



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

Evolución clínica de los pacientes
con alergia respiratoria con y sin
inmunoterapia alérgeno
específica que presentarán
infección por COVID- 19

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

ALERGIA E INMUNOLOGÍA
CLÍNICA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Rosa Yazmín Cano Pedroza



TUTORES:

M en C. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez
M en C: Blanca Estela del Río Navarro
M en C: José Antonio Orozco Morales



CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Director de Enseñanza y Desarrollo Académico del
Hospital Infantil de México



M en C. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez

Médico Adscrito del departamento de Alergia e inmunología clínica del
Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez



M en C. Blanca Estela del Río Navarro

Jefa del departamento de Alergia e inmunología clínica del
Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez



M en C. Dr. José Antonio Orozco Morales

Médico Adscrito del departamento de educación de pre y posgrado
Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez

“Dedicatorias”

Esta es mi segunda tesis, a estas alturas de la vida, seguro mi madre y familiares esperarían que tuviera un segundo hijo más que una segunda tesis, pero la vida es diferente para cada uno.

Agradezco a Dios por llevarme de la mano en estos tiempos tan difíciles que vivimos, por darme fortaleza en tiempos tenebrosos de desolación, desasosiego e incertidumbre.

De igual forma agradezco a mi familia (mamá y hermanos) que siempre han estado conmigo en cada paso que doy.

A mi padre, que desde donde quiera que me ve, sabe mi caminar, gracias por enseñarme a enfrentar los retos y por su ejemplo en vida de no rendirse a pesar de las circunstancias. Se que nos faltó mucho más tiempo juntos, pero el pequeño espacio que tuvimos fue suficiente para saber que el está orgulloso de cada meta cumplida.

A mis amigos y compañeros por el gran equipo que formamos para lograr llegar juntos a esta meta, tan soñada. Toño y Carlos, solo ustedes saben lo que esto significa.

A ti Mario, quien con tanto empeño buscas la manera de apoyarme y hacer que avance en mi profesión, quien nunca me limita y en donde encuentro siempre apoyo incondicional.

A la Dra. Elsy Navarrete y a la Dra. Blanca Estela del Río, por ser mis tutoras, por haberme permitido trabajar a la par, por ser mis guías en cada momento de este trabajo y mis guías en el transcurso de estos años, por enseñarme e involucrarme en cada aprendizaje y en cada decisión, por ser un gran ejemplo que seguir de manera personal y profesional.

Al Dr. Toño Orozco, definitivamente este trabajo no hubiera sido lo mismo sin su apoyo y guía incondicional.

A mi tutor, mi amigo, mi consejero, mi guía, mi mentor, a quien debo esta pasión por la medicina, por sus consejos, por su apoyo incondicional, su paciencia, su tiempo, pero sobre todo su disposición a escucharme y a corregir cada uno de mis pasos, porque solo él y nadie más que él sabe el significado verdadero de este caminar.

Pero sobre todo a todos los niños, mis pequeños grandes maestros, que han formado parte de este viaje, de este trabajo, y también para todos aquellos que se encuentran formando parte de otra dimensión, que tuvieron que partir antes de tiempo pero que me acompañan en alma, espíritu y corazón. En especial a ti Abraham, mi pequeño guerrero con alas.

“Índice”

I.	DEDICATORIAS.....	3
II.	ÍNDICE.....	4
III.	RESUMEN.....	5
IV.	INTRODUCCIÓN.....	4
V.	ANTECEDENTES.....	6
VI.	MARCO TEÓRICO.....	9
VII.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
VIII.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
IX.	JUSTIFICACIÓN.....	21
X.	OBJETIVOS (GENERAL, ESPECÍFICOS)	22
XI.	HIPÓTESIS.....	23
XII.	MÉTODOS.....	24
XIII.	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	25
XIV.	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
XV.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	28
XVI.	RESULTADOS.....	29
XVII.	DISCUSIÓN.....	32
XVIII.	CONCLUSIÓN.....	33
XIX.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	34
XX.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	35
XXI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
XXII.	ANEXOS.....	37

“Resumen”

Antecedentes. -COVID-19 ha dado lugar a desafíos desconocidos para el ámbito médico, por lo que han tenido que actuar y prescribir tratamientos basados en datos limitados. Es por eso por lo que la comunidad pediátrica ha temido por el futuro de los niños asmáticos infectados por el virus. Un estudio de 2002 de Lancet⁴ enfatizó que las personas con asma tienen un mayor riesgo de resultados más graves cuando se infectan con los virus del resfriado común. Como se mencionó anteriormente, los coronavirus son la segunda causa más común de resfriados en humanos. Otros estudios subrayan la relación directa entre la gravedad de la exacerbación inducida por virus y el grado de falta de control en los asmáticos. Como se observa claramente, hay estudios en pacientes con asma y COVID-19, pero en este momento no existe ningún estudio acerca de la inmunoterapia en pacientes con COVID-19, ni se ha documentado a la fecha ningún resultado clínico en relación con la población.

Los objetivos del estudio son comparar la evolución clínica de los pacientes con alergia respiratoria con y sin Inmunoterapia que presentaron infección por COVID-19 y comparar si hubo o no activación del asma de los pacientes con alergia respiratoria con y sin Inmunoterapia que presentaron infección por COVID-19.

Material y Métodos. – Estudio transversal comparativo, se incluyeron 71 pacientes con diagnóstico de alergia respiratoria (asma y rinitis alérgica) que hayan cursado con COVID-19 y tengan o no tengan inmunoterapia alérgico-específica en el Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez. Se realizaron entrevistas telefónicas para ver si hubo o no activación de asma durante la infección por COVID-19, así como también si tenían o no inmunoterapia alérgico-específica.

Resultados. - Se incluyeron un total de 71 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, 37 mujeres y 34 hombres; al momento de la inclusión al estudio la mediana de edad fue de 134 meses (11 años 1mes), con un RIQ de 107 meses (8 años 9 meses) a 134 meses (11 años 1 mes). La comparación de los pacientes en los cuales se activó su asma por el COVID-19, se evidenció un alto porcentaje de pacientes en los cuales no se activó el asma (78.9), lo que obtuvimos respecto a los pacientes que se encontraban con inmunoterapia y su asma no se activó durante la infección por COVID-19, obtuvimos el 52.1% versus el 26.7% de los pacientes que no tuvieron ITE y que no se activó.

Conclusión. - Los pacientes que cursan con asma e infección por COVID-19, que son manejados previamente con inmunoterapia, cuentan con menor activación del asma, así como también menor número de crisis asmáticas.

“Introducción”

Recientemente el brote de una nueva enfermedad COVID-19 ha afectado significativamente la vida de millones de personas. Esta enfermedad ha ejercido presión y ha surgido como un problema de salud grave.

La epidemia de COVID-19, una enfermedad causada por un nuevo coronavirus, el SARS- CoV-2, el cual ha tenido un gran impacto y hasta el día de hoy sigue siendo un problema de salud, que cambia tanto en la vida de los familiares, como de los pacientes.¹

Esta enfermedad ha causado un enorme desafío de salud mundial y ha creado nuevas inquietudes en el ámbito de investigación médico.²

La aparición de una nueva pandemia en diciembre de 2019 asociada con una vieja amenaza viral "coronavirus" ha revelado una vez más la vulnerabilidad del mundo para manejar una pandemia.

Hasta el momento dicha enfermedad ha cobrado un aproximado de 338, 474.4 muertes en el mundo, siendo así 1,595.323 en América, 111,008.6 en Europa, 551.576 en Asia, 126. 394 en África y 1,365 en Oceanía, lo que se convierte en una grave problemática a nivel global.

A la fecha, alrededor de 3.4 millones de personas habían fallecido a nivel mundial por consecuencia de la COVID-19. Mientras que, en Asia, continente en el que se originó el brote, la cifra de muertes ascendía a 550 000 personas, los decesos en Europa duplican dicho número. En concreto, a poco más de un año después de que empezó la pandemia en México (28 de febrero de 2020), el país figura en tercer lugar mundial de personas que han perdido la vida a causa del nuevo coronavirus, con un total aproximado de 207, 000 020.³

Por lo que sin duda alguna se requieren nuevas estrategias para evitar la propagación, la creación de estudios que busquen alternativas tanto de diagnóstico, prevención o tratamiento, para lo que es importante tener amplias líneas de investigación que nos permitan entender más afondo el comportamiento de dicha enfermedad.

“Antecedentes”

COVID-19 ha dado lugar a desafíos desconocidos para el ámbito médico, por lo que han tenido que actuar y prescribir tratamientos basados en datos limitados. Es por eso por lo que la comunidad pediátrica ha temido por el futuro de los niños asmáticos infectados por el virus. Estos temores se basaron en algunos de los siguientes datos:

1.- La fisiopatología del asma incluye hipersecreción de moco, epitelio dañado y obstrucción de las vías respiratorias. Además, los corticosteroides inhalados que son la piedra angular del tratamiento del asma promueven la replicación viral, retrasan el aclaramiento viral y dan como resultado una inmunosupresión local, por lo que teóricamente crean el huésped perfecto para el SARS-CoV-2. ⁴

2.- Un estudio de 2002 de Lancet ⁴ enfatizó que las personas con asma tienen un mayor riesgo de resultados más graves cuando se infectan con los virus del resfriado común. Como se mencionó anteriormente, los coronavirus son la segunda causa más común de resfriados en humanos. Otros estudios subrayan la relación directa entre la gravedad de la exacerbación inducida por virus y el grado de falta de control en los asmáticos.⁴

3.- A nivel de los tejidos, la respuesta inmune antiviral innata se retrasa y es deficiente en los asmáticos cuando se infectan con virus respiratorios. En particular, montan una respuesta subóptima de interferón (IFN) $-\alpha$, IFN- β e IFN- λ , de los cuales este último se asocia con una mayor gravedad de la exacerbación del asma.

