



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

Facultad de Medicina



**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

**EVALUACIÓN DE FACTORES AMBIENTALES Y EL  
DESARROLLO DE COVID-19 EN PACIENTES ASMÁTICOS DE  
LA CIUDAD DE MÉXICO**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
**ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

**ANDREA MARCELA LÓPEZ VINASCO**

TUTORES DE TESIS:

**DR. LUIS MANUEL TERÁN JUÁREZ**

**DR. JOSAPHAT MIGUEL MONTERO VARGAS**

**DRA. MARÍA DE LOURDES GARCÍA GUILLÉN**



CIUDAD DE MÉXICO, 2021



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.

---

Dr. Juan Carlos Vázquez García  
Director de Enseñanza

---

Dra. María del Carmen Cano Salas  
Subdirectora de Enseñanza

---

Dra. Dayanna Lorelly Álvarez Monter  
Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

---

Dr. Luis Manuel Terán Juárez  
Profesor Titular de la Especialidad de Inmunogenética y Alergia

---

Dr. Josaphat Miguel Montero Vargas  
Asesor de tesis

---

Dra. María de Lourdes García Guillén  
Asesora de tesis

## ÍNDICE

TÍTULO.....	2
RESUMEN .....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
Asma, enfermedad heterogénea .....	4
Las exposiciones ambientales promueven la patogénesis del asma.....	5
Pandemia COVID-19 .....	7
Biología del SARS-CoV-2 .....	8
Relación asma y SARS-CoV-2 .....	9
Contaminación del aire .....	9
Tipo de contaminantes.....	10
Interacción entre la contaminación del aire y el COVID-19.....	11
Centro del estudio.....	13
ANTECEDENTES .....	14
JUSTIFICACIÓN .....	16
OBJETIVOS .....	17
Objetivo general.....	17
Objetivos específicos.....	17
HIPÓTESIS .....	18
METODOLOGÍA.....	19
Lugar del estudio .....	19
Descripción de la población de estudio.....	19
Procedimiento del estudio.....	19
Criterios de inclusión y exclusión.....	20
Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información .....	20
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN .....	48
CONCLUSIONES.....	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	65

TÍTULO

**“EVALUACIÓN DE FACTORES AMBIENTALES Y EL DESARROLLO DE COVID-19 EN PACIENTES ASMÁTICOS DE LA CIUDAD DE MÉXICO”.**

## RESUMEN

**Antecedentes:** De acuerdo con la OMS, hasta el 90% de la población mundial respira aire contaminado, aumentando el riesgo de padecer enfermedades respiratorias entre ellas el asma. La incidencia y evolución clínica del COVID-19 en personas con asma es tema de controversia. Estudios sugieren que las personas expuestas a altos índices de contaminación ambiental son más susceptibles a la infección por el actual virus SARS-CoV-2.

**Justificación:** En la Ciudad de México, se desconoce cómo puede afectar la exposición crónica a contaminantes atmosféricos en la incidencia y gravedad de la infección por el virus del SARS-CoV-2 en pacientes con o sin antecedente de asma. Es por esto, que se crea la necesidad de identificar los factores que contribuyen a la susceptibilidad de desarrollar COVID-19, con el fin de desarrollar estrategias de mitigación.

**Hipótesis:** La contaminación del aire tienen un efecto negativo en el paciente con asma y en el transcurso de la enfermedad por COVID-19.

**Objetivo General:** Describir las variaciones en los contaminantes criterio de la calidad del aire y su relación con el antecedente de asma y el desarrollo de la enfermedad COVID-19 en una población adulta de la Ciudad de México, hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

**Metodología:** Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Revisión de base de datos y análisis de expedientes clínicos de pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19 que estuvieron hospitalizados en el INER. Análisis de los datos de contaminantes criterio de la Zona metropolitana del Valle de México.

**Resultados:** La prevalencia de asma en nuestra población fue del 1.33%. Predominó el sexo masculino, la edad media fue de 52.5 años, las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad, HTA y DM. Presentaron mayor riesgo de intubación las personas mayores de 60 años y con exposición crónica a concentraciones medias de O<sub>3</sub>. Mayor riesgo de defunción, las personas mayores de 60 años, con antecedentes de DM e HTA y mayor riesgo de estancia mayor a 15 días las personas mayores de 60 años, la exposición crónica a concentraciones medias de O<sub>3</sub>.

**Conclusiones:** La prevalencia de asma en nuestra población es baja comparado con la prevalencia de asma nacional, sin embargo, comparativamente similar con muchas cohortes de pacientes hospitalizados con COVID-19. No hubo diferencia en la evolución de nuestros pacientes con o sin asma. La exposición crónica a

concentraciones medias de O<sub>3</sub> tiene una probable asociación con el riesgo de intubación y con la estancia hospitalaria mayor a 15 días.

## MARCO TEÓRICO

### Asma, enfermedad heterogénea

El asma es una de las principales enfermedades no transmisibles que afecta a niños y adultos. De acuerdo con el informe de Global Burden Disease, en el año 2016 había más de 339 millones de personas con asma en todo el mundo (1). Su prevalencia varía ampliamente en cada región geográfica afectando del 1-18% de la población general; en cuanto a México, afecta al 7% de la población lo cual corresponde a 8.5 millones de personas (2).

El asma es una enfermedad heterogénea, caracterizada por la inflamación crónica de la vía aérea. Se define por la historia de síntomas respiratorios tales como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, que varían en el tiempo y en intensidad junto con la limitación variable del flujo aéreo. Estos síntomas son intermitentes y suelen exacerbarse durante la noche o al realizar ejercicio físico. Otros factores desencadenantes varían de una persona a otra, entre ellos figuran las infecciones víricas, la exposición a contaminación ambiental, los pólenes, el pelaje de animales, entre otros (2).

Se reconocen varios grupos demográficos o fenotipos, de acuerdo a las características clínicas y fisiopatológicas que pueden orientar los objetivos terapéuticos. En la cohorte del Programa de Investigación de Asma Severa (SARP), se identificaron 5 grupos o fenotipos de asma. Estos incluyeron tres fenotipos caracterizados por una mayor prevalencia de atopia y dos fenotipos con menor prevalencia de atopia (3). Sin embargo, actualmente el término asma se considera un diagnóstico general para varias enfermedades con distintos mecanismos fisiopatológicos (endotipos) y presentaciones clínicas variables (fenotipos). La definición precisa de estos endotipos es fundamental para el tratamiento del asma debido a las implicaciones terapéuticas y pronósticas inherentes.

