a la luz a través de vesículas de Golgi de la membrana celular al espacio extracelular por exocitosis. Las nuevas partículas virales están listas para invadir las células epiteliales adyacentes proporcionando material infeccioso fresco para la transmisión comunitaria a través de gotitas respiratorias.⁶

Los virus citopáticos, incluido el SARS-CoV-2, inducen lesiones y muerte de células y tejidos infectados como parte del ciclo de replicación viral. La infección viral y la replicación en las células epiteliales causan altos niveles de piroptosis con fuga vascular asociada. La piroptosis es una forma altamente inflamatoria de muerte celular programada que se observa comúnmente en infecciones virales como el SARS-CoV-2. Las células epiteliales alveolares y los macró-

fagos alveolares detectan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y asociados a daño (DAMP), produciendo una ola de inflamación local que implica un aumento en la secreción de citocinas pro inflamatorias y quimiocinas como IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , MCP1, CXCL-10 e IP-10 desdoblado una respuesta de tipo Th1. La tormenta de citocinas actúa como quimioatrayente de neutrófilos, monocitos, linfocitos T CD4+ y T CD8+, dirigiéndolos al sitio infectado, para luego, secuestrar el tejido pulmonar, siendo uno de los mecanismos que explique la linfopenia en el proceso activo de la enfermedad viral.^{5,6} La infiltración incontrolada de células inflamatorias produce el daño en el pulmón a través de la secreción excesiva de proteasas y especies reactivas de oxígeno que actúan conjuntamente con el daño directo por el virus, generando un efecto dominó en todo el cuerpo.⁵

El asma es una enfermedad pulmonar asociada a mecanismos anormales en la reparación de las vías respiratorias con cambios inflamatorios y remodelación en estadios crónicos, la mayoría de los pacientes demuestran una respuesta inmunitaria predominantemente Th2 que involucra linfocitos Th2, eosinófilos, células linfoides innatas del grupo 2 y los mastocitos, todos bajo la acción de interleucinas como IL-4, IL-5 e IL-13. La comprensión actual de la interacción compleja entre asma y COVID-19 aún se encuentra incipiente. La prevalencia del asma en pacientes con COVID-19, ha sido controvertida.

El asma se caracteriza por mayor predisposición a exacerbaciones, secundario a infecciones virales, hipotéticamente se esperaba que en pacientes asmáticos se tendría mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, sin embargo, durante la pandemia se descubrió que los asmáticos eran menos susceptibles al virus y el SARS-CoV-2 no pareció ser factor desencadenante de exacerbaciones de asma.⁷ La evidencia actual disponible, establece que el asma no parece aumentar el riesgo de complicaciones o mortalidad en infección por SARS-Cov-2/COVID-19.⁷ Factores inmunorreguladores impulsados por un medio Th2 y Th17 han sido sugeridos como probables mecanismos que modifiquen el proceso inflamatorio inducido por COVID-19. Las características distintivas del asma como la eosinofilia y la inflamación tipo Th2, son potencialmente capaces de promover el aclaramiento viral e inducir la inmunidad antiviral, lo que explicaría la baja prevalencia de asma reportada en individuos con COVID-19.⁷

En respuesta a las infecciones virales, se sabe que los eosinófilos pulmonares funcionan como células presentadoras de antígeno para antígenos virales, regulando positivamente la expresión de MHC-I, MHC-II y moléculas coestimuladoras para activar linfocitos T CD8+ y reclutar células T específicas hacia virus promoviendo una inmunidad celular antiviral del huésped.⁷ Los eosinófilos son potentes células pro inflamatorias y funcionan como células reguladoras implicadas en la inmunidad protectora, incluidas en la respuesta antiviral.⁸

Se ha demostrado la naturaleza protectora de la eosinofilia preexistente en pacientes con COVID-19 y asma; los pacientes con recuento absoluto de eosinófilos de 150 células/uL se asoció a una disminución en los ingresos hospitalarios; de igual manera, pacientes que mostraron eosinofilia presentaron una disminución en la mortalidad hospitalaria,⁸ lo que sugiere que la eosinofilia puede ejercer efectos pro inflamatorios y antivirales alterando el curso evolutivo del COVID-19.⁷ Las citocinas IL-4, IL-13 e IL19 reducen la expresión de ACE2 y TMPRSS2, vías de entrada celular del SARS-CoV-2, simultáneamente, se ha demostrado actividades antiinflamatorias inhibiendo la secreción de diversas citocinas incluyendo IL-1, IL-1b, TNF α , IL-6 e IL-12, que están altamente implicadas en la patogénesis de COVID-19 y en el desarrollo de la tormenta inflamatoria. En pacientes con asma, se ha encontrado reducida la expresión de proteínas ACE2 acompañada de una menor expresión de furina y mayor expresión de ADAM17, una desintegrina que escinde ACE2 de la superficie⁷ (Figura 1).