Por lo tanto, parecería prudente que los médicos incluyan el asma pediátrica bajo el paraguas de los factores de alto riesgo de resultados graves de COVID-19. Sin embargo, afortunadamente, la literatura actual no apoya este punto de vista. ⁴

Shuang Liu, et al. En una revisión sistemática y metaanálisis menciona que existe una gran variabilidad en la prevalencia del asma entre los pacientes con COVID-19 en diferentes países o regiones. Sin embargo, hace referencia que el asma no se asocia con una mayor gravedad del COVID-19 ni con un peor pronóstico, y los pacientes con asma tienen un riesgo menor de muerte en comparación con los pacientes sin asma. ⁵

Yuanyuan Wang, et al. Nuevamente en una revisión sistemática y metaanálisis hace referencia en que el asma como comorbilidad puede no aumentar la mortalidad de COVID-19. Los datos sobre la influencia del asma en el riesgo de hospitalización, duración de la hospitalización, el ingreso a la UCI y la gravedad de la enfermedad son todavía demasiado limitados para sacar conclusiones solidas. ⁶

Castro- Rodríguez, et al. Menciona que se cuentan con pocos datos sobre si el asma infantil (u otras enfermedades respiratorias pediátricas) constituyen factores de riesgo de infección por SARS- CoV19. Se necesitan estudios que vayan más allá de contar el número de casos en el rango de la edad pediátrica. ⁷

Como se observa claramente, hay estudios en pacientes con asma y COVID-19, pero en este momento no existe ningún estudio acerca de la inmunoterapia en pacientes con COVID-19, ni se ha documentado a la fecha ningún resultado clínico en relación con la población.

“Marco Teórico”

El Coronavirus, como se cree que se originó en los murciélagos, se conocía desde hace 800 años, confirmado por muchas obras de literatura. Estos son virus de ARN monocatenario de sentido positivo con alrededor de 24 especies similares de la familia de los coronaviridae. Esta familia de coronaviridae se clasifica además como α , β , λ y δ en función de sus características genéticas distintas. Sin embargo, entre estos, solo los géneros de coronavirus alfa (α) y beta (β) son patógenos para mamíferos y humanos.

Los coronavirus son peplómeros en forma de corona, virus RNA de sentido positivo (ARN monocatenario), con un tamaño de 80-160 nm. Es un virus no segmentado y de ARN que varía de 26 a 32 kb.

La glicoproteína pico (S) es responsable del rasgo característico del coronavirus porque forma la estructura en forma de corona en la superficie exterior del virus.

Entrada y replicación del coronavirus en una célula huésped.

El coronavirus entra en la célula huésped, particularmente en los neumocitos de tipo 2, uniéndose con receptores específicos de la superficie celular como hACE-2 y CD90L. En el caso del SARS-CoV-2, el RBD de la subunidad S1 se une al receptor hACE2, mientras que la subunidad S2 facilita la fusión entre el huésped y la membrana celular viral.

El SARS-CoV-2 contiene cuatro aminoácidos distintos en sus subunidades S1 y S2, lo que da como resultado la introducción de sitios de escisión de furina. Los sitios de escisión de la furina facilitan una unión muy fuerte de la glicoproteína S con el receptor hACE-2 del SARS-CoV. La escisión de 'S' tiene lugar en el límite presente entre las subunidades S1 y S2 que se unen en una forma de confirmación de perfusión, que es de naturaleza no covalente presente dentro del límite de la membrana.

Comúnmente, la enzima proteasa, lisa la proteína presente entre las subunidades S1 y S2 tras su unión con el receptor hACE. Esta lisis produce cambios de conformación covalente (irreversibles), lo que aumenta la afinidad de unión de la proteína y, a su vez, activa ampliamente la proteína para la fusión. Los sitios de escisión de furina y los sitios de unión al receptor modificados de la subunidad S1 pueden ser las razones probables detrás de la rápida transmisión, replicación e infectividad de este virus.

Un ARNm genómico viral, junto con la nucleocápside, ingresa al citoplasma de la célula huésped a través de endocitosis mediada por receptor o directamente a través de la membrana de la célula huésped después de la unión y fusión de la proteína 'S'.

Tiene poliproteínas pp1ab y pp1b forman NSP1-11 y NSP1-16, respectivamente. Dado que estas proteínas participan en el proceso de replicación y transcripción, estas proteínas también se denominan proteínas replicasa y transcriptasa. Estos NSP ahora se reorganizan dentro de la membrana del retículo endoplásmico rugoso y forman el complejo de transcripción-replicasa de este.

Las tres proteínas estructurales (E, M y S) se introducen en la membrana del retículo endoplásmico (RE) o la membrana de Golgi. El ARN genómico viral, combinado con la proteína de la nucleocápside, forma las nucleocápsidas. Esta partícula viral brota en el ER o en el complejo del compartimento intermedio de Golgi. Las vesículas maduras que contienen virión / virus finalmente se liberan de la célula por el mecanismo de exocitosis o por fusión con la membrana plasmática. Este ciclo continúa cuando el virión / virus maduro infecta a un nuevo huésped.

Patogenia de COVID-19

La literatura reciente sugiere que los residuos modificados de RBD de la subunidad S1, la presencia de RRAR y el estado parcialmente abierto del trímero 'S' pueden ser una razón para la alta patogenicidad y capacidad de transmisión de COVID-19. Estos RBD de la subunidad S1 en las proteínas Spike se unen al receptor hACE2 que están presentes principalmente en los pulmones, particularmente en los neumocitos de tipo 2.

Esto conduce a la subsecuente regulación a la baja de los receptores hACE2. La regulación a la baja de los receptores ACE2 puede conducir a un aumento de la producción de angiotensina-2 por la enzima relacionada ACE1. El aumento de la producción de AT2 aumenta potencialmente la permeabilidad vascular pulmonar y puede causar daño pulmonar.

Además, el SARS-CoV-2 contiene células presentadoras de antígenos que se adhieren a la célula dendrítica de un huésped, lo que activa los macrófagos y conduce a una reacción inmunológica grave que produce una liberación excesiva de citocinas proinflamatorias (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , etc.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc.) llamadas 'tormenta de citocinas'. Estos mediadores inflamatorios dañan aún más el revestimiento de las células epiteliales y llegan a la circulación sanguínea donde causan daño a otros órganos.⁹

Características Clínicas de COVID-19

Los síntomas clínicos de la infección por COVID-19 se pueden observar después de 5-6 días de incubación, lo que difiere principalmente de la edad y el sistema inmunológico de la persona. Los

hombres son más susceptibles al SARS-CoV-2 en comparación con las mujeres. Las personas con más de 60 años son más sensibles al SARS-CoV-2¹⁰

Las características clínicas más comunes de la infección por SARS-CoV-2 son fiebre (más del 80% de los casos), tos (más del 60% de los casos), fatiga (más del 35% de los casos), producción de esputo (más del 30% de los casos), y dificultad para respirar (más del 15% de los casos).

Sin embargo, las características menos comunes incluyen dolor de cabeza, debilidad muscular, dificultad para respirar, dolor de garganta y dolor pleurítico (10 a 15%). Aparte de estas náuseas, los vómitos, la opresión en el pecho son las características raras de COVID-19. La causa principal de mortalidad y gravedad de COVID-19 son insuficiencia respiratoria (69,5%), sepsis o insuficiencia multiorgánica (28%), insuficiencia cardíaca (14,6%) e insuficiencia renal (3,7%).¹¹

El patrón más común observado en la tomografía computarizada fue la opacidad en vidrio esmerilado y el sombreado bilateral irregular. Otros hallazgos de laboratorio revelaron la presencia de linfocitopenia (83,2%), trombocitopenia (36,2%) y leucopenia (33,7%). Ese estudio también informó que la mayoría de los pacientes fueron observados con niveles altos de proteína C reactiva. La alanina transaminasa (ALT), el aspartato aminotransferasa (AST), la creatinina quinasa (CK), el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y el dímero D se elevaron con menos frecuencia.¹²

La producción excesiva de esputo y los síntomas parecidos a la tos se deben a la presencia del receptor ACE en los alvéolos y COVID-19 tiene una alta afinidad hacia el receptor hACE¹³. Aparte de esto, el SARS-CoV-2 muestra algunos síntomas únicos, como infección del sistema respiratorio superior, principalmente rinorrea, faringitis y estornudos, lo que lo hace único de otros miembros de la familia corona SARS-CoV y MERS-CoV¹⁴

Los nuevos hallazgos muestran que en COVID-19, los pacientes tienen la posibilidad de desarrollar síntomas del sistema nervioso central como mareos, enfermedad cerebrovascular aguda, dolores de cabeza, pérdida del conocimiento con algunos síntomas de sistema nervioso periférico como hipogeusia, hiposmia y lesión del músculo esquelético, son frecuentes¹⁵. Los pacientes con una condición como hipertensión, EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), diabetes y enfermedad cardiovascular son más propensos a causar infección por SARS-CoV-2. El síndrome de dificultad respiratoria, el shock séptico, la acidosis metabólica, la disfunción en la coagulación y la insuficiencia orgánica múltiple se señalan como las principales complicaciones de COVID-19¹⁶

Tratamiento

Hasta el día de hoy no hay ningún tratamiento establecido para tratar COVID-19. Sin embargo, a lo largo de este tiempo se han realizado estudios donde se sugieren diferentes tipos de manejos.