El asma se polariza en dos endotipos de acuerdo con el predominio de subpoblaciones de linfocitos T CD4+ en Th2 alto (eosinofílico) y Th2 bajo (no eosinofílico). Recientemente se descubrió que las células innatas tipo 2 (ILC2) hacen parte de la inmunidad tipo 2 y expresan el factor de transcripción GATA3, que gobierna la producción de citocinas de tipo 2 (IL-4, IL-5, e IL-13). Los fenotipos Th2 altos se han clasificado en tres grupos: asma alérgica de aparición temprana, asma eosinofílica de aparición tardía y enfermedad respiratoria agravada por la aspirina (EREA) (4); dentro de estos fenotipos existen biomarcadores que nos orientan en el diagnóstico como lo es el recuento elevado de eosinófilos en la vía aérea,

eosinofilia, periostina en sangre, la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y la IgE específica de alérgenos (5). Por otro lado, los fenotipos Th2 bajos se han clasificado de acuerdo con las características clínicas que incluyen obesidad, tabaquismo y asma de inicio tardío; se caracterizan por la ausencia de marcadores de enfermedad con Th2 alto, por la presencia de inflamación neutrofílica (neutrófilos en el esputo > 40 a 60%) o paucigranulocítica (niveles normales de eosinófilos y neutrófilos en esputo) y falta de respuesta al tratamiento con corticosteroides. El asma de Th2 bajo se ha relacionado con la activación de las células Th1 y / o Th17. (4)

### **Las exposiciones ambientales promueven la patogénesis del asma**

El epitelio respiratorio se ve afectado por el estrés oxidativo que inducen los diferentes contaminantes ambientales. Los receptores de hidrocarburos de arilos (AhR) reconocen los hidrocarburos aromáticos policíclicos en las partículas de diesel (DEP) y se promueve la desintoxicación de estos por medio del citocromo P450 de la familia 1 medida por A1 (CYP1A1); por otra parte, también se promueve la translocación del factor nuclear eritroide (Nrf2) al núcleo, lo cual conduce la transcripción de antioxidantes. La falta de desintoxicación da como resultado la liberación de diferentes quimiocinas como IL-8 de neutrófilos, la CCL20 de las células presentadoras de antígeno y citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ) las cuales promueven la diferenciación de células T en células Th17 productoras de IL-17A. Del mismo modo, la exposición a  $\beta$ -glucanos derivados del moho, induce el reclutamiento de células Th17 y  $\gamma\delta$ T secretoras de IL 17A y neutrófilos. El moho y otros alérgenos complejos también estimulan las células epiteliales a través de receptores de patrón molecular asociado a patógenos (PAMP) como los TLR. El TLR4 reconoce el alérgeno Derp2 de los ácaros del polvo doméstico y las endotoxinas, que pueden modular la activación del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) de citocinas proinflamatorias a través de la enzima modificadora de ubiquitina A20. La interacción Notch4-Jagged1 entre células T y APC, respectivamente, puede inducir la generación de células Th2 cuando las APC están expuestas a alérgenos e IL-25, IL-33 y / o TSLP derivadas de células epiteliales. Estas citocinas pueden liberarse tras una infección viral de las células epiteliales y el daño celular resultante de la exposición a contaminantes y / o alérgenos proteolíticos. Pueden inducir a las células linfoides innatas (ILC2) a liberar IL-13, que impulsa la producción de moco y AHR, e IL-5, que es fundamental para la biología de los eosinófilos. Además de interactuar con las APC y las células Th2 para potenciar las respuestas alérgicas y la generación de IgE, las ILC2 también liberan anfirregulina (AREG) para promover la reparación tisular. Las infecciones por rinovirus (RV) y por virus sincitial respiratorio (RSV) en pacientes asmáticos pueden exacerbar las respuestas Th2 e inhibir las respuestas de IFN tipo 1, lo que mejora la replicación viral y promueve una enfermedad más grave (6).



Las infecciones virales y las enfermedades atópicas tienen un vínculo estrecho. Las deficiencias fisiológicas y los mecanismos inmunes subyacentes a las enfermedades atópicas pueden resultar en una defensa subóptima contra múltiples virus y promover un ambiente adecuado para su proliferación y diseminación. Por otro lado, las infecciones virales pueden inducir varios mecanismos inmunológicos involucrados en la inflamación alérgica capaces de desencadenar una exacerbación de la enfermedad alérgica, como por ejemplo el asma.

La polarización característica de linfocitos T CD4+ tipo 2 (Th2) que diferencia a los pacientes atópicos de los no atópicos puede afectar la capacidad de montar una respuesta inmunitaria eficaz contra los virus. Se ha descrito que las citocinas Th2 son permisivas a la invasión microbiana debido a su función inhibidora sobre las proteínas de la barrera epitelial, la inmunidad mediada por células, las proteínas antimicrobianas o la producción de interferón tipo I, que son las primeras líneas de defensa contra los virus (7).

Los virus respiratorios son los principales desencadenantes de las exacerbaciones de asma en niños y adultos; entre ellos, el virus sincitial respiratorio (VSR) y el rinovirus (RV), son los mayormente implicados. Otros virus asociados en menor medida son el virus de la influenza, coronavirus, adenovirus, parainfluenza y metapneumovirus (7).

Un metaanálisis realizado en 2013 examinó 15 estudios realizados entre 1978 y 2012 que incluyeron 82,008 pacientes pediátricos, en quienes se analizó la asociación entre hospitalización por infección del tracto respiratorio inferior producida por VSR en los primeros tres años de vida y el riesgo de desarrollo de asma. El metaanálisis mostró que el 21.9% de los pacientes pediátricos hospitalizados por infección por VRS desarrollaron asma como secuela durante los primeros cinco años de vida. Los estudios de seguimiento demostraron que dicha relación se redujo con la edad a lo largo del tiempo (8).

La conexión entre la infección por RV y el desarrollo de asma se ha analizado en varios estudios epidemiológicos. Un metaanálisis realizado en 2017 incluyó 15 estudios que involucraron a pacientes pediátricos menores de tres años que fueron diagnosticados con sibilancias asociadas con infección por RV y tuvieron un estudio de seguimiento para evaluar el desarrollo de asma. El metaanálisis reveló que existía una asociación entre las sibilancias del RV diagnosticadas en los 3 primeros años de vida y un mayor riesgo de desarrollar asma más adelante en la vida, incluso a una edad mayor de 10 años (9).

Varios estudios han revelado que las células epiteliales de la vía aérea infectadas por virus respiratorios pueden promover la producción de citocinas como IL-25, IL-33 y linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), activando las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), las células dendríticas (CD) y los linfocitos Th2, aumentando así la inflamación Th2 la cual está vinculada a la inflamación alérgica. Lo expuesto anteriormente, se sustenta en las observaciones obtenidas en modelos murinos en

los que las citocinas derivadas del epitelio de las vías respiratorias, como IL-25, IL-33 y TSLP, se produjeron rápidamente tras infecciones por virus respiratorios como RV o VSR. Además, se observó un incremento en el número de ILC2, las cuales son importantes fuentes de IL-13, que derivan en inflamación alérgica. Por último, el bloqueo de IL-25, IL-33, TSLP o sus receptores en ratones recién nacidos expuestos a virus respiratorios, disminuyó la inflamación alérgica Th2, la hiperreactividad de las vías respiratorias, la eosinofilia y la producción de moco (10).

Además de la inflamación Th2, hay otras vías inflamatorias que pueden estar implicadas en la fisiopatología del asma y sus exacerbaciones como lo es la inflamación neutrofílica en la que las células Th1 y Th17 juegan un papel importante. En un modelo murino de infección por VSR, se investigó el papel de IL-17 durante la infección primaria por VSR y se encontró que la IL-17 modula tres importantes mecanismos subyacentes: la producción de hipermucosidad en las vías respiratorias, la alteración de las respuestas de las células T CD8 efectoras y el aclaramiento viral. Todo lo anterior respaldado por la detección de IL-17 en muestras traqueales de lactantes gravemente enfermos, infectados por VSR (11). En otro modelo murino se encontró que la señalización de IL-1 $\beta$  es necesaria para inducir factores quimiotácticos de neutrófilos e IL-33 en la exacerbación inducida por estímulos virales, sugiriendo que la IL-1 $\beta$  tiene un papel tanto en la inflamación neutrofílica como en la Th2 en las exacerbaciones del asma inducidas por virus (12).

Los virus respiratorios pueden alterar la integridad de la barrera epitelial, mediante citotoxicidad celular, inducción en la producción de mucina y retraso en la reparación epitelial (13). También pueden alterar las uniones estrechas del epitelio respiratorio, incrementando su permeabilidad (14).