La expresión de ACE2, TMPRSS2 y furina se ha encontrado elevada en asma grave, particularmente, en el fenotipo neutrofílico, fenómeno no encontrado en asma leve a moderada, sugiriendo la posibilidad que pacientes con asma neutrofílica, tuvieran mayor riesgo a contagio o complicaciones por COVID-19.⁷ Los tratamientos utilizados en asma como los antagonistas de leucotrienos, broncodilatadores inhalados y anticuerpos monoclonales, pueden modular la respuesta inmune durante la infección al SARS-CoV-2. Se ha reportado que la budesonida inhalada, suprime la síntesis de FSC-GM y otros mediadores inflamatorios, generando un mecanismo protector en las primeras etapas de la infección por SARS-CoV-2.⁷ Similarmente, la ciclosonida inhalada puede inhibir la replicación genómica del SARS-CoV-2 dirigiéndose a la endonucleasa viral.¹

La expresión de ACE2 y TMPRSS2 en esputo disminuye con el uso de CSI, lo que sugiere que en los pacientes con asma no se experimentan algunas manifestaciones graves y potencialmente mortales ante una infección por SARS-CoV-2/COVID-19.⁹ Reportes similares indican que la budesonida, el formoterol y antagonistas muscarínicos de acción prolongada, pueden disminuir los títulos de virus y citocinas como IL6, IL8 e IFN- γ . Por último, el uso de omalizumab en pacientes con asma, podría reducir la susceptibilidad a la infección por COVID-19 al incrementar la señalización del IFN, además de reducir los niveles circulantes de IL-33.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica del SARS-CoV-2/COVID-19 puede desarrollarse en condiciones clínicas leves asintomáticas, hasta condiciones clínicas graves como neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfunción orgánica y muerte;¹⁰ los virus del tracto respiratorio como rinovirus, virus respiratorio sincitial, herpes simple, enterovirus, influenza,