Agentes antivirales

Varios inhibidores de la proteasa (por ejemplo, darunavir, atazanavir) que se utilizan actualmente para tratar el VIH podrían inhibir la replicación viral del SARS-CoV-2 inactivando las proteasas, que son fundamentales para la replicación.

Lopinavir / ritonavir: Experiencias previas con infecciones por SARS-CoV-1 y MERS sugieren que este fármaco puede mejorar los parámetros clínicos de algunos pacientes

Medicamentos inmunomoduladores

Numerosas pruebas experimentales y clínicas han demostrado que una parte importante del daño causado por el virus está relacionada con una respuesta inflamatoria alterada y, en algunos pacientes, con una liberación anormal de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL- 6), interferón-gamma y factor de necrosis tumoral alfa. Por este motivo, además de basarse en la experiencia previa demostrada en pacientes con SARS, en la emergencia COVID-19 se utilizan fármacos antiinflamatorios (especialmente anticuerpos monoclonales), que se han utilizado en reumatología desde hace algunos años para inhibir la respuesta inmune.

Tocilizumab

El fármaco más utilizado en la terapia de COVID-19 fue Tocilizumab (anticuerpo dirigido contra el receptor IL-6). Este fármaco fue autorizado por AIFA el 3 de abril en un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego para investigar su seguridad y eficacia. Posteriormente, AIFA realizó un resumen del estudio italiano no comparativo sobre tocilizumab "TOCIVID-19" disponible, promovido por el Instituto Nacional del Cáncer de Nápoles. Aunque tiene algunas limitaciones, los resultados sugieren que el fármaco puede reducir significativamente la mortalidad al mes, mientras que su impacto es menos relevante en la mortalidad temprana (14 días).

Anakinra

Una carta reciente de sugirieron que la detección de hiperinflamación en los pacientes con COVID-19 y su posterior tratamiento con fármacos inmunosupresores podría mejorar las tasas de mortalidad. Estos incluyen los inhibidores de anakinra IL-1 α y citocinas proinflamatorias IL-1 β , que se administraron con algún beneficio en el tratamiento del síndrome de activación de macrófagos causado por diversas afecciones inflamatorias y también se administraron en varios estudios en pacientes con COVID-19. apoyan esta base científica para tratar la hiperinflamación con anakinra en pacientes con COVID-19, enfatizando varios aspectos de su uso, selección de pacientes, dosis y medidas de resultado. Aunque se ha encontrado que los niveles séricos de ferritina e IL-6 están altamente asociados con la hiperinflamación, en ausencia de criterios de diagnóstico validados, el reconocimiento a menudo se retrasa. Los autores sugieren un enfoque práctico para la selección de pacientes que depende de la investigación de la presencia de COVID-19 grave y un aumento de la inflamación, como el empeoramiento de la linfocitopenia (un marcador de progresión y gravedad de COVID-19) y la evaluación de la clasificación de C-reactivo como una indicación de empeoramiento de la inflamación.

Cloroquina e hidroxiclороquina

La cloroquina y la hidroxiclороquina son fármacos con actividad antiviral que también tienen actividad inmunomoduladora que podría potenciar sinérgicamente el efecto antiviral in vivo. Al igual que con otros medicamentos, incluso en este caso, el estado de emergencia actual ha significado que la aminocolina cloroquina y la hidroxiclороquina, ampliamente utilizadas para el tratamiento de la malaria y enfermedades reumáticas, también se utilizaron en COVID-19 debido a los efectos antiinflamatorios y antivirales de ambas cosas.

Los agentes antivirales son útiles para inhibir la progresión clínica y las complicaciones de COVID-19. Se necesitan estudios futuros para identificar dianas específicas que inhiban el ciclo de vida del SARS-COV-2 para prevenir su replicación y que, si se usan temprano, podrían evitar las complicaciones características del COVID-19. Se encontró mejoría clínica y de supervivencia en pacientes tratados con plasma e inmunoglobulinas hiperinmunes. Los inhibidores de la inflamación (en particular anti-IL6, anti-IL1, inhibidores de las quinasas Janus) son candidatos valiosos para el tratamiento de COVID-19 en sus etapas avanzadas. Los ensayos clínicos en curso deberían confirmar la seguridad y eficacia, y determinar

la COVID-19 etapa en la que estos tratamientos tienen el mayor beneficio en términos de regresión de la enfermedad.¹⁷

Medidas preventivas contra la transmisión de COVID-19

La transmisión entre humanos y a través de varias superficies como metal, cartón, plástico es muy alta en la enfermedad COVID-19¹⁸. Por lo tanto, para prevenir la propagación del coronavirus (SARS-CoV-2), la OMS y otros ministerios de salud en varios países han recomendado varias acciones preventivas. Tales acciones preventivas incluyen distanciamiento social, uso de equipo de protección personal, mascarillas y desinfectantes para manos.

Distanciamiento social

Según la recomendación de la OMS, las personas deben mantenerse al menos a 3 m de distancia entre sí para reducir las posibilidades de transmisión de COVID-19 de persona a persona. Además de esto, también se deben evitar o prohibir las concentraciones masivas para llegar a la enfermedad en la etapa de transmisión comunitaria. Las personas que entraron en contacto directo con una persona infectada deben ser aisladas y puestas en cuarentena durante al menos 14 días para detener la transmisión. Los trabajadores de la salud, como médicos, enfermeras y otro personal paramédico, que luchan contra la enfermedad por coronavirus también deben permanecer aislados de sus familiares¹⁹.

Equipo de Protección Personal (EPP)

Los profesionales de la salud están utilizando EPP para protegerse de la infección por SAR-CoV-2 y evitar la transmisión secundaria en los hospitales. El EPP debe cubrir todo el cuerpo para prevenir las posibilidades de infección a través del paciente. Los profesionales de la salud también deben usar mascarillas respiratorias como N95 (filtros > 95% de las partículas en el aire), FFP2 (filtros > 94% de las partículas en el aire) y FFP3 (filtros > 99% de las partículas en el aire) para evitar infecciones. Debería impartirse a los trabajadores sanitarios una formación adecuada sobre el manejo de los EPI para evitar una manipulación descuidada. Además, se debe tener el cuidado adecuado al desechar los cubrebocas usados²⁰.

Mascarillas

Muchos organismos asesores de salud han obligado al uso de mascarillas en todo el mundo como medida preventiva para evitar la propagación del COVID-19. La máscara controla la propagación del virus a través de las gotitas de una persona infectada actuando como un escudo / barrera para evitar la exposición de las partes críticas del cuerpo responsables de la propagación del COVID-19. Sin embargo,

en ausencia de una máscara, es aconsejable cubrirse la cara con el codo doblando sobre la cara o cubrirse con un pañuelo / papel de seda al estornudar o toser ²¹.

Desinfectantes de manos

Es aconsejable lavarse las manos de vez en cuando con desinfectantes a base de alcohol para proteger a las personas contra la enfermedad por coronavirus. Como medida preventiva debe practicarse el lavado de manos con agua y jabón antes y después de las comidas. Como se sugiere, el contenido de alcohol debe ser superior al 70% en los desinfectantes para manos y, por lo tanto, los niños deben mantenerse alejados de los desinfectantes a base de alcohol ²².

Inmunoterapia alérgeno-específica

¿Qué es la Inmunoterapia alérgeno-específica?

La inmunoterapia con alérgenos específicos es una forma de tratamiento con alérgenos específicos para los pacientes que padecen alergia asociada a la inmunoglobulina E ²³. La ITE se basa en la administración del alérgeno causante de la enfermedad con el objetivo de inducir una inmunidad protectora que consiste en anticuerpos IgG bloqueantes específicos del alérgeno y alteraciones de la respuesta inmune celular para que el paciente pueda tolerar el contacto con el alérgeno. De hecho, la ITE induce una inmunidad protectora en pacientes alérgicos que consiste en anticuerpos IgG específicos del alérgeno que sirven como “anticuerpos bloqueadores”. Evitan que la IgE se una a los alérgenos y, por lo tanto, la cascada consecutiva completa de inflamación alérgica inducida por los complejos inmunes de alérgenos de IgE. ²³

La ITE también afecta profundamente las respuestas celulares específicas de alérgenos, lo que puede deberse también a los efectos del bloqueo de los anticuerpos IgG y a los efectos directos, que aún no se comprenden completamente, sobre las células del sistema inmunológico adaptativo e innato, como las células T-reguladoras específicas de alérgenos y otros reguladores inmunitarios componentes.