La inflamación característica de las vías respiratorias, la obstrucción bronquial y la hiperreactividad que subyacen al asma, representan un entorno adecuado para la diseminación de virus respiratorios específicos. Específicamente el asma atópica caracterizada por una inflamación predominante Th2, se ha asociado con una protección deteriorada contra los virus y puede promover la inhibición de diferentes mecanismos involucrados en la protección contra estos. La evidencia científica ha demostrado que un subgrupo de pacientes asmáticos tiene una predisposición a producir niveles más bajos de interferones tipo I en infecciones virales respiratorias, disminuyendo de esa manera la defensa contra infecciones virales (15). Los interferones de tipo I (IFN- $\alpha$  / IFN- $\beta$ ) son citocinas antivirales que constituyen la primera línea de defensa contra los virus; se inducen tras la unión de componentes virales a receptores de reconocimiento de patrones (PRR) expresados en diferentes tipos de células (16).

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es el causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y desde su primer caso reportado en Wuhan China en diciembre de 2019, el virus se ha dispersado en todo el mundo ocasionando la pandemia actual, la cual fue declarada por la OMS el 11 de marzo de 2020 y al 26 de julio de 2021 se han reportado 193,798,265 casos confirmados de COVID-19, incluyendo 4,158,041 muertes. Con respecto a México hasta la misma fecha se han reportado 2,741,983 casos confirmados con 238,316 muertes (17).

Previamente con el SARS-CoV-1, se observó que en pacientes con un peor curso de la enfermedad, existe una "tormenta de citocinas" Aunque la inflamación es un componente indispensable de la respuesta de nuestro sistema inmunológico, esta respuesta excesiva y desregulada puede provocar efectos patológicos (18).

La enfermedad de COVID-19 generalmente se presenta con síntomas respiratorios leves, como fiebre y síntomas similares al resfriado común. Los síntomas graves se caracterizan por lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que provocan insuficiencia pulmonar y muerte(19). El diez por ciento de los casos de COVID 19 puede llegar a esta condición patológica en la que interviene la ventilación mecánica y en algunos casos, conduce a la muerte. El curso de la enfermedad es más complejo para los ancianos y para los pacientes con otras patologías concurrentes (18).

### **Biología del SARS-CoV-2**

Los coronavirus son virus de ARN monocatenarios de sentido positivo y portan el genoma más grande de los virus de ARN actualmente conocidos. Están envueltos y caracterizados por picos en forma de corona a lo cual se debe su nombre. Las proteínas estructurales de la membrana viral (M), la envoltura (E) y la espiga (S) están ancladas en la envoltura. La nucleocápside, consta de la proteína de la nucleocápside (N) unida al genoma viral en una conformación de cuentas en una cuerda (19).

La entrada del SARS-CoV-2 a las células diana depende de la unión de la unidad de superficie, S1, de la proteína S a un receptor celular como lo es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Además, la entrada requiere el cebado de la proteína S por la serina proteasa celular TMPRSS2 y las catepsinas B/L permitiendo la fusión de las membranas virales y celulares (20).

Después de la fusión de las membranas viral y de la célula huésped, el ARN viral se libera en la célula huésped y se traduce en poliproteínas de replicasa viral pp1a y pp1ab a través del cambio de marco ribosómico que se escinden por las proteasas virales en 11 o 16 proteínas no estructurales individuales. La replicación y transcripción del coronavirus están reguladas por el complejo de

replicación/transcripción (RTC) en las membranas internas del hospedador. Los ARNm subgenómicos se traducen en proteínas virales, incluidas proteínas estructurales (S, E y M), que se insertan en el retículo endoplásmico (ER) y entran en la vía secretora para moverse hacia el compartimento intermedio ER-Golgi. Los viriones maduros resultantes se transportan en vesículas y son liberados de la célula a través de exocitosis (21).

## **Relación asma y SARS-CoV-2**

Inicialmente se consideró que las personas con asma tenían un riesgo sustancial de desarrollar COVID-19 grave. Estas hipótesis se basaron en el conocimiento de que los virus respiratorios son una causa importante de exacerbaciones de la enfermedad y porque el asma está asociada con respuestas inmunes innatas deficientes a las infecciones virales respiratorias. Hasta el momento los resultados son controversiales y varían entre cada región.

De acuerdo con la última guía de iniciativa global para el asma las personas asmáticas no parecen tener un riesgo incrementado de adquirir COVID-19 o de presentar COVID-19 severo en asma controlada o asma leve a moderada (2). Sin embargo, Williamson y Bloom de forma independiente reportan que el riesgo de muerte por COVID-19 es mayor en asmáticos con reciente necesidad y uso de corticoesteroides orales sistémicos y en pacientes hospitalizados con asma severa (22),(23). Por el contrario, encontraron que los pacientes asmáticos bien controlados no tienen mayor riesgo de mortalidad relacionada a COVID-19 (23).

## **Contaminación del aire**

La contaminación del aire se define por la presencia en el aire de una o más sustancias naturales o antropogénicas en una concentración, ubicación, durante un período, por encima de sus niveles naturales con el potencial de causar un efecto adverso para la salud. La contaminación del aire ambiente interior se refiere a la exposición física a contaminantes del aire en hogares, escuelas y lugares de trabajo. De forma similar, la contaminación del aire ambiente exterior puede resultar de sustancias químicas o contaminantes de origen biológico modificados por el cambio climático o la actividad humana, como los bioaerosoles y aeroalérgenos (24).

La contaminación del aire representa un riesgo ambiental importante para la salud. Las últimas estimaciones de la calidad del aire de la OMS muestran que el 92% de la población mundial respira aire que no cumple con los estándares mínimos, incrementando el riesgo de enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer y neumonía.

Los efectos combinados de la contaminación del aire ambiental (exterior) y doméstico causan aproximadamente 7 millones de muertes prematuras cada año. La contaminación del aire exterior tanto en áreas urbanas como rurales fue responsable de 4.2 millones de muertes prematuras en todo el mundo en el año 2016, esta mortalidad está relacionada a la exposición a partículas pequeñas de 2.5 micras o menos de diámetro (PM2.5), que causan enfermedades cardiovasculares, respiratorias y cánceres (25).

## Tipo de contaminantes

Los contaminantes en el aire exterior que son emitidos directamente a la atmósfera por una fuente de emisión ya sea natural (p. Ej., Erupciones volcánicas) o antropogénica (p. Ej., Quema de biomasa, combustión de combustibles fósiles o partículas relacionadas con el tráfico), se denominan contaminantes primarios, entre los que se encuentra el dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>), los óxidos de nitrógeno (NO<sub>x</sub>), el monóxido de carbono (CO) y los compuestos orgánicos volátiles (COVs).

Los contaminantes secundarios son el resultado de reacciones en la atmósfera a partir de contaminantes primarios y otras especies químicas presentes en el aire, como el ozono troposférico (O<sub>3</sub>), el ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>) (26), (24).

El material particulado en el aire es una mezcla de material líquido y sólido de diferentes tamaños y características químicas, que incluye polvo, suciedad, hollín, humo, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), metales pesados y gotas de líquido emitidas al aire. Los tamaños de las partículas inhalables se limitan a aquellos dentro de diámetros aerodinámicos de 10 µm o menos (PM10). PM10 consta de dos fracciones de tamaño, fino y grueso, que tienen diferentes características fisiológicas y diferentes fuentes de emisión. Las partículas generadas mecánicamente por la agricultura, la minería, el tráfico rodado y fuentes relacionadas son generalmente mayores de 2.5 µm, que generalmente se denominan partículas de masa gruesa (PM2.5-10). Por el contrario, las partículas resultantes de los procesos de combustión son generalmente inferiores a 2,5 µm, que se definen como partículas finas (PM2.5) (27).