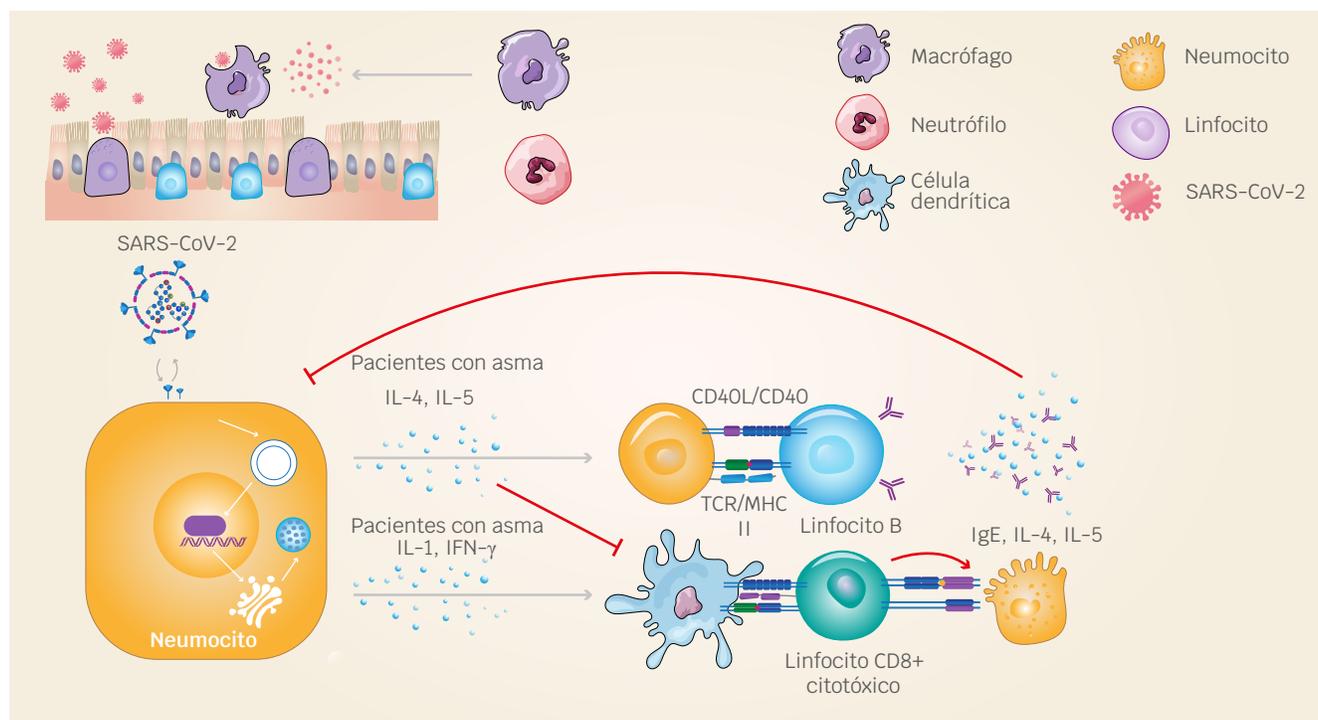


Figura 1. Mecanismos inmunológicos del SARS-CoV-2/COVID-19 en asma.

son causas frecuentes de ataques de asma. Diversas publicaciones, establecen que los coronavirus no pandémicos pueden causar ataques de asma en menor frecuencia; tampoco se ha demostrado una relación entre los coronavirus pandémicos (SARS-CoV y MERS-CoV) en los ataques de asma.¹¹

Como se señaló inicialmente, se pensaba que el SARS-CoV-2/COVID-19 podría ser causa importante de exacerbaciones del asma, sin embargo, a lo largo de la pandemia y múltiples estudios, no se establecen datos concretos que respalden o refuten dicha asociación.¹² La carencia de exacerbaciones graves que hayan requerido asistencia hospitalaria alude que no existe relación con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en asma.¹³

Los síntomas del SARS-CoV-2/COVID-19, incluyen tos, disnea y opresión en el pecho, condiciones difíciles de distinguir en una exacerbación grave del asma, lo que podría dificultar el diagnóstico y un tratamiento oportuno.¹⁴ No obstante, las sibilancias es un síntoma generalmente no asociado al SARS-CoV-2/COVID-19.¹⁵ Diversos estudios han reportado que pacientes con asma grave no desarrollaron una forma agresiva del SARS-CoV-2/COVID-19 ni tampoco, hubo diferencias significativas en la atención de cuidados intensivos en relación con la población general. Las posibles explicaciones de este hecho, es que los fármacos utilizados, incluyendo el uso de los anticuerpos monoclonales para el control del asma, también pueden contribuir a la inhibición de la replicación viral.¹⁶ Los esteroides inhalados, bronco-

dilatadoras de acción prolongada o terapias biológicas, han demostrado reducir sustancialmente el riesgo de complicaciones por COVID-19 en asma. Las principales guías en el manejo del asma han propuesto que, durante la pandemia por el SARS-CoV-2/COVID-19, no se suspendan los tratamientos, con la certeza de no reducir los riesgos y las complicaciones inducidas por el SARS-CoV-2/COVID-19.¹⁷

Diagnóstico de COVID

Debido a la falta de un tratamiento curativo definitivo para el SARS-CoV-2/COVID-19, la solución más eficaz después de prevenir y controlar, es el diagnóstico oportuno y el aislamiento de las enfermedades. En los inicios de la pandemia, se han desarrollado diversas formas de diagnosticar SARS-CoV-2/COVID-19 tempranamente, como el método RT-PCR, análisis de muestras de sangre y estudios de imagen.^{18,19}