Los tipos de células que reciben atención actual en el contexto de la AIT son las células auxiliares foliculares T, las células T reguladoras foliculares y las células reguladoras B. Las células auxiliares foliculares T (TFH) están definidas por el receptor de superficie CXCR5 y ayudan en la maduración de las células B y el cambio de clase de inmunoglobulina. Las células T reguladoras CXCR5 + FoxP3 + son un subconjunto de T reguladoras, llamadas células T reguladoras foliculares, que son capaces de suprimir las respuestas de las células T y B al migrar a los centros germinales de los ganglios linfáticos. ²³

Indicaciones de ITE

Indicaciones para el inicio de Inmunoterapia subcutánea

Pacientes con sensibilización verificada que se relaciona con síntomas clínicos
Disponibilidad de alérgenos de alta calidad
Pacientes en quienes la evitación del alérgeno no es posible o es inadecuada

Se recomienda indicar ITSC en un paciente con:

Rinitis o rinoconjuntivitis estacional o perenne
Rinitis con el objeto de reducir el riesgo de aparición de asma
Asma leve o moderada controlada
Asma, con el objetivo de reducir los síntomas, mejorar el control de la enfermedad, reducir uso de medicamentos, disminuir la hiperreactividad de la vía aérea alérgeno específico y mejorar la calidad de vida.
Rinitis y asma coexistente
Pacientes con alergia respiratoria monosensibilizados
Pacientes con alergia respiratoria polisensibilizados o monoalérgicos.
Adultos mayores con alergia respiratoria

Se sugiere indicar ITSC en un paciente con:

Asma, con el objetivo de disminuir el riesgo de exacerbaciones y para disminuir la hiperreactividad inespecífica de la vía aérea.
Alergia respiratoria a epitelio o pelo de gato o perro, con el objetivo de reducir los síntomas de la enfermedad y el uso de medicamentos.
Asma grave controlada *
Pacientes con alergia respiratoria polisensibilizados o polialérgicos
Dermatitis atópica extrínseca con alérgeno clínicamente relevante**
Niños de 2 a 5 años con alergia respiratoria.

***Valorar riesgos y beneficios, así como considerar esquemas con patrón de seguridad mayor o uso de tratamiento concomitante**

****Evidencia disponible principalmente en alergia a ácaro ²³**

Duración de la Inmunoterapia

La inmunoterapia se divide en 2 fases, Inicio de dosis y mantenimiento. Durante la fase de mantenimiento las inyecciones se administran con intervalos de cuatro a ocho semanas y el volumen generalmente varía entre 0.5 y 0.8 mL, según las instrucciones del fabricante. GUIMIT recomienda que la duración de la ITSC sea igual que en el esquema estadounidense, de al menos tres años, ya que ha demostrado tener eficacia a largo plazo, aún años después de terminarla. Con esquemas más cortos no se ha logrado evidenciar una eficacia más allá del tiempo de aplicación.

Cambios inmunológicos durante las fases de ITE y tiempos

Entre los cambios inmunológicos en la fase de desensibilización, que se han encontrado y estudiado se encuentra la reactividad de las células cebadas y de los basófilos disminuye rápidamente desde la administración de las primeras dosis de inmunoterapia. Se ha encontrado que este efecto puede ser ocasionado por aumento en los receptores inhibidores tipo 2 para histamina (HR2) en diferentes células inmunológicas (células cebadas, basófilos, linfocitos y eosinófilos). Inicialmente hay un incremento de la IgE específica para el alérgeno y después un descenso gradual, así como incremento paulatino de otros isotipos de inmunoglobulinas: IgG1, IgG4 e IgA, que funcionan como bloqueadores de la respuesta alérgica hacia el alérgeno. Estos anticuerpos ayudan a bloquear a los alérgenos, formando una reacción antígeno-anticuerpo y así prevenir la unión del alérgeno a la IgE, evitando la activación no solo de células cebadas y basófilos, sino también de eosinófilos, linfocitos B y células dendríticas. La actividad de las células innatas linfoides tipo 2 (IL-C2) también se ha encontrado disminuida en esta etapa del tratamiento con inmunoterapia. Esta disminución rápida en la reactividad de células efectoras ayuda a evitar reacciones anafilácticas graves ante la exposición accidental al alérgeno y es la justificación para el uso de esquemas de inmunoterapia rápida o ultrarrápida para diferentes alérgenos.

Por otro lado, en la fase de remisión, la inmunoterapia favorece la producción de mediadores como la quinurenina y el ácido retinoico. La quinurenina es un metabolito del triptófano por la vía de la indolamina 2,3 dioxigenasa y al igual que el ácido retinoico, metabolito activo de la vitamina A, induce la expresión del factor de transcripción Foxp3 en linfocitos T que ayuda a la producción de citocinas reguladoras como la interleucina 10 (IL-10), el factor beta de crecimiento y transformación (TGF- β) y las interleucinas 27 y 35 (IL-27, IL-35), que atenúan la inflamación alérgica local. Estos mediadores y citocinas también inducen cambios en las células presentadoras de antígenos, especialmente en las células dendríticas de piel y mucosas, para que disminuyan sus moléculas de histocompatibilidad (MHC-II) para presentar alérgenos, de tal forma que disminuyan también las moléculas co-activadoras (CD80, CD86) de linfocitos T y para que produzcan IL-10 y TGF- β , volviéndose células dendríticas tolerogénicas o reguladoras. Ambas citocinas (IL-10 y TGF- β) tienen efecto antiinflamatorio local y son capaces de inhibir la proliferación de células T e inducir el cambio de linfocitos Th2, Th2A y linfocitos B a poblaciones reguladoras tolerogénicas (T y B reguladores). Estas citocinas y mediadores liberados localmente también atenúan la actividad de las células cebadas locales y la activación de otras células efectoras que

contribuyen a la inflamación alérgica, como basófilos y eosinófilos. Además, la liberación de IL-10 y TGF- β sirve para reforzar la producción de anticuerpos bloqueadores IgG e IgA.

En esta fase se produce disminución sostenida en la reactividad hacia el alérgeno que ayuda a que no se presenten síntomas con la exposición. Esta falta de respuesta se presenta durante el tratamiento, pero al suspender la inmunoterapia esta remisión es temporal y puede durar solo de dos a 24 semanas. De aquí la importancia de completar el tratamiento en forma adecuada para llegar hasta una fase de tolerancia a largo plazo¹⁰

Y por último en la fase de tolerancia se ha encontrado que la tolerancia inmunológica durante la inmunoterapia está asociada con la inducción de células T reguladoras específicas para el alérgeno (T reguladoras). Las células T reguladoras expresan el factor de transcripción Foxp3 y producen citocinas reguladoras, tales como IL-10, IL-35 y TGF- β . Además de estas citocinas, los linfocitos T reguladoras pueden inhibir la actividad de células presentadoras y efectoras a través de otras moléculas inhibitoras como PD-1 (molécula 1 de la muerte celular programada), CTLA-4 (antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos), receptores para IL-2 (CD25) y receptores para adenosina (CD39, CD73), manteniendo así el ambiente de tolerancia hacia el alérgeno. En esta fase, los linfocitos B reguladores (B reg) específicos para el alérgeno también contribuyen a la producción de IL-10, TGF- β e IL-35, además de inducir la producción de IgG4 e IgA, disminuyendo la síntesis de IgE. La tolerancia a largo plazo puede producirse a través de la persistencia de estos mecanismos y con la participación de linfocitos T foliculares reguladores (T fr) en ganglios linfáticos inductores de la anergia (inhibición) y delección (desaparición) de clones de linfocitos Th2 específicos hacia el alérgeno.

Esta fase puede tener efectos permanentes en la respuesta inmunológica a pesar de que se suspenda el tratamiento y ese es el objetivo final de la inmunoterapia específica con alérgenos.²³

Inmunoterapia alérgeno-específica y Coronavirus

Hipotéticamente la restauración de la función de las células dendríticas con aumento de IL-12 y la desviación del desarrollo de los linfocitos Th2 hacia Th1 podrían beneficiar la defensa antiviral. Además, un aumento en las células y moléculas reguladoras podría ser favorable en el contexto de la tormenta de citocinas en etapas avanzadas de COVID-19

Por ellos hemos desarrollado este estudio observacional, en el cual se busca documentar el impacto de la inmunoterapia con alérgenos que tiene en la gravedad de una infección con SARS-CoV19 en el paciente con alergias respiratorias.

“Plantamiento del problema”

La epidemia de COVID-19, una enfermedad causada por un nuevo coronavirus, el SARS- CoV-2, el cual ha tenido un gran impacto y hasta el día de hoy sigue siendo un problema de salud. ²

Esta enfermedad ha causado un enorme desafío de salud mundial y ha creado nuevas inquietudes en el ámbito de investigación médico. A la fecha, alrededor de 3.4 millones de personas habían fallecido a nivel mundial por consecuencia de la COVID-19 y en México, el país figura en tercer lugar mundial de personas que han perdido la vida a causa del nuevo coronavirus, con un total aproximado de 207, 000 020.