Los factores que afectan la calidad del aire son las condiciones meteorológicas, la topografía y las concentraciones de uno o más contaminantes en niveles que puedan dañar el ambiente y la salud humana. Se denominan contaminantes criterio a los principales contaminantes que afectan a la salud humana (26).

CONTAMINANTE	NOM VIGENTE	ESPECIFICACIONES	ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN
--------------	-------------	------------------	----------------------

Ozono (O <sub>3</sub> )	NOM-020-SSA1-2014	0.095 ppm, promedio horario  0.070 ppm, máximo anual del promedio móvil de 8 horas	19 de agosto del 2014
Monóxido de carbono (CO)	NOM-021-SSA1-1993	11.0 ppm, máximo anual como promedio móvil de 8 horas	23 de diciembre de 1994
Dióxido de azufre (SO <sub>2</sub> )	20 de agosto de 2019	20 de agosto de 2019	0.075 ppm, promedio aritmético de 3 años consecutivos de los percentiles 99 anuales como promedio horario 0.040 ppm, máximo promedio de 24 horas
Dióxido de nitrógeno (NO <sub>2</sub> )	NOM-023-SSA1-1993	23 de diciembre de 1994	0.210 ppm, promedio horario
Partículas menores a 10 micrómetros (PM <sub>10</sub> )	NOM-025-SSA1-2014	20 de agosto de 2014	75 µg/m <sup>3</sup> , promedio 24 horas  40 µg/m <sup>3</sup> , promedio anual
Partículas menores a 2.5 micrómetros (PM <sub>2.5</sub> )	NOM-025-SSA1-2014	20 de agosto de 2014	45 µg/m <sup>3</sup> , promedio 24 horas  12 µg/m <sup>3</sup> , promedio anual
Plomo (Pb)	NOM-026-SSA1-1993	23 de diciembre de 1994	1.5 µg/m <sup>3</sup> , en un periodo de tres meses como promedio aritmético

(28)

## Interacción entre la contaminación del aire y el COVID-19

Los estudios epidemiológicos han demostrado asociaciones entre la exposición a la contaminación y el aumento de la morbilidad y la mortalidad.

La contaminación del aire puede afectar de forma aguda el estado de salud, generalmente manifestada por síntomas respiratorios o cardíacos, así como de forma crónica, afectando potencialmente a todos los órganos del cuerpo. Las partículas finas y ultrafinas pueden provocar daño tisular accediendo a los órganos, o indirectamente a través de procesos inflamatorios sistémicos. Es más probable que cause más afectación en las personas con mayor exposición y susceptibilidad.

La exposición a la contaminación también se relacionó con la alta mortalidad del virus SARS-CoV-1. En un estudio realizado en China, se analizó el índice de

contaminación del aire (ICA) y mostró que en las regiones donde este índice era alto, había el doble de posibilidades de muerte por SARS-CoV-1 que en las áreas con un índice ICA bajo. De manera similar, en áreas con un índice ICA moderado, hubo un 84% de probabilidad de mayor riesgo de muerte por SARS. Los autores concluyen que la exposición duradera a PM aumentaría la tasa de mortalidad del virus (30).

Los virus respiratorios pueden invadir las células ya comprometidas si los sujetos están expuestos a la PM durante un tiempo prolongado. Se ha demostrado dos mecanismos principales por los cuales la exposición a estos agentes contaminantes puede afectar la susceptibilidad y la respuesta inmune del sujeto a las infecciones virales del tracto respiratorio. Uno es el estrés oxidativo; la exposición a PM induce la producción de radicales libres que inducen daño celular. Y el otro mecanismo, es la inflamación; PM induce la activación de la respuesta inmune y así la célula entra en un estado inflamatorio (31). Bengalli y colaboradores analizaron el efecto de diferentes partículas de escape diesel (DEP) en células vasculares y pulmonares in vitro. El DEP es rico en muchos óxidos metálicos tóxicos para los humanos. El análisis destaca el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), un marcador de estrés oxidativo además mostró un aumento significativo de IL8 en las células pulmonares, una interleucina utilizada como indicador de la respuesta proinflamatoria tras la exposición a contaminantes (32).

Otro mecanismo por considerar es la capacidad de los contaminantes de tener efectos sobre la inmunidad al modular la respuesta antiviral de los sujetos expuestos. Algunos estudios han demostrado que la exposición a la contaminación puede reducir la capacidad de fagocitosis de los macrófagos, que por lo tanto no podrán inactivar adecuadamente los virus (33).

El proyecto de investigación coordinado TOSCA (Toxicidad de la materia particulada y marcadores moleculares de riesgo), analizó ampliamente el impacto de la PM urbana de Milán en la salud humana. Para esto, se recolectaron muestras de PM10 y PM2.5 y se administraron a ratones con el fin de analizar el daño por exposición a estas partículas en el pulmón. El análisis microbiológico reveló la presencia de patógenos adsorbidos a las partículas y en las células alveolares, las PM activaron fuertes respuestas inflamatorias; se encontraron niveles elevados de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ) e IL6 (34). Cabe destacar que la IL6 es responsable de la tormenta inflamatoria que ocurre en los casos más graves de pacientes con COVID-19.

Se han propuesto varios mecanismos que explican la asociación de la exposición crónica al aire contaminado con una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2. Por ejemplo, la contaminación del aire puede ocasionar un incremento en la expresión de ACE2 en las vías aéreas, lo que facilita la entrada del virus a las células del huésped y se asocia con una mayor severidad de la enfermedad, algo que se ha observado en pacientes expuestos al tabaco. (35) La exposición a largo plazo a

contaminantes del aire, principalmente el PM2.5 se asocia con mayores probabilidades de hospitalización en pacientes con COVID-19 con asma preexistente o EPOC. Estos resultados concuerdan con los informes de que la exposición a PM2.5 puede exacerbar el asma y la EPOC, al causar inflamación de las vías respiratorias a través de la liberación de citocinas proinflamatorias y radicales libres de macrófagos alveolares activados. El PM2.5 puede alterar el aclaramiento mucociliar de patógenos y la respuesta de las células asesinas naturales (NK) y aumentar la susceptibilidad a la gravedad de COVID-19. (36) La exposición a la contaminación puede desregular la respuesta inmune humana y hacer que las personas sean susceptibles a infecciones por medio del exceso de estrés oxidativo. (37) Por otra parte, se ha demostrado que los macrófagos alveolares de personas que viven en ciudades altamente contaminadas tienen una capacidad inmune innata reducida que es proporcional a la cantidad de PM de fagocitada. (38)

## **Centro del estudio**

La zona metropolitana del Valle de México es el área metropolitana formada por la Ciudad de México y por 60 municipios conurbados. Según los resultados del censo elaborado por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en el 2020, esta zona contaba con una población de alrededor de 22 millones de habitantes, aproximadamente 1 de cada 5 mexicanos (tan solo en Ciudad de México, son 9 209 944 habitantes). (39) La Ciudad de México es además una de las ciudades más contaminadas de América del Norte; la calidad del aire no se encuentra dentro de los niveles aceptables. (26)

El instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), fue reconvertido para la atención de pacientes con COVID-19, en estado crítico, la mayoría requiriendo de ventilación mecánica y atención de cuidados intensivos. (40)

El IMECA se utiliza para informar a la población el grado de contaminación y el nivel de riesgo que existe para la salud de la población, así como las recomendaciones o acciones que pueden realizar para su protección.