RT-PCR

La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) se considera actualmente el método estándar de oro a nivel mundial para el diagnóstico preciso de COVID-19, ya sea en pacientes sintomáticos o portadores asintomáticos.²⁰ La RT-PCR es una prueba de diagnóstico que utiliza muestras de frotis nasal, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar. No se recomienda el uso de broncoscopia como método de diagnóstico para COVID-19, ya que el aerosol que genera representa un riesgo sustancial

tanto para los pacientes como para el personal sanitario. La broncoscopia se puede considerar solo en pacientes intubados cuando las muestras de las vías respiratorias superiores son negativas y otras herramientas de diagnóstico modificarían significativamente el manejo clínico.²¹

La RT-PCR es la técnica de diagnóstico utilizada en todo el mundo para detectar el SARS-CoV-2/COVID-19, siendo aprobada por la Organización Mundial de la Salud y el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Los genes del coronavirus codifican proteínas estructurales que pueden convertirse en dianas moleculares identificables por RT-PCR. Las principales proteínas diana incluyen glicoproteínas de pico (S), envoltura (E), transmembrana (M), helicasa (Hel), nucleocápsida (N) y genes accesorios como la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), hemaglutinina -esterasa (HE), marco de lectura abierto 1a (ORF1a) y marco de lectura abierto 1b (ORF1b), etc. Para evitar resultados falsos negativos y reactividad cruzada con otros coronavirus endémicos, se deben examinar al menos dos dianas moleculares durante la RT-PCR del SARS-CoV-2.²⁰ Aún no se ha establecido la precisión de las pruebas de SARS-CoV-2; no obstante, se ha observado que la prueba de RT-PCR para el SARS-CoV-2 podría ser falsamente negativa debido a una carga viral insuficiente cuando se recolecta demasiado pronto o muy tarde durante el curso de la enfermedad. Los errores técnicos como el manejo o envío incorrecto son causa común de falsos negativos.²² La especificidad de la prueba de RT-PCR se estima en 100 %, mientras que la sensibilidad es de 79 a 83 %.²¹

Análisis de muestras de sangre

El virus del SARS-CoV-2 se puede detectar en el plasma en raras ocasiones y puede considerarse como un marcador de enfermedad grave a crítica; sin embargo, su función para ayudar al diagnóstico clínico es limitada.²³ La prueba serológica es un método de diagnóstico para detectar respuestas inmunes mediadas por anticuerpos contra agentes infecciosos. Las pruebas serológicas rápidas pueden considerarse una alternativa a las pruebas moleculares para identificar a los pacientes con COVID-19 cuando el acceso a las pruebas de PCR es limitado o inexistente.¹⁹

Detección de anticuerpos

Los ensayos semicuantitativos o cuantitativos que evalúan el nivel de producción de anticuerpos no son considerados una prueba de elección para la infección aguda, aunque puede ser útil en el diagnóstico temprano. Los ensayos de detección de anticuerpos comúnmente se dirigen contra dos antígenos del SARS-CoV-2: la proteína nucleocápsida (N) o espiga (S).²³ En general, las pruebas que utilizan anticuerpos IgG o inmunoglobulina total tienen mayor precisión que las pruebas que detectan anticuerpos IgM o anticuerpos IgA. Es menos probable que las pruebas serológicas sean reactivas en los

primeros días o semanas de la infección teniendo una utilidad muy limitada para el diagnóstico en situaciones agudas.²³

Detección de antígenos

Puede detectar el virus SARS-CoV-2 en 15-20 minutos.²⁰ Las pruebas de detección de antígenos revelan la presencia de proteínas virales del SARS-CoV-2 en muestras respiratorias. La proteína de la nucleocápsida viral es la diana elegida con mayor frecuencia, ya que está presente en gran abundancia en las muestras clínicas. La sensibilidad es de 56 %. Los resultados falsos-positivos ocurren con poca frecuencia. Se informa que la especificidad es alta > 97 %.²³ Una prueba rápida de antígenos se aplica principalmente dentro de los siete días posteriores al inicio de la infección, cuando la carga viral es lo suficientemente alta como para ser detectada por la prueba. La prueba rápida de antígeno no debe usarse por sí sola para detectar COVID-19 y no reemplaza las pruebas moleculares ya que es apropiada solo cuando el paciente tiene una carga viral alta.²⁰