Hoy sabemos el beneficio de los pacientes que tienen enfermedad alérgica (rinitis y asma) con la aplicación de inmunoterapia, conocemos que se induce una inmunidad protectora que consiste en anticuerpos IgG bloqueantes específicos del alérgeno y alteraciones de la respuesta inmune celular para que el paciente pueda tolerar el contacto con el alérgeno. De hecho, la ITE induce una inmunidad protectora en pacientes alérgicos que consiste en anticuerpos IgG específicos del alérgeno que sirven como “anticuerpos bloqueadores”. ²³

En lo que respecta a inmunoterapia e infección por COVID-19, pensamos que la restauración de la función de las células dendríticas con aumento de IL-12 y la desviación del desarrollo de los linfocitos Th2 hacia Th1 podrían beneficiar la defensa antiviral. Además, un aumento en las células y moléculas reguladoras podría ser favorable en el contexto de la tormenta de citocinas en etapas avanzadas de COVID-19. Hasta ahora desconocemos cual es el resultado de haber tenido inmunoterapia previa a la infección, cuáles son los efectos que tendría, existe poca información sobre el efecto causado, por lo que esta investigación podría dar respuestas interesantes que den paso a nuevas líneas de investigación.

“Pregunta de Investigación”

¿Existe diferencia en la evolución clínica de los pacientes con alergia respiratoria (asma y rinitis) con y sin Inmunoterapia que presentaron infección por COVID-19?

“Justificación”

Los pacientes con alergia respiratoria (asma y rinitis) que cuentan con inmunoterapia presentan un aumento de la inmuno-regulación. La exposición a dosis altas del alérgeno restaura la función reguladora de las células dendríticas, aumentando su producción de IL-12, IL-27 e IL-10. Con ellos las células T maduran hacia linfocitos Th1 o T reguladores, en vez de linfocitos Th2. Los linfocitos T y B reguladores aumentan la producción de las principales moléculas inmunoregulatoras IL-10 y TGF-beta.²³

Después de varios meses de inmunoterapia existe un aumento de IFN γ , proveniente de los linfocitos Th1, esto se encuentra bien documentado para la inmunoterapia subcutánea y sublingual.²³

Hasta el momento no existe ningún estudio acerca de la inmunoterapia en pacientes con COVID-19, ni se han documentado a la fecha ningún resultado clínico en relación con la evolución de los pacientes alérgicos que tienen y que no tienen inmunoterapia, lo que podría conferirles en cierta forma un menor riesgo de activación de la enfermedad alérgica durante la infección por COVID-19.

De igual forma documentaremos el impacto que la inmunoterapia alérgico-específica que se tiene en la gravedad de una infección con COVID-19 en estos pacientes con alergias respiratorias.

A través de este protocolo de investigación podríamos emitir alguna recomendación referente al uso de inmunoterapia, nos ayudaría a ampliar la información al respecto de COVID-19 e Inmunoterapia, para que los pacientes se vieran beneficiados en cuanto a la evolución de la enfermedad, sabiendo que habría mejora en sus condiciones inmunológicas.

“Objetivo General del estudio”

- ❖ Comparar la evolución clínica de los pacientes con alergia respiratoria con y sin Inmunoterapia que presentaron infección por COVID-19.

“Objetivos específico”

- ℘ Comparar si hubo o no activación del asma de los pacientes con alergia respiratoria con y sin Inmunoterapia que presentaron infección por COVID-19.
- ℘ Comparar el número de pacientes que cursan con asma y rinitis y los pacientes que solo tienen asma que presentaron infección por COVID-19.
- ℘ Comparar el número de pacientes que cuentan con Inmunoterapia alérgico-específica y sin inmunoterapia alérgico-específica que presentaron infección por COVID-19.

“Hipótesis”

De acuerdo con el objetivo específico 1:

Los pacientes con alergia respiratoria (rinitis y/o asma) que cuentan con inmunoterapia alérgico-específica tienen menor activación de asma durante la infección por COVID-19.

“Metodología”

Diseño:

- De acuerdo con la imposición o no de una manobra con fines de investigación es un estudio: **Observacional**
- De acuerdo con el seguimiento o no del paciente a través del tiempo es un estudio: **Transversal**
- De acuerdo con la direccionalidad o no del paciente a través del tiempo es un estudio: **Prolectivo**.
- De acuerdo con la búsqueda o no de asociación entre dos variables en su estudio: **Comparativo**

Población: Pacientes con alergia respiratoria (asma y rinitis alérgica)

Población Elegible: Pacientes con diagnóstico de alergia respiratoria (asma y rinitis alérgica) que hayan cursado con COVID-19 y tengan o no tengan inmunoterapia alérgico-específica en el Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez.

Procedimiento:

*Captación de pacientes con alergia (asma) con inmunoterapia que hayan cursado con COVID-19.

*Captación de pacientes con alergia (asma) sin inmunoterapia que hayan cursado con COVID-19.

*Realización de un cuestionario telefónico con todas las variables a estudiar.

* Se usará SPSS 15.0 para la recopilación de cada uno de los datos de los pacientes incluidos.

*Observar si hay diferencia significativa en la presentación de la activación o no del asma.

*Generar conclusiones y recomendaciones con la información obtenida, lo cual permita hacer cambios y actualizaciones de los estudios en nuestra población mexicana.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición
<u>Infección por COVID</u>	Término que se emplea para personas con síntomas clínicos y/o prueba PCR positiva.	Alta sospecha de diagnóstico clínico + contacto directo con un caso confirmado y además presento anosmia y ageusia.	Cualitativa nominal	Si, diagnóstico con prueba positiva RT-PCR Sí Alta sospecha de diagnóstico clínico porque presenta contacto directo y anosmia/ageusia Si, Alta sospecha de diagnóstico clínico con anosmia/ageusia y al menos dos síntomas relacionados de COVID-19 Sí, Sospecha clínica más contacto directo con un caso confirmado y dos síntomas clásicos de COVID-19.
<u>Confirmación de Alergia</u>	Método por el cual se realizó el diagnóstico de enfermedad alérgica (Cutánea positiva, IgE específica en suero positiva, por clínica)	Método por el cual se realizó el diagnóstico de enfermedad alérgica (Cutánea positiva, IgE específica en suero positiva, por clínica)	Cualitativa nominal	Prueba cutánea IgE específica en suero positiva Por clínica: exacerbación de síntomas al exponerse a ciertos alérgenos ambientales.
<u>Edad al momento del estudio</u>	Edad en meses cumplidos al momento del estudio.	Edad en meses cumplidos al momento del estudio.	Cuantitativa discreta	Meses
<u>Sexo</u>	Características sexuales fenotípicas otorgadas desde el nacimiento	Características sexuales fenotípicas otorgadas desde el nacimiento	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
<u>Gravidad de la Infección</u>	Síntomas de COVID-19 que pueden variar de leve a grave	Síntomas de COVID-19 que pueden variar de leve a grave	Cualitativa nominal	Asintomático, Síntomas leves (tipo gripe o catarro), Síntomas moderados, pero sin disnea, Síntomas de vías respiratorias bajas, síntomas graves con necesidad de oxígeno, crítico, necesito ventilación mecánica.
<u>Comorbilidades del paciente</u>	Coexistencia de 2 o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas.	Coexistencia de 2 o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas.	Cualitativa nominal	Hipertensión Arterial Diabetes Mellitus Obesidad
<u>Enfermedad alérgica</u>	Reacción anormal del organismo debido a que responde de manera exagerada cuando entra en contacto con una sustancia procedente del exterior.	Reacción anormal del organismo debido a que responde de manera exagerada cuando entra en contacto con una sustancia procedente del exterior.	Cualitativa nominal	Rinitis/rinoconjuntivitis/asma Asma
<u>Gravidad del asma</u>	Seriedad en la presentación del asma	Seriedad en la presentación del asma	Cuantitativa Ordinal	Asma intermitente Asma leve Asma moderada Asma grave

<u>Activación del asma</u>	Aumento en la intensidad de la enfermedad	Aumento en la intensidad de la enfermedad	Cualitativa nominal	Si se activó el asma No se activó el asma
<u>Inmunoterapia alérgeno-específica</u>	Presencia de Inmunoterapia alérgeno-específica vía subcutánea	Presencia de Inmunoterapia alérgeno-específica vía subcutánea	Cualitativa nominal	Si No
<u>Fase de Inmunoterapia</u>	Estado en el que se encuentra un paciente	Estado en el que se encuentra un paciente	Cualitativa Nominal	Fase de aumento de dosis Fase de mantenimiento

“Criterios de Inclusión y Exclusión”

<u>Criterios de Inclusión</u>	<u>Criterios de exclusión</u>
Pacientes que cursaron con diagnóstico de COVID-19 con un resultado positivo de la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa con diagnóstico de asma con y sin ITE.	Pacientes que no contesten las llamadas de seguimiento
Pacientes con la presencia combinada de un contacto directo con un caso confirmado más anosmia/ageusia más al menos dos síntomas clásicos con diagnóstico de asma con y sin ITE.	Pacientes con desconocimiento de la evolución de COVID-19
Pacientes con contacto directo con un caso confirmado acompañado de síntomas clásicos, pero sin alteraciones olfativas o gustativas con diagnóstico de asma con y sin ITE.	Pacientes que no tengan enfermedad alérgica respiratoria (asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica)
Haber dado su consentimiento informado por escrito (en menores de edad por parte del padre o tutor legal)	Pacientes que no contesten las llamadas de seguimiento
Tener una o más patologías alérgicas respiratorias (Asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica).	Pacientes con desconocimiento de la evolución de COVID-19
Pacientes que cursaron con diagnóstico de COVID-19 con un resultado positivo de la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa con diagnóstico de asma con y sin ITE.	Pacientes que no tengan enfermedad alérgica respiratoria (asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica)
Pacientes con la presencia combinada de un contacto directo con un caso confirmado más anosmia/ageusia más al menos dos síntomas clásicos con diagnóstico de asma con y sin ITE.	
Pacientes con contacto directo con un caso confirmado acompañado de síntomas clásicos, pero sin alteraciones olfativas o gustativas con diagnóstico de asma con y sin ITE.	
Haber dado su consentimiento informado por escrito (en menores de edad por parte del padre o tutor legal)	
Tener una o más patologías alérgicas respiratorias (Asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica).	