En términos operativos, actualmente el SIMAT en su conjunto está conformado por cuatro subsistemas: la Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA), la Red Manual de Monitoreo Atmosférico (REDMA), la Red de Meteorología y Radiación Solar (REDMET) y la Red de Depósito Atmosférico (REDDA); un Laboratorio de Análisis Ambiental (LAA) y un Centro de Información de la Calidad del Aire (CICA).(28)



## ANTECEDENTES

Las primeras series de casos grandes de pacientes hospitalizados con COVID-19 encontraron que la proporción de pacientes con asma era menor que la de la población local (41),(42),(43). Por ejemplo, una serie de casos retrospectiva de 1591 pacientes hospitalizados con COVID -19 en la región de Lombardía en Italia no mencionó pacientes con asma (44). Un estudio de cohorte del Reino Unido demostró que los adultos con asma tenían un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave, lo cual fue impulsado por el mayor riesgo en pacientes con asma no alérgica. Por el contrario, el riesgo de COVID-19 grave no fue significativamente elevado en pacientes con asma alérgica (45). En la cohorte ISARIC CCP del Reino Unido de ingresos hospitalarios por COVID-19 la proporción de personas con asma ingresadas en el hospital con COVID-19 (8,6% <16 años, 20,9% 16-49 años y 12,2% ≥ 50 años) fue considerablemente más alta que la prevalencia nacional de asma, que es de alrededor del 7% para cada grupo de edad (22).

Las grandes ciudades se han visto afectadas por una grave contaminación del aire en las últimas décadas debido a la rápida expansión industrial y al aumento del número de automóviles en las carreteras. Por ejemplo, en Beijing, China se estudió el Impacto de la exposición ambiental a partículas finas (PM2.5) sobre el riesgo de enfermedades similares a la influenza; para esto, se recuperaron los recuentos diarios de PM2.5, factores meteorológicos y enfermedades similares a la influenza durante el 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2014 y se encontró una fuerte relación positiva entre PM2.5 y el riesgo de enfermedades similares a la influenza en la temporada de influenza (octubre-abril) (valor de  $p < 0.001$ ). Además, PM2.5 estuvo fuertemente asociado con el riesgo de enfermedades similares a la influenza en todos los grupos de edad (valor de  $p < 0.001$ ) en la temporada de influenza, pero el efecto fue más pronunciado entre los adultos (25 a 59 años) (27).

En los Países Bajos se evaluó la asociación entre diferentes fracciones de tamaño de PM (PM2.5, PM10 y PM2.5-10) y la mortalidad diaria. Tanto las PM10 como las PM2.5 se asociaron significativamente con la mortalidad por todas las causas y por causas específicas (cardiovasculares y respiratorias), mientras que no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas para las PM2.5-10 (46).

La exposición prolongada a grandes cantidades de PM es una amenaza significativa para las personas, especialmente las personas de edad avanzadas y mayor aún con problemas respiratorios y cardiovasculares.

Diversos factores influyen en la virulencia y transmisibilidad del SARS-CoV-2, incluyendo características genéticas y comorbilidades del paciente, así como factores sociales, económicos y ambientales. Hay evidencia de que las personas

expuestas a altos índices de contaminación ambiental ya sea de forma crónica o aguda, son más susceptibles a la infección por el actual virus pandémico del SARS-CoV-2 y experimentan síntomas más intensos. Pansini y Fornacca investigaron la expansión geográfica de la infección y la correlacionaron con los índices anuales de calidad del aire observados desde el satélite Sentinel-5 en órbita alrededor de China, Italia y los EE. UU, utilizando medias anuales analizaron diferentes contaminantes (PM10, PM2.5, dióxido de azufre, monóxido de carbono, dióxido de nitrógeno y ozono). Los autores encontraron correlaciones positivas significativas entre las infecciones por COVID-19 y las variables de calidad del aire en cada país y concluyeron que una mayor mortalidad también se correlacionó con la mala calidad del aire (47).

Respecto a Italia, Fattorini, Conticini y colaboradores llegaron a las mismas conclusiones. La distribución de contaminantes atmosféricos (PM2.5, PM10, dióxido de nitrógeno y ozono) en las regiones italianas durante los últimos cuatro años supera los límites reglamentarios; en el norte de Italia, particularmente afectado por los contagios de COVID-19, la población ha estado constantemente expuesta a un alto nivel crónico de contaminación del aire (48), (49).

En Inglaterra, se analizó las asociaciones entre el número acumulado de casos de COVID-19 y las muertes con las concentraciones de tres contaminantes atmosféricos importantes (PM2.5, PM10 y ozono) registrados entre 2018 y 2019 cuando no se informaron casos de COVID-19. Se encontró evidencia estadísticamente significativa de que un aumento en el promedio a largo plazo de PM2.5 está asociado con el mayor aumento en la infectividad de COVID-19 (50).

Un pequeño estudio se llevó a cabo en California el estado más densamente poblado y uno de los más afectados por COVID-19 de los Estados Unidos. Se encontró que los contaminantes ambientales PM 10, PM 2.5, SO<sub>2</sub>, CO y NO<sub>2</sub> están significativamente correlacionados con los casos y muertes de COVID-19 en California (51).

Wu et al., estimaron para los Estados Unidos una relación entre la exposición a largo plazo a PM2.5 y las tasas de mortalidad a COVID-19. Según este análisis, un aumento de 1 ug / m<sup>3</sup> en la exposición a largo plazo a PM2.5 se asocia con un aumento del 15% en la tasa de mortalidad por COVID-19. Los resultados de este estudio sugieren que la exposición a largo plazo a la contaminación del aire aumenta la vulnerabilidad a la aparición de resultados de COVID-19 más graves (52).

Estos estudios epidemiológicos sugieren una correlación entre la contaminación atmosférica y el COVID-19 que podría implicar causalidad.

## JUSTIFICACIÓN

La exposición a muchos factores ambientales como la contaminación del aire puede desencadenar o agravar enfermedades respiratorias que representan la primera causa de morbilidad en México. Por ejemplo, el asma, una enfermedad asociada con el proceso de remodelación tisular y la inflamación persistente que puede debilitar el sistema inmunológico del paciente lo que puede inducir una mayor susceptibilidad a una infección. En México, se estima que la prevalencia de este padecimiento va del 5% al 12%. Además, algunos estudios sugieren que existe una asociación directa entre la exposición a la contaminación ambiental y una mayor susceptibilidad a infecciones y enfermedades causadas por virus y bacterias, lo que puede influir en la progresión del brote de COVID-19. Por lo tanto, es fundamental investigar cómo la calidad del aire influye en la vulnerabilidad de las personas ante un episodio de pandemia y con antecedente de una enfermedad respiratoria como el asma.

En ciudades con altos índices de contaminación como la CDMX, es importante describir si existe una relación entre factores ambientales como la contaminación, el antecedente de asma y el desarrollo de la enfermedad ocasionada por SARS-CoV-2. Además, se deben investigar el comportamiento de los criterios de la calidad del aire antes y durante la pandemia para tomar medidas en el mediano plazo que minimicen el efecto de la exposición a la contaminación, ya que se trata de un factor modificable y en el caso del asma, lograr un adecuado control de la enfermedad para disminuir el impacto en el estado de salud de las personas.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Describir las variaciones en los contaminantes de la calidad del aire y su relación con el antecedente de asma y el desarrollo de la enfermedad COVID-19 en una población adulta de la zona metropolitana del valle de México (ZMVM), hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

### **Objetivos específicos**

- Determinar la prevalencia de asma en los pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante el periodo de marzo de 2020 a junio de 2021.
- Conocer los niveles de contaminación de la zona metropolitana del valle de México por zonas, durante el periodo de estudio (De marzo 2020 a junio 2021) y durante los 10 años previos (de 2010 a 2019), así como las zonas de procedencia de los pacientes con asma.
- Investigar si existe una asociación entre los contaminantes con la incidencia de COVID-19 y asma en pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo ya especificado.