Estudios de imagen

El sistema respiratorio es el órgano más selectivo por COVID-19, por lo que, en casos sospechosos es habitual solicitar como primera evaluación de imagen una radiografía de tórax. Su rendimiento diagnóstico en los estadios iniciales de la enfermedad es limitado debido a que no pueden detectarse hallazgos patológicos que únicamente pueden ser identificables en la tomografía computarizada de tórax (TCT).²⁴ Las pruebas de imagen tienen un papel importante en la detección y manejo de estos pacientes tanto en el diagnóstico como en la determinación de la gravedad de la enfermedad, además de guiar el tratamiento y valorar la respuesta terapéutica. La recomendación actual de la gran mayoría de las sociedades científicas y asociaciones radiológicas es que, las pruebas de imagen no deben emplearse como herramientas de detección de COVID-19, sino que deben reservarse para la evaluación de complicaciones.²⁵

La radiografía de tórax es generalmente la primera prueba de imagen en los pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 por su utilidad, disponibilidad y bajo costo, aunque resulta ser menos sensible que la tomografía computarizada (TC). El estudio óptimo incluye las proyecciones postero-anterior (PA) y lateral en bipedestación. Es la prueba radiológica recomendada en primera instancia por el American College of Radiology (ACR). Además, es la única posible en los pacientes críticos o ingresados en la UCI. La sensibilidad de la radiografía de tórax portátil es menor que la de la TC (69 % *versus* 97-98 %). La radiografía de tórax puede ser normal en los casos leves o en las fases precoces de la enfermedad, los hallazgos son más extensos de los 10 a 12 días del inicio de los síntomas.²⁵

Los hallazgos de la radiografía de tórax en pacientes con sospecha de COVID-19 son:

- Radiografía de tórax normal.
- Hallazgos típicos incluyen el patrón reticular, opacidades en vidrio deslustrado y consolidaciones con morfología redondeada y una distribución multifocal parcheada o confluyente. La distribución suele ser bilateral y periférica y predominantemente en los campos inferiores.
- Hallazgos atípicos o aquellos poco frecuentes o no descritos en neumonía COVID-19 incluyen: consolidación lobar, nódulo o masa pulmonar, patrón miliar, la cavitación y el derrame pleural, descrito solo en 3 % de los pacientes, siendo el más típico de la enfermedad avanzada.²⁵

La menor sensibilidad de la radiografía de tórax para la detección de las opacidades en vidrio deslustrado, hallazgo más frecuente de la infección por COVID-19, puede pasar desapercibido, postulándose como la causa de baja sensibilidad de la radiografía de tórax respecto a la TCT en el diagnóstico inicial de la infección.

La TCT es una herramienta muy valiosa para el diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19, tanto en la valoración inicial de la infección como en su seguimiento.²⁴ La TCT de alta resolución es una prueba accesible y rápida, se considera la prueba de imagen más sensible para detectar COVID-19, con una sensibilidad descrita de hasta 97 %.²⁵ Las anomalías en la TC de tórax durante las primeras etapas de COVID-19 incluyen opacidades en vidrio deslustrado focales o multifocales en regiones periféricas afectando ambos pulmones en aproximadamente 50 a 75 % de los pacientes.²² También se han descrito consolidaciones, reticulación periférica o patrón en empedrado. La Sociedad Holandesa de Radiología propone un consenso para el informe estructurado de los hallazgos en la TC torácica en los pacientes con sospecha de COVID-19, la clasificación CO-RADS, con una escala de sospecha de cinco puntos, desde muy bajo (CO-RADS 1) hasta muy alto (CO-RADS 5), desarrollada para pacientes con síntomas moderados a graves, en un entorno de prevalencia moderada a alta.²⁵

En la actualidad, la mejor estrategia radiológica sigue sin definirse. El uso de TC para todos los pacientes parece no ser razonable en términos de tiempo, costo y exposición a la radiación, especialmente, porque el manejo y el enfoque terapéutico no depende sustancialmente de los resultados. Se sugiere que la TC debe reservarse para pacientes con un cuadro clínico indefinido, así como para el diagnóstico diferencial.²¹