“Sitio”

El estudio se realizará en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) que es un hospital de tercer nivel de atención médica, el cual cuenta con un área de consultas para alergia e inmunología pediátrica y laboratorio de alergia. Es un centro de referencia de pacientes con alergias respiratorias (asma y rinitis alérgica), que brinda métodos de diagnóstico de alergia respiratoria, tratamiento y seguimiento. Específicamente el estudio se realizará en la oficina de alergia e inmunología, por medio de llamadas telefónicas y en la consulta externa de alergia e inmunología.

Búsqueda de población elegible: Hospital Infantil de México Federico Gómez, particularmente en el servicio de alergia e inmunología, en el área de consulta externa, así como en la base de pacientes que tienen inmunoterapia.

Entrevista, selección y firma de consentimientos: Oficina de Alergia e Inmunología del HIMFG de lunes a viernes de 8:00 a 2:00pm.

“Tamaño de la muestra”

El número de pacientes que se recabaron fueron 71 pacientes que cursan con asma, rinitis y conjuntivitis alérgicas.

“Plan de Análisis estadístico”

Descripción general de la población de estudio en ambos grupos. Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas, la captura de información se realizó empelando el programa Microsoft Excel 2019, y posteriormente se exporto al programa estadístico SPSS V 25 para el análisis de datos donde se empleará T student central.

“Consideraciones éticas”

El presente estudio cumple con lo estipulado en el título segundo del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Según esta ley vigente, el estudio corresponde a la categoría I: Investigación sin riesgo. Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

“ANÁLISIS DE RESULTADOS”

Descripción de la población

Se incluyeron un total de 71 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, 37 mujeres y 34 hombres; al momento de la inclusión al estudio la mediana de edad fue de 134 meses (11 años 1mes), con un RIQ de 107 meses (8 años 9 meses) a 134 meses (11 años 1 mes).

Del total de los pacientes 90.1% tiene rinitis/Rinoconjuntivitis y asma y el 9.9% solo tiene asma.

Tabla 1. Muestra el tipo de enfermedad alérgica que padecen los pacientes.

Enfermedad alérgica	Frecuencia	Porcentaje (%)
Rinitis/Rinoconjuntivitis y asma	64	90.1
Asma	7	9.9
Total	71	100

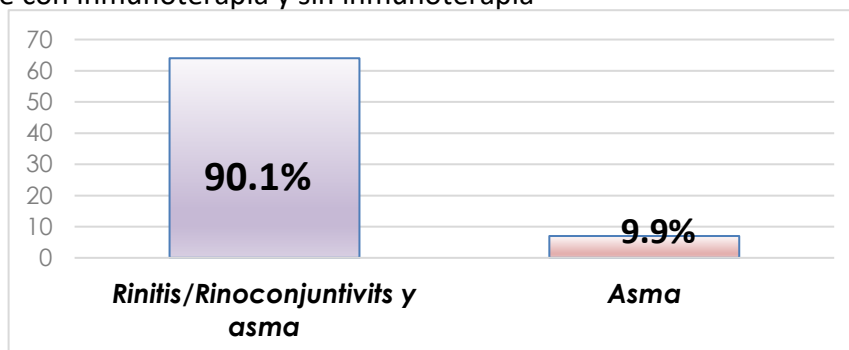
Gráfica 1. Tipo de enfermedad alérgica

En su mayoría los pacientes con alergia respiratoria, presentaron rinitis alérgica y asma, siendo este el grupo más predominante en la población estudiada.

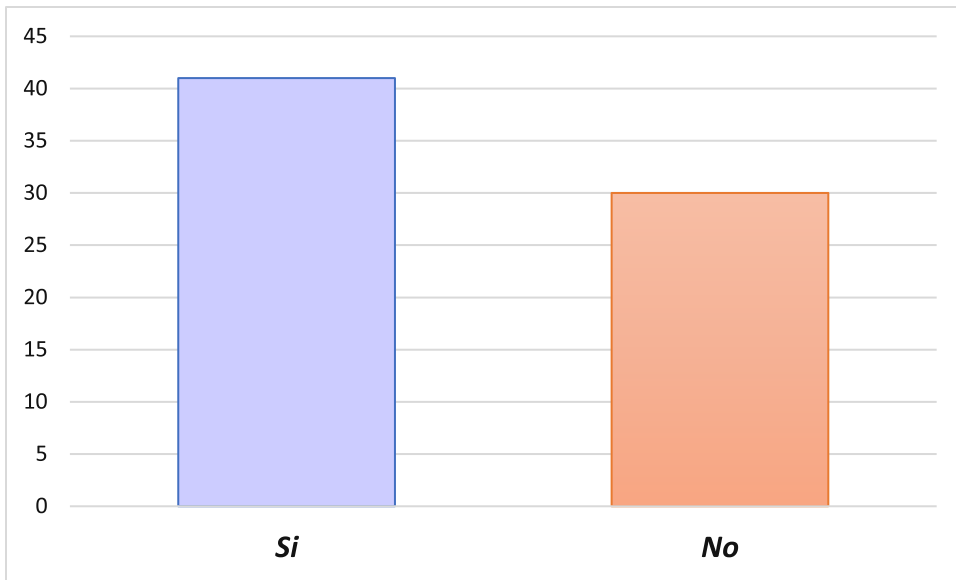
Del total de pacientes 57.7% de los pacientes tienen inmunoterapia alérgico-específica y 42.3% no tienen inmunoterapia alérgico-específica.

Tiene inmunoterapia	Frecuencia	Porcentaje (%)
Si	41	57.7
No	30	42.3
Total	71	100

Tabla 2. Paciente con inmunoterapia y sin inmunoterapia



Gráfica 1. Tipo de enfermedad alérgica

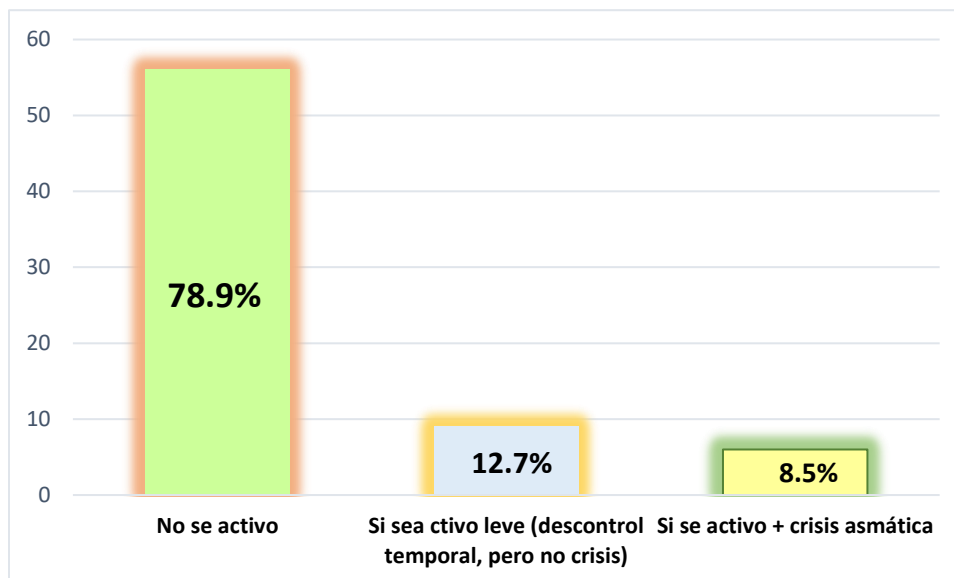


Gráfica 2. Pacientes que tienen inmunoterapia.

Una gran proporción de pacientes no activo su asma (78%), gráfica 3.