## **HIPÓTESIS**

Los factores ambientales como la contaminación del aire tienen un efecto negativo en el paciente con asma y el transcurso de la enfermedad COVID-19.

## METODOLOGÍA

### **Lugar del estudio**

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo llevado a cabo en el departamento de Inmunogenética y Alergia del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Ismael Cosío Villegas", el cual se encuentra en la Ciudad de México, alcaldía de Tlalpán.

### **Descripción de la población de estudio**

Pacientes adultos con diagnóstico confirmado de COVID-19, residentes de la zona metropolitana del valle de México, hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Ismael Cosío Villegas" durante el período de marzo de 2020 a junio de 2021.

### **Procedimiento del estudio**

- **Obtención de datos de la población de adultos que presentaron COVID-19:**

Se revisó la base de datos proporcionada por el departamento de bioestadística de los pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Ismael Cosío Villegas" durante el periodo comprendido entre marzo de 2020 a junio de 2021 con diagnóstico de COVID-19. Esta base de datos comprende el nombre del paciente, el número del expediente, la fecha de ingreso y egreso, el servicio de estancia (hospitalización y unidad de terapia intensiva), además de los primeros cuatro diagnósticos de egreso.

Se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de asma referidos en la base de datos proporcionada por el departamento de bioestadística y se realizó la revisión de los expedientes electrónicos de la plataforma Inernet y de los Drive del pabellón de hospitalización de cada paciente. Además, se revisó el expediente físico proporcionado por el servicio de archivo.

Se tomó una muestra aleatorizada de pacientes sin diagnóstico de asma e igualmente se realizó la revisión de los expedientes electrónicos y físicos.

- **Obtención de los datos de los contaminantes criterio referentes a la calidad del aire:**

El Sistema de Monitoreo Atmosférico (SIMAT) es el responsable de la medición permanente de los principales contaminantes del aire de la zona metropolitana del valle de México. El SIMAT cuenta con más de 40 sitios de monitoreo distribuidos en el área metropolitana, comprendiendo todas las demarcaciones de la Ciudad de México y algunas de la zona conurbada con el Estado de México. Existen datos de medición para ozono (O<sub>3</sub>), el monóxido de carbono (CO), el dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>), los óxidos de nitrógeno (NO<sub>x</sub>), el material particulado (PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub>).

Para propósitos de este estudio de investigación, se consultó en la página de internet <http://www.aire.cdmx.gob.mx> el Índice Metropolitano de la Calidad del Aire (IMECA), el cual reporta de forma horaria durante los 365 días del año los contaminantes criterio divididos en cinco zonas: noroeste, noreste, centro, suroeste y sureste; estas reúnen las estaciones automáticas de monitoreo de la calidad del aire en la Ciudad de México y la zona conurbada.

Se analizaron los datos de los contaminantes horarios de IMECA de cada una de las cinco estaciones durante un período de 10 años, del año 2010 al 2019 y durante el período de estudio: 2020 a 2021.

## **Criterios de inclusión y exclusión**

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con edad mayor a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2.
- Pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Ismael Cosío Villegas" durante el período de marzo de 2020 a junio de 2021.
- Pacientes con antecedente de asma mencionado en uno de los cuatro diagnósticos de egreso hospitalario.
- Pacientes con domicilio en la zona metropolitana del valle de México.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con edad menor a 18 años.
- Pacientes sin diagnóstico de infección por SARS-CoV-2.
- Pacientes con domicilio fuera de la zona metropolitana del valle de México

## **Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información**

Se emplearon los programas IBM SPSS statistics versión 28 y GraphPad Prism versión 9.2.0 para el registro de variables y para el análisis estadístico.

Se registraron las variables agrupadas de la siguiente manera: sociodemográficos (edad, género, domicilio, ocupación, diagnósticos, toxicomanías), comorbilidades, con énfasis en asma (control, tratamiento previo), síntomas previos a la hospitalización, evolución durante la hospitalización (días de estancia hospitalaria, complicaciones), estudios de laboratorio (marcadores inflamatorios, gasometría al ingreso y tomografía de tórax).

Al mismo tiempo, se registraron las variables de los contaminantes criterio del aire durante el período del año 2010 al 2019 de forma horaria y del período de marzo de 2020 a junio de 2021 de forma horaria. Finalmente se consideraron solo los contaminantes ozono (O<sub>3</sub>) y material particulado (PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub>) debido a que fueron los que sobrepasaron los límites permitidos por la norma oficial mexicana y de acuerdo con estudios previos han tenido mayor impacto negativo en el estado de salud de las personas. Cabe resaltar que el análisis estadístico de los contaminantes se realizó con el promedio de las medias, máximos, mínimos por cada año y no con cada uno de los datos horarios.

Se realizó el análisis descriptivo del comportamiento de las diferentes variables de los pacientes con asma y sin asma. Para conocer su distribución, se les aplicó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk o Kolmogorov Smirnov; en el caso de las variables cuantitativas con distribución normal, se reportó la media y la desviación estándar y en el caso de las variables cuantitativas sin distribución normal, se reportó la mediana y el rango intercuartil (IQR). En cuanto a las variables cualitativas, se realizó un análisis de proporciones, reportando el Odds Ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) del 95%.

Para la comparación entre grupos se utilizaron los métodos estadísticos T de student, U de Mann-Whitney, Exacta de Fisher y Chi cuadrado de acuerdo con las características de las variables.

Para explorar la asociación entre la exposición a contaminantes y la evolución durante la hospitalización por COVID-19 en la población de estudio se aplicó un modelo de regresión logística.

Se consideraron diferencias estadísticamente significativas con un valor de  $p < 0.05$ .