Espirometría en asma y COVID-19

Debido a las recomendaciones emitidas por la AAAAI, EAA-CI, ATS y CDC, la espirometría debe realizarse únicamente en condiciones especiales por el riesgo que conlleva su elaboración por el personal de salud. Hay poca información con respecto al uso de las pruebas de función pulmonar para

diagnóstico de asma durante la pandemia por COVID-19, sin embargo, existe un estudio realizado en el Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid, España; en el cual revisaron expedientes clínicos de pacientes con asma severa durante marzo y diciembre de 2020, obteniendo una muestra de 132 pacientes; 19 tuvieron diagnóstico de COVID-19, a todos se les realizó espirometría pre y pos-COVID-19, encontrando un mejor puntaje en la prueba de control de asma (ACT) y sin diferencias en la prueba de función pulmonar, concluyéndose este resultado a una mejor adherencia al tratamiento, miedo a exacerbaciones, y mayor protección personal en los pacientes asmáticos.¹⁴

Tratamiento

Como se ha mencionado, el asma no parece ser un factor de riesgo importante para adquirir la enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2/COVID-19 ni ha demostrado su relación para aumentar los riesgos de enfermedad grave o muerte.^{26,27,28} Los consensos han establecido que el adecuado control del asma es fundamental para disminuir las complicaciones inducidas por el SARS-CoV-2/COVID-19, el mal control del asma está asociado a una mayor respuesta y tormenta de citosinas propiciadas por un proceso inflamatorio previo. Diversos estudios han encontrado una alta tasa de intubación y ventilación mecánica prolongada en adultos con asma previamente no controlada.²⁹

Las medidas de protección emitidas por la Organización Mundial de la Salud para disminuir el riesgo de contagio por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y sus complicaciones, incluye el continuar el manejo que permita mantener el control del asma de acuerdo con la gravedad y el nivel de control terapéutico en el que se encuentre.³⁰ Los glucocorticoides inhalados, los broncodilatadores de acción prolongada, los glucocorticoides sistémicos y agentes biológicos aprobados para el control del asma, deben mantenerse ininterrumpidamente en pacientes que han sido infectados por SARS-CoV-2/COVID-19.³¹ El manejo de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 debe ser igual al de un paciente no asmático siendo acorde a la gravedad de los síntomas que desarrolle durante el proceso inflamatorio por el COVID-19. Los esteroides inhalados y sistémicos, así como el uso de anticoagulantes y los diversos tratamientos biológicos que se han propuesto para el manejo y control del SARS-CoV-2/COVID-19, no tienen una acepción diferente en pacientes asmáticos. No hay pruebas sólidas de que los glucocorticoides inhalados o los agentes biológicos utilizados para el asma tengan un efecto deletéreo en el curso del SARS-CoV-2/COVID-19 sobre todo, cuando están plenamente indicados y han mostrado su eficacia en el asma.^{31,32} Por otra parte, los agentes biológicos empleados para el asma grave (omalizumab, benralizumab, dupilumab, entre otros), no se consideran “inmunosupresores” que puedan promover las infecciones virales y tampoco se ha observado que dichos

biológicos interfieran con la respuesta a las nuevas vacunas empleadas para la prevención a contagio por el COVID-19.³²

Los pacientes que emplean glucocorticoides orales por largos periodos y que los suspenden abruptamente, pueden tener una serie de consecuencias graves; por otro lado, tampoco se ha demostrado que reduzcan el riesgo de contraer la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19 o la gravedad de esta. Las guías internacionales establecen seguir las pautas habituales para el inicio rápido de glucocorticoides sistémicos durante las exacerbaciones del asma e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, ya que, el retrasar el tratamiento, puede aumentar el riesgo de una exacerbación potencialmente mortal. En caso de infección por COVID-19, los medicamentos inhalados deben administrarse con inhalador en lugar de un nebulizador para evitar la formación de aerosoles que contengan el virus y evitar la propagación de la enfermedad.^{32,33}

La monitorización del flujo espiratorio máximo tiene el potencial de generar aerosoles durante la exhalación forzada o la tos provocada por la maniobra. Es prudente limitar la medición del PEF a lugares con suficiente ventilación requiriendo debidamente el equipo de protección personal; también, los pacientes pueden realizar la medición del PEF de forma aislada en casa antes de acudir al consultorio.³⁴