Su asma se activó por el COVID-19	Frecuencia	Porcentaje (%)
No se activo	56	78.9
Si sea activó leve (descontrol temporal, pero no crisis)	9	12.7
Si se activó + crisis asmática	6	8.5
Total	71	100

Tabla 3. Asma activa en los pacientes con COVID-19



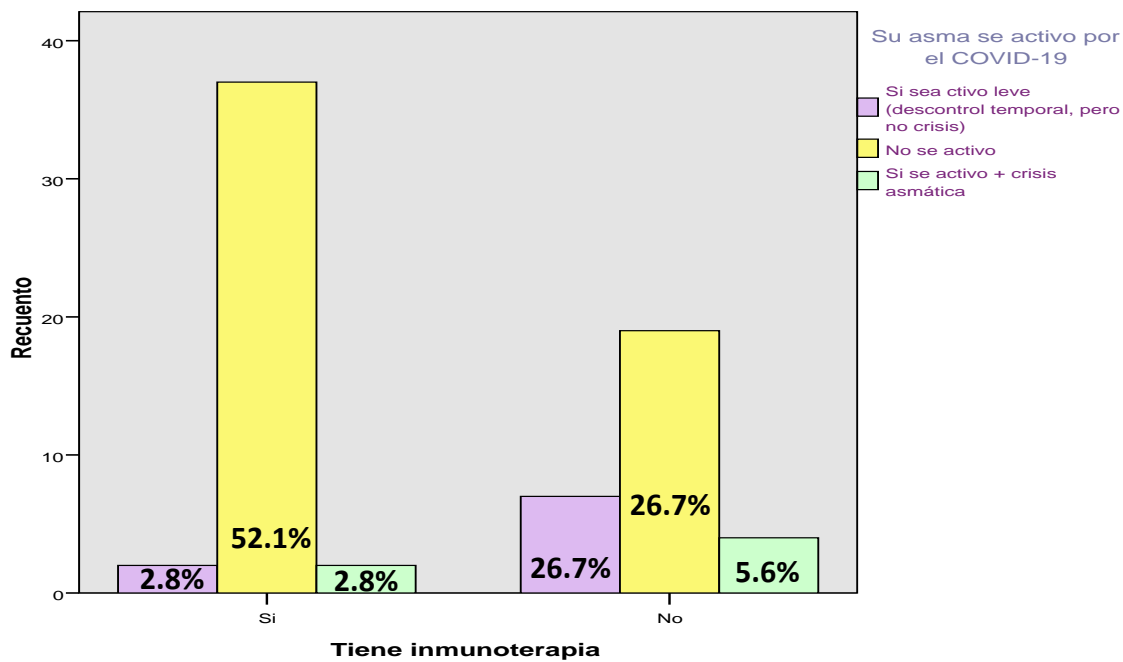
Gráfica 3. Activación de asma por infección por COVID-19

En cuanto a los resultados de los pacientes que cursan con asma, pero que cuentan con inmunoterapia alérgeno-específica, presentaron menos activación del asma, durante la infección activa de COVID-19, los resultados aquí plasmados, apoyan fuertemente el uso de inmunoterapia alérgeno específica ya que los que cuentan con ella presentan una mejor evolución durante la infección, esto basado en un sistema inmune que ha sido modificado inmunológicamente, con un mecanismo regulador.

	Su asma se activó por el COVID-19			Total
	Si se activó leve (descontrol temporal, pero no crisis)	No se activo	Si se activó + crisis asmática	
Tiene ITE	2 (2.8%)	37 (52.1%)	2 (2.8%)	41
No tiene ITE	7 (9.8%)	19 (26.7%)	4 (5.6%)	30

Tabla 4. Pacientes con Inmunoterapia y activación del asma

Gráfico de barras



Gráfica 4. Pacientes con Inmunoterapia y activación del asma

Y por último podemos observar que nuestros resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos.

	Valor	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.711	.021
Razón de verosimilitudes	7.800	.020
N. de casos válidos	71	

Tabla 5. Prueba de chi-cuadrada

“DISCUSIÓN”

En teoría, los pacientes asmáticos deberían tener una mayor susceptibilidad y gravedad de la infección por COVID-19, debido a una respuesta inmune antiviral deficiente y la tendencia a la exacerbación provocada por virus respiratorios comunes. Sin embargo, los estudios existentes no han mostrado una prevalencia esperada de individuos asmáticos entre los pacientes con COVID-19.²⁰

La comprensión actual de las interacciones entre los COVID-19 y el asma aún se encuentra en las primeras etapas, mientras que aún se esperan datos de observación y experimentales para dilucidar la relación entre el COVID-19 y el asma.

La infección por virus respiratorio representa hasta el 80% de las exacerbaciones agudas del asma en niños y la mitad de estos episodios en adultos, entre los cuales el RV es la causa más común. Message et al. han demostrado que en respuesta a la infección por RV, los individuos asmáticos tienen una mayor gravedad clínica, deterioro de la función pulmonar, hiperreactividad bronquial e inflamación eosinofílica, que afectan los resultados virológicos y clínicos, posiblemente relacionados con Th2 aumentada o respuestas de Th1 o IL-10 deterioradas.²⁰

Nosotros observamos que los pacientes que cursan con asma, pero que cuentan con inmunoterapia alérgico-específica, presentaron menos activación del asma, durante la infección activa de COVID-19, los resultados aquí plasmados, apoyan fuertemente el uso de inmunoterapia alérgico específica ya que los pacientes que cuentan con ella presentan una mejor evolución durante la infección, por lo que un adecuado tratamiento controlador de la enfermedad alérgica respiratoria aunado a inmunoterapia alérgico específica, hacen que se tenga un mejor resultado clínico en el momento de la infección.

En cuanto a los pacientes que tuvieron inmunoterapia y que se activó el asma y que cursaron con crisis asmática fue la minoría, respecto a los que no contaban con inmunoterapia.

Los resultados aquí plasmados concuerdan con lo reportado en la literatura acerca de la inmunoterapia, donde se menciona que se induce una respuesta inmunitaria protectora específica, los efectos beneficios continúan durante algunos años, después de 3 años de tratamiento, incluso aunque se halla discontinuado.

En lo que respecta a la implicación clínica estos resultados, nosotros no encontramos un incremento en la gravedad del COVID-19 en pacientes que se encuentran en ITE a pesar de la suspensión de los medicamentos que se tenían de base.

Los resultados que aquí mostramos sugieren un gran impacto en el uso de inmunoterapia previo a la infección por COVID-19, donde se resalta el beneficio del control y prevención de crisis asmática en pacientes infectados.

Es uno de los primeros estudios en su tipo, lo que nos ayuda establecer las bases de las respuestas de estos pacientes a la infección por COVID-19, lo que nos lleva a tener documentado un precedente para nuevas líneas de investigación.

Tener una investigación más amplia, con un mayor número de pacientes, así como el seguimiento a largo plazo.

“CONCLUSIONES”

Los pacientes que cursan con asma e infección por COVID-19, que son manejados previamente con inmunoterapia, cuentan con menor activación del asma, así como también menor número de crisis asmáticas.

Se llevan acabo cambios inmunológicos representativos durante la inmunoterapia alergeno-específica, lo que lleva a una mejor evolución en pacientes infectados con COVID-19, durante la fase de inicio: inmunosupresión y en una fase avanzada una inmuno hiper activación.

Hay una posible interacción ya que la Inmunoterapia Alergeno-Específica cambia la respuesta inmunológica.

Los pacientes que cuentan con Inmunoterapia alergeno-específica tienen una tendencia de menor frecuencia de casos graves y críticos, versus los pacientes que no cuentan con inmunoterapia en donde probablemente el curso de la enfermedad por COVID-19 es menos leve.

“Limitaciones del Estudio”

Dada la naturaleza transversal del estudio, los resultados sólo podrán demostrar lo que ocurren en el momento de las mediciones correspondientes a la valoración, por lo que sólo podremos establecer asociaciones entre las variables de estudio sin poder establecer causalidad.

Así como también no conocemos la gravedad y/o el control basal de la enfermedad de los pacientes.