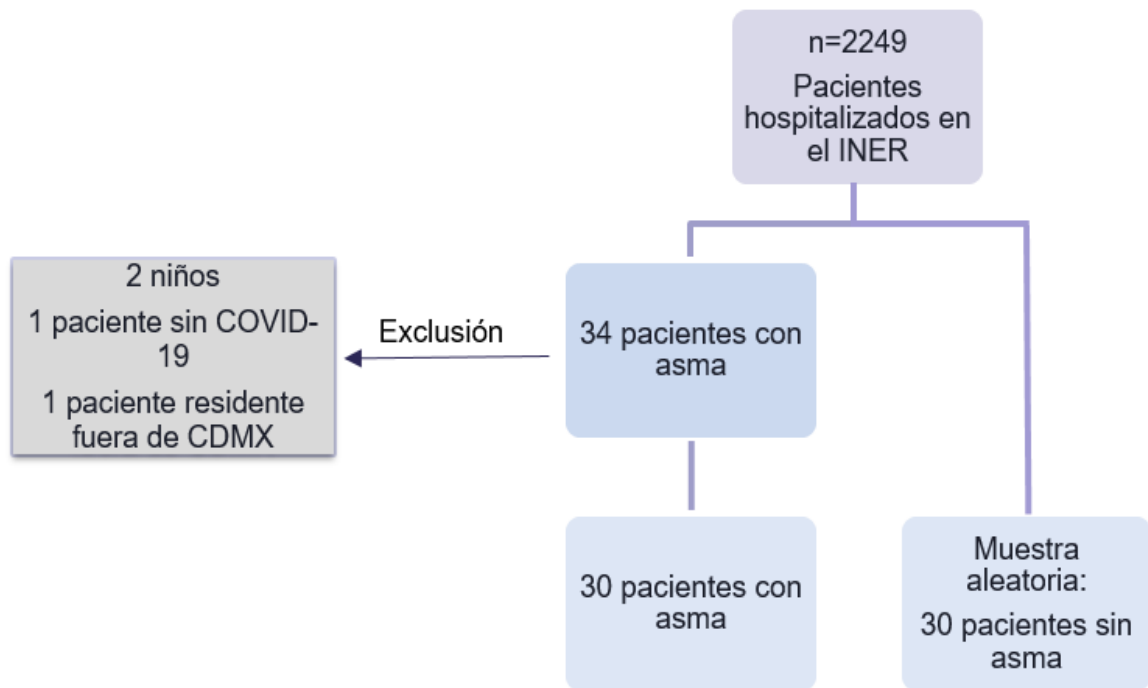


## RESULTADOS

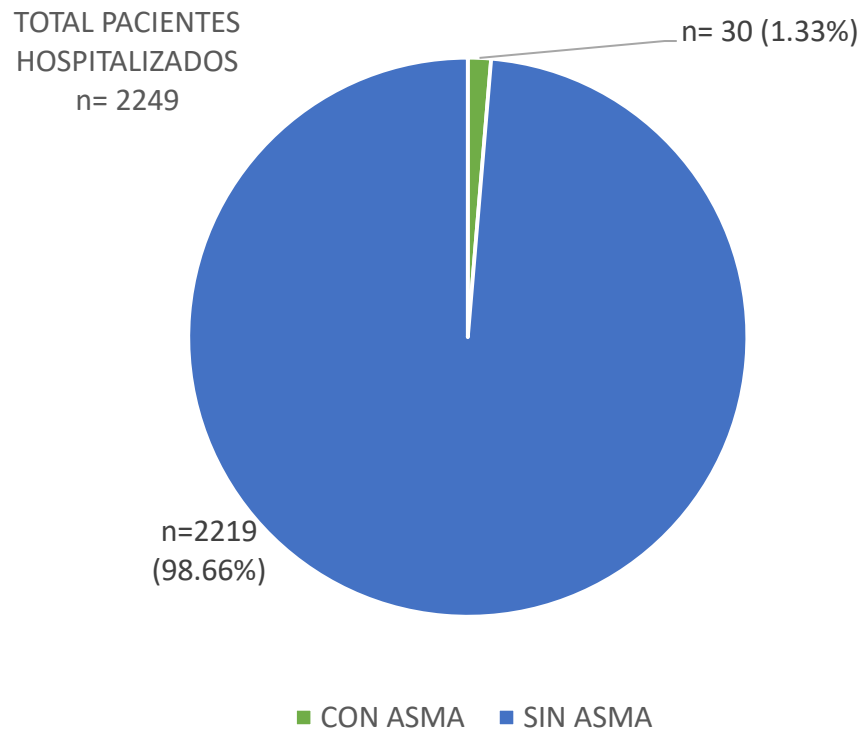
### 1. Descripción de la población de estudio:

Durante el período de estudio: marzo de 2020 a junio de 2021, se hospitalizaron en Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) “Ismael Cossío Villegas” 2249 pacientes, de los cuales 34 pacientes tenían el diagnóstico de asma entre el registro de los cuatro diagnósticos principales al egreso hospitalario. Se excluyeron en total cuatro pacientes: dos pacientes con edad menor a 18 años, un paciente sin diagnóstico de COVID-19 y un paciente con domicilio fuera de la Ciudad de México (CDMX). Por lo tanto, se estudió una población de 30 pacientes con asma y se tomó una muestra poblacional de 30 pacientes sin antecedentes de asma para realizar el análisis descriptivo. **Figura 1.**

El número de pacientes con diagnóstico de asma hospitalizados durante el periodo de estudio corresponde al 1.33% del total de la población hospitalizada (2249). **Figura 2.**



**Figura 1.** Diagrama de población.



**Figura 2.** Proporción de pacientes con asma.

## 2. Características sociodemográficas:

La edad media de los pacientes con asma fue de 51.7 años, desviación estándar (SD) de  $\pm 17.9$  y de los pacientes sin asma de 53.4 años, SD de  $\pm 13.4$ ; con un valor de p estadísticamente significativo para estos dos grupos de estudio.

El sexo masculino predominó entre ambos grupos de pacientes, con asma y sin asma, 20 pacientes (66.7%) y 17 pacientes (56.7%) respectivamente; sin embargo, sin una diferencia significativa entre ellos.

El total de los pacientes analizados tenían domicilio registrado de forma dispersa en toda la zona metropolitana del valle de México (ZMVM), para facilitar su análisis, se agruparon en las cinco zonas de monitoreo del índice metropolitano de la calidad del aire (IMECA). Hubo un ligero predominio de los pacientes que vivían en las

zonas sur (suroeste y sureste) en ambos grupos, sin una diferencia estadísticamente significativa.

La ocupación de los pacientes fue también diversa, categorizados en empleados de oficina, comerciantes, hogar, personal de salud, jubilados, personal de intendencia y estudiantes. Se puede observar un ligero predominio de personas comerciantes 11 (36.6%) y de personas dedicadas al hogar 12 (40%) en el grupo de pacientes sin asma, sin embargo, sin una diferencia estadísticamente significativa.

La mayoría de los pacientes eran no fumadores en ambos grupos de pacientes, 18 (60%) con asma y 19 (63.3%) sin asma, sin una *p* significativa.

En cuanto al estado de vacunación contra influenza solo diez pacientes (33.3%) con

Variable	Pacientes con asma n=30	Pacientes sin asma n=30	Valor de p
	No. (%)	No. (%)	
<b>Edad (media, SD)</b>	51,7 (±17.9)	53,4 (±13.4)	<b>0.039</b>
<b>Sexo</b>			
Masculino	20 (66.7%)	17 (56.7%)	0.59
Femenino	10 (33.3%)	13 (43.3%)	
<b>Zona de domicilio</b>			
Noroeste	1 (3.3%)	2 (6.6%)	1
Noreste	5 (16.6%)	7 (23,3%)	0,74
Centro	6 (20%)	5 (16,6%)	1
Suroeste	9 (30%)	8 (26,6%)	1
Sureste	9 (30%)	8 (26,6%)	1
<b>Ocupación</b>			
Empleado de oficina	7 (23.3%)	3 (10%)	0,29
Comerciante	5 (16.6%)	11 (36,6%)	0,14
Hogar	5 (16.6%)	12 (40%)	0,08
Personal de salud	4 (13.3%)	1 (3,3%)	0,35
Jubilado	4 (13.3%)	2 (6,7%)	0,67
Personal de intendencia	3 (10%)	1 (3,3%)	0,60
Estudiante	2 (6.6%)	0	0,49
<b>Tabaquismo</b>			
Nunca	18 (60%)	19 (63,3%)	1
Actual	4 (13.3%)	6 (20%)	0,73
Previo	8 (6.6%)	5 (16,6%)	0,53
<b>Vacunación</b>			
Vs Influenza	10 (33.3%)	4 (13.3%)	0,12
Vs COVID-19	2 (6.6%)	1 (3.3%)	1

asma y cuatro pacientes (13.3%) sin asma tenían la última dosis actualizada. Solo dos pacientes (6.2%) con asma y un paciente (3.3%) sin asma recibieron la primera dosis contra SARS-CoV-2. **Tabla 1.**