Rehabilitación pulmonar

La rehabilitación pulmonar es parte de la atención integral, permitiendo mejorar el estado funcional de los pacientes asmáticos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.³⁵ Debe evaluarse cada paciente estableciendo la gravedad de las secuelas respiratorias, su tolerancia al ejercicio, comorbilida-

des (enfermedades cardiovasculares, musculoesqueléticas o neurológicas), así como problemas cognitivos, de lenguaje y psicosociales.³⁶ Existen varios ensayos clínicos que evalúan la capacidad de ejercicio, incluye la prueba de caminata de seis minutos, la prueba de caminata en cinta o la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. La duración de los programas de rehabilitación de ocho a 12 semanas, ha mostrado un efecto sustancial en la función pulmonar. Los ejercicios pulmonares empleados más recomendados son: Las intervenciones para cambiar el patrón respiratorio y el entrenamiento de los músculos ventilatorios.³⁴

Conclusiones

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es una afección con una amplia gama de manifestaciones que ha sobrepasado los sistemas de salud de todos los países del mundo por su alta contagiosidad y mortalidad. Las comorbilidades asociadas que aumentan la mortalidad en infección por COVID-19 son las enfermedades crónicas mal controladas; el asma grave de fenotipo neutrofilico puede ser uno de ellos. El asma de fenotipo alérgico con patrón inflamatorio Th2 y eosinofilia reducen notoriamente la expresión de receptores de angiotensina 2 (ACE2), sugiriéndose ciertos factores protectores para desarrollar SARS-CoV-2/COVID-19 grave. El uso crónico de esteroides inhalados modula la respuesta inmunológica contra el SARS-CoV-2, recomendándose la no interrupción de estos, incluyendo los tratamientos biológicos en pacientes con asma. Se requieren más estudios para confirmar que el asma como entidad natural guarde una relación estrecha en la evolución y mortalidad por el SARS-CoV-2/COVID-19.

Referencias

1. Terry PD, Heidel RE, Dhand R. Asthma in adult patients with COVID-19: prevalence and risk of severe disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):893-905. DOI: 10.1164/rccm.202008-3266OC
2. Wang Y, Chen J, Chen W, Liu L, Dong M, Ji J, et al. Does asthma increase the mortality of patients with COVID-19?: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(1):76-82. DOI: 10.1159/000510953
3. Dirección General de Epidemiología. COVID-19 México: información general. Gobierno de México; 2021 [Consultado el 05 Oct 21]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
4. Hou H, Xu J, Li Y, Wang Y, Yang H. The association of asthma with COVID-19 mortality: an updated meta-analysis based on adjusted effect estimates. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(11):3944-68. e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.08.016
5. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
6. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312-20. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138577
7. Ramakrishnan RK, Al Heialy S, Hamid Q. Implications of preexisting asthma on COVID-19 pathogenesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(5):L880-91. DOI: 10.1152/ajplung.00547.2020
8. Ho KS, Howell D, Rogers L, Narasimhan B, Verma H, Steiger D. The relationship between asthma, eosinophilia, and outcomes in coronavirus disease 2019 infection. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(1):42-8. DOI: 10.1016/j.anai.2021.02.021
9. Ferastraoar D, Hudes G, Jerschow E, Jariwala S, Karagic M, de Vos G, et al. Eosinophilia in asthma patients is protective against severe COVID-19 illness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar;9(3):1152-62.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.045
10. Gaspar-Marques J, van Zeller M, Carreiro-Martins P, Chaves Loureiro C. Severe asthma in the era of COVID-19: a narrative review. *Pulmonology*. 2021;S2531-0437(21)00089-1. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.04.001
11. Sarioğlu N. Asthma and COVID-19: what do we know? *Tuberk Toraks*. 2020;68(2):141-7. DOI: 10.5578/tt.69775