“Cronograma de Actividades”

<u>Actividad</u>	<u>Fecha</u>
Entrega de formato de Registro de tesis	20 junio 2020
Formato de registro actualizado	20 junio 2020
Entrega de registro de tesis	25 junio 2020
Puntos a evaluar en presentación	25 junio 2020
Informe de fecha de entrega anteproyecto	02 octubre 2020
Entrega de anteproyecto a asesora	25 noviembre 2020
Presentación de anteproyecto	28 noviembre 2020
Búsqueda de datos	10 diciembre 2020
Entrega de avances a asesora	27 marzo 2021
Entrega de avances en enseñanza	23 mayo 2021
Resultados Preliminares	28 mayo 2021
Análisis y conclusiones	30 mayo 2021
Entrega final de tesis	5 junio 2021

“Bibliografía”

- 1.- Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. (2020). Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 38, 1-9.
- 2.- Mujeeb Khan, et. al. (2021). COVID-19: A Global Challenge with Old History, *Epidemiology and Progress So Far*. *molecules*, 39, 25.
- 3.- Abigail Orus. (jun,2021). Número de personas fallecidas a consecuencia del coronavirus a nivel mundial a fecha de 30 de mayo de 2021, por continente. mayo 2021, de statista Sitio web:<https://es.statista.com/estadisticas/1107719/covid19-numero-de-muertes-a-nivel-mundial-por-region/>
- 4.- Jose A. Castro-Rodriguez MD. (18 June 2020). Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data. *pediatric pulmonology*, 55, 7.
- 5.- Shuang Liu, Yang Cao, et. al. (9 Dec 2020). Prevalence of Comorbid Asthma and Related Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 9, 693-701.
- 6.- Yuanyuan Wanga Jingjing Chen, et. al. (16, august,2020). Does Asthma Increase the Mortality of Patients with COVID-19?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Immunology*, 182, 76-82.
- 7.- 4.- Jose A. Castro-Rodriguez MD. (18 June 2020). Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data. *pediatric pulmonology*, 55, 7.
- 5.- Shuang Liu, Yang Cao, et. al. (9 Dec 2020). Prevalence of Comorbid Asthma and Related Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 9, 693-701.
- 8.- Pavan Kumar Samudrala,a Pramod Kumar, et.al. (17. july,2020). Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol*, 883, 1-12.
- 9.- Xue Liu¹, Chao Liu, et. al. (07.06.2020). COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics*, 10(17), 7821-7825.
- 10.- Jing Li, Yinghua Zhang, et. al. (29.02.2020). Sex differences in clinical findings among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and severe condition. *The preprint server for helalth sciences*, 137, 1-19.
- 11.- Bicheng Zhang, Xiaoyang Zhou, (26.feb.2020). Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *The preprint server for helalth sciences*, 191, 2-30.
- 12.- Wei-jie Guan, Ph.D., Zheng-yi Ni,et.al. (28.02.2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020, 382, 1708-1720.
- 13.- Jia Liu, Xin Zheng, et.al. (13.02.2020). Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Medical Virology*, 92, 491-494.
- 14.- Chaolin Huang MDa, YemingWangMD, et. al. (21.02.2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *the lancet*, 395, 497-506.

- 15.- L Mao, M Wang, et.al. (25.02.2020). Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. The preprint server for health sciences, 430, 1-26.
- 16.- Y Wang, Y Wang, Y Chen. (05.03.2020). Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures . Journal Medical Virology, 92, 568-576.
- 17.- Cristina Stasi,a,b,* Silvia Fallani,. (15.12.2020). Treatment for COVID-19: An overview. Eur J Pharmacol. , 889, 1-38.
- 18.- COVID-19: towards controlling of a pandemic. the lancet, 395, 1015-1018.
- 19.- RM Anderson, H Heesterbeek. (09.03.2020). How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic?, The lancet, 395, 931-934.
- 20.- MUG Kraemer, CH Yang. (01.04.2020). The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China. Science, 368, 493-497.
- 21.- Adhikari, S Meng, YJ Wu. (17.03.2020). Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period. Infectious Diseases of Poverty, 29, 25-32.
- 22.- Population Health Research Institute, St George University of London. (2020). Coronavirus disease 2019 (covid-19): a guide. 15.05.21, de the bmj Sitio web: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m800.long>
- 23.- Désirée Larenas-Linnemann,Jorge A. Luna-Pech,et al. 2019. Inmunoterapia alergeno específico. En GUIMIT 2019, Guía Mexicana de Inmunoterapia. Guía de diagnóstico de alergia mediada por IgE e inmunoterapia aplicando el método ADAPTE (1, 1-106) México: Revista alergia México.

“Anexos”

Entrevista telefónica

1. Número de médico participante
2. Iniciales de médico participante
3. Este paciente ¿se enfermó de COVID-19?
 - a. No → sale de la encuesta.
 - b. Sí, diagnóstico con prueba positiva (RT-PCR/otra prueba antigénica o anticuerpos IgM/IgG).
 - c. Sí, alta sospecha de diagnóstico clínico porque presenta los dos criterios siguientes:
 1. Refiere contacto directo con un caso confirmado Y ADEMÁS
 2. Presentó anosmia / ageusia
 - d. Sí, alta sospecha de diagnóstico clínico porque presenta los dos criterios siguientes:
 1. Presentó anosmia / ageusia Y ADEMÁS
 2. Presentó al menos dos otros síntomas relacionados de COVID-19 (cefalea, fiebre, sudoración excesiva, dolores musculares/articulares, tos, disnea)
 - e. Sí, sospecha clínica: presenta los dos criterios siguientes:
 1. Refiere contacto directo con un caso confirmado Y
 2. Presentó al menos dos síntomas clásicos de COVID-19 (vea arriba)
4. Este paciente ¿tiene alguna enfermedad alérgica?:
 - a. No → sale de la encuesta.
 - b. Si
5. Se confirmó su alergia...
 - a. Por prueba cutánea positiva
 - b. Por IgE específica en suero positiva
 - c. Por clínica: exacerbación de síntomas al exponerse a ciertos alérgenos ambientales.
6. Número de expediente paciente en su consultorio
7. Sexo
 - a. Femenino
 - b. Masculino
8. Edad (categorías 0-12 meses, 1-4 años etc.)
9. ¿Usted atiende este paciente por su alergia a nivel de salud pública o en la consulta particular?
 - a. Salud pública o seguridad social
 - b. Paciente privado
10. Referente a su evolución clínica de COVID-19, ¿Cuál fue la gravedad de su infección?
 1. Asintomático
 2. Síntomas leves (tipo gripe o catarro)
 3. Síntomas moderados, pero sin disnea
 4. Síntomas de vías respiratorias bajas, pero **sin** necesidad de oxígeno suplementario
 5. Síntomas graves con necesidad de oxígeno
 6. Crítico, necesitó ventilación mecánica.
 7. Falleció
 8. Otro: especifique_____
11. ¿Su paciente padece alguna co-morbilidad de importancia para COVID-19? (marque todo que aplica)
 - a. Hipertensión arterial
 - b. Diabetes mellitus
 - c. Obesidad: puede checar BMI en esta liga: <https://bmiccalculatorireland.com/>
 - d. No padece co-morbilidades
 - e. Desconozco

¿De cuál(es) enfermedad(es) alérgica(s) padece su paciente? (marque todo que aplica)

 - f. Rinitis/rinoconjuntivitis y asma
 - g. Rinitis
 - h. Rinoconjuntivitis

AQUÍ SÓLO SE SEGUIRÁ SI EL PACIENTE TUVO COVID Y ADEMÁS TIENE ALGUNA ALERGINA

- i. Asma
- j. Dermatitis atópica
- k. Urticaria
- l. Otra: _____

12. ¿Como calificaría su gravedad de asma previa a la infección por COVID-19?

- a. No tiene asma
- b. Asma intermitente (sólo manejo por razón necesaria con broncodilatador)
- c. Asma leve (mantenimiento sólo con corticoesteroide inhalado)
- d. Asma moderada (mantenimiento con corticoesteroide inhalado + LABA)
- e. Asma grave (mantenimiento con dosis altas de corticoesteroide inhalado más otros medicamentos)
- f. Desconozco

13. ¿Su asma se activó por el COVID-19?

- a. No aplica, no tiene asma
- b. No se activó
- c. Se activó leve (descontrol temporal, pero no crisis)
- d. Sí, presentó crisis asmática
- e. Desconozco.

14. ¿Durante la pandemia ha continuado con la farmacoterapia de sus alergias?

- a. No, suspendió todo
- b. Sí, de forma irregular
- c. Sí, completa adherencia (casi).
- d. No se está manejando con farmacoterapia

15. ¿Durante la pandemia recibe terapia biológica para sus alergias o su asma?

- a. Sí, dupilumab
- b. Sí, benralizumab
- c. Sí, mepolizumab
- d. Sí, omalizumab
- e. No

16. ¿Ha recibido inmunoterapia con alergen (ITA) para su alergia en algún momento los últimos tres años?

- a. Sí

- b. No, nunca tuvo inmunoterapia → gracias hasta aquí terminó la encuesta para este paciente

ESTA PARTE SÓLO PARA LOS PACIENTES CON INMUNOTERAPIA

17. Su inmunoterapia es/fue...

- a. Subcutánea
- b. Sublingual

18. ¿Cuáles alergen contiene? (marca TODOS que aplican)

- a. Pólenes (de pasto, maleza, árbol)
- b. Ácaros del polvo casero
- c. Epitelios
- d. Vacuna bacteriana
- e. Otro: _____
- f. No conozco el contenido de la inmunoterapia

19. ¿En qué fase de la inmunoterapia se encuentra?

- a. En fase de aumento de dosis
- b. En fase de mantenimiento
- c. Desconozco

20. ¿Durante la pandemia ha seguido con su inmunoterapia con alergen?

- a. Sí, con buena adherencia.
- b. Sí, pero de forma irregular.
- c. No, la interrumpió

21. ¿Cuándo tiempo antes del diagnóstico de COVID se le administró la última dosis de la inmunoterapia aproximadamente?

- a. IT subcutánea: Menos de **3 meses** antes de enfermarse
- b. IT subcutánea: Más de **3 meses** antes de enfermarse
- c. IT sublingual: Menos de **2 meses** antes de enfermarse
- d. IT sublingual: Más de **2 meses** antes de enfermarse
- e. Desconoce