12. Abrams EM, Sinha I, Fernandes RM, Hawcutt DB. Pediatric asthma and COVID-19: the known, the unknown, and the controversial. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(12):3573-8. DOI: 10.1002/ppul.25117
13. Ochoa-Avilés AM, Ochoa-Avilés C, Morillo-Argudo DA, Molina-Cando MJ, Rodas-Espinoza CR, Chis Ster I, et al. Impact of COVID-19 pandemic on asthma symptoms and management: a prospective analysis of asthmatic children in Ecuador. *World Allergy Organ J.* 2021;14(6):100551. DOI 10.1016/j.waojou.2021.100551
14. Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, Chen MM, Guo A, Kudlaty E, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):307-14.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.010
15. Codispoti CD, Bandi S, Patel P, Mahdavinia M. Clinical course of asthma in 4 cases of coronavirus disease 2019 infection. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(2):208-10. DOI: 10.1016/j.anai.2020.05.009
16. Haroun-Díaz E, Vázquez-de la Torre M, Ruano FJ, Somoza-Álvarez ML, Alzate DP, González PL, et al. Severe asthma during the COVID-19 pandemic: clinical observations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2787-9. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.033
17. Johnston SL. Asthma and COVID-19: Is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy.* 2020;75(7):1543-5. DOI: 10.1111/all.14348
18. Salahshoori I, Mobaraki-Asl N, Seyfaee A, Mirzaei Nasirabad N, Dehghan Z, Faraji M, et al. Overview of COVID-19 disease: Virology, epidemiology, prevention diagnosis, treatment, and vaccines. *Biologics.* 2021;1(1):2-40. DOI: 10.3390/biologics1010002
19. Zahan MN, Habibi H, Pencil A, Abdul-Ghafar J, Ahmadi SA, Juyena NS, et al. Diagnosis of Covid-19 in symptomatic patients: an updated review. *Vacunas.* 2021. DOI: 10.1016/j.vacun.2021.06.002.
20. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206. DOI: 10.1111/joim.13091
21. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: a multidisciplinary review. *Front Public Health.* 2020;8:383. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00383
22. Lai CKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;538:226-30. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.069
23. Sánchez-Oro R, Torres-Nuez J, Martínez-Sanz G. Radiological findings for diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia (COVID-19). *Med Clin (Barc).* 2020;155(1):36-40. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.03.004
24. Martínez-Chamorro E, Díez-Tascón A, Ibáñez-Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal-Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiologia (Engl Ed).* 2021;63(1):56-73. DOI: 10.1016/j.rx.2020.11.001
25. Díaz-Campos RM, García-Moguel I, Pina-Maiquez I, Fernández-Rodríguez C, Melero-Moreno C. Prevalence and Influence of COVID-19 in asthma control and lung function in severe asthma patients receiving biological treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(4):362-3. DOI: 10.18176/jiaci.0695.
26. Lovinsky-Desir S, Deshpande DR, De A, Murray L, Stingone JA, Chan A, et al. Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):1027-34.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.07.026
27. 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.* 2021;126(1):93-5. DOI: 10.1016/j.anai.2020.10.002
28. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): People with moderate to severe asthma. U.S. 2021 [Consultado el 16 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/asthma.html>
29. Akenroye AT, Wood R, Keet C. Asthma, biologics, corticosteroids, and coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(1):12-3. doi: 10.1016/j.anai.2020.05.001
30. Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Arruda LK, et al. COVID-19, asthma, and biological therapies: what we need to know. *World Allergy Organ J.* 2020 May 16;13(5):100126. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100126
31. Beaney T, Salman D, Samee T, Mak V. Assessment and management of adults with asthma during the covid-19 pandemic. *BMJ.* 2020;369:m2092. DOI: 10.1136/bmj.m2092
32. Kouri A, Gupta S, Yadollahi A, Ryan CM, Gershon AS, To T, et al. Addressing reduced laboratory-based pulmonary function testing during a pandemic. *Chest.* 2020;158(6):2502-10. DOI: 10.1016/j.chest.2020.06.065
33. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020;54(16):949-59. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596
34. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, Hill K, Holland A, Limberg TM, et al: Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: an official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36(2):75-83. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000171
35. Clini EM, Crisafulli E. Exercise capacity as a pulmonary rehabilitation outcome. *Respiration.* 2009;77(2):121-8. DOI: 10.1159/000192773
36. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):e13-64. DOI: 10.1164/rccm.201309-1634ST

ORCID

José Jesús López-Tiro, 0000-0002-9863-4196; Elvia Angélica Contreras-Contreras, 0000-0002-3422-8770; Nancy Nayeli Cruz-Arellanes, 0000-0002-2594-2825; Mario Alberto Camargo-Pirón, 0000-0002-0531-6819; Erick Oswaldo Cabrera-Buendía, 0000-0002-6419-9077; Guadalupe Isadora Ramírez-Pérez, 0000-0001-5437-4364; Guillermo Vega-Acevedo, 0000-0002-9786-8476