**Tabla 1.** Características sociodemográficas.

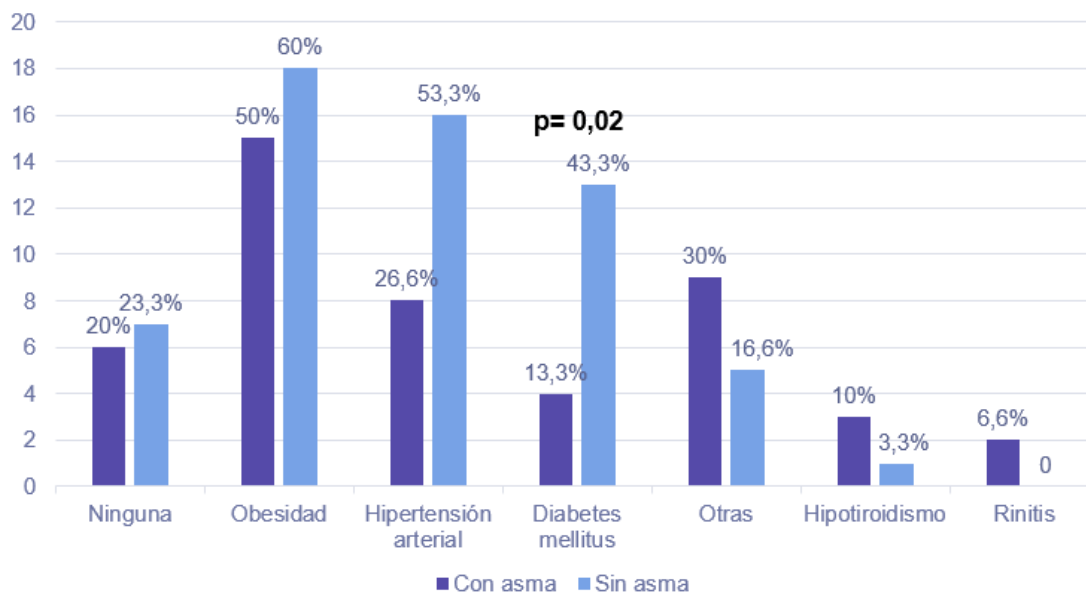
### **3. Comorbilidades de pacientes hospitalizados con COVID-19:**

Se evaluaron las comorbilidades de los dos grupos de pacientes, encontrando que seis pacientes (20%) con asma no tenían otra comorbilidad; de los pacientes sin asma, siete pacientes (23.3%) eran previamente sanos. Las principales comorbilidades registradas en pacientes hospitalizados con COVID-19, fueron la obesidad presentándose en un 50% en pacientes con asma y en un 60% en pacientes sin asma; hipertensión arterial en un 26.6% de los pacientes con asma y 53.3% en los pacientes sin asma y, por último, diabetes mellitus en cuatro pacientes (13.3%) con asma y trece pacientes (43.3%) sin asma, con una diferencia estadísticamente significativa entre estos dos grupos para esta variable. Otras comorbilidades encontradas con menor proporción fueron: hipotiroidismo, rinitis (2 pacientes con asma) y se agruparon en otras, las comorbilidades que representaban

menos del 3.3% como enfermedad cardiovascular, hiperplasia prostática benigna, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA). **Tabla 2, Figura 3.**

Variable	Pacientes con asma n=30 No. (%)	Pacientes sin asma n=30 No. (%)	Valor de p
Ninguna	6 (20%)	7 (23.3%)	1
Obesidad (IMC>30)	15 (50%)	18 (60%)	0.60
Hipertensión arterial	8 (26.6%)	16 (53.3%)	0.06
Diabetes mellitus	4 (13.3%)	13 (43.3%)	<b>0.02</b>
Hipotiroidismo	3 (10%)	1 (3.3%)	0.61
Rinitis	2 (6.6%)	0	0.49
Otras	9 (30%)	5 (16.6%)	0.36

**Tabla 2.** Comorbilidades.



**Figura 3.** Comorbilidades de pacientes hospitalizados con COVID-19.

#### 4. Manifestaciones clínicas iniciales de los pacientes hospitalizados con COVID-19:

Entre los síntomas respiratorios referidos al ingreso hospitalario de los pacientes con diagnóstico de COVID-19, predomina la disnea en el 100% de los pacientes con antecedentes de asma y en el 96.6% de los pacientes sin asma; en concordancia con la disnea, el 100% de los pacientes con asma y el 86.6% de los pacientes sin asma, presentaron saturación de oxígeno menor al 90% a la llegada a urgencias. La tos fue uno de los síntomas respiratorios predominantes referidos en un 63.3% de los pacientes con asma y en un 73.3% de los pacientes sin asma. Las sibilancias solo fueron referidas en un paciente con asma. La anosmia solo se reportó en el 3.3% de ambos grupos. Ninguno de los síntomas respiratorios tuvo una diferencia significativa al correlacionar los dos grupos de pacientes.

Con respecto a los síntomas generales, la fiebre se presentó en ambos grupos de forma predominante, en un 60% de los pacientes con asma y en un 86.6% de los pacientes sin asma. El malestar general fue referido mayormente (30%) en los pacientes sin antecedentes de asma con respecto a los pacientes con asma (3.3%) estableciéndose una diferencia significativa (*p* de 0.01). Otra variable con diferencia estadísticamente significativa fue la artralgia, referida en un 36.6% de los pacientes sin asma y en un 10% de los pacientes con asma.

Los síntomas gastrointestinales como las náuseas, el dolor abdominal y la diarrea fueron poco referidos como síntomas previos en ambos grupos de pacientes con COVID-19. **Tabla 3.**

Variable	Pacientes con asma n=30 No. (%)	Pacientes sin asma n=30 No. (%)	Valor de p
<b>Síntomas respiratorios</b>			
Tos	19 (63.3%)	22 (73.3%)	0.57
Disnea	30 (100%)	29 (96.6%)	1
Faringodinia	7 (23.3%)	10 (33.3%)	0.56
Rinorrea	3 (10%)	0	0.23
Sibilancias	1 (3.3%)	0	1
Opresión torácica	2 (6.7%)	3 (10%)	1
Anosmia	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1
Saturación de Oxígeno <90%	30 (100%)	26 (86.6%)	0.11

<b>Síntomas generales</b>			
Fiebre	18 (60%)	25 (83.3%)	0.08
Cefalea	14 (46.7%)	12 (40%)	0.79
Malestar general	1 (3.3%)	9 (30%)	<b>0.01</b>
Mialgias	12 (40%)	14 (46.6%)	0.79
Artralgias	3 (10%)	11 (36.6%)	<b>0.030</b>
Astenia	3 (3.3%)	8 (26.6%)	0.18
<b>Síntomas gastrointestinales</b>			
Náuseas	3 (10%)	3 (10%)	1
Dolor abdominal	0	0	0.23
Diarrea	4 (13.3%)	1 (3.3%)	0.35

**Tabla 3.** Manifestaciones clínicas iniciales de los pacientes hospitalizados con COVID-19.

## 5. Control de los pacientes con asma:

El nivel de control de los pacientes con asma se basó en lo referido en los expedientes clínicos, encontrando que el 46.7% estaban controlados y el 53.3% estaban no controlados. No se encontró ningún paciente con asma parcialmente controlada. **Tabla 4, Figura 4.**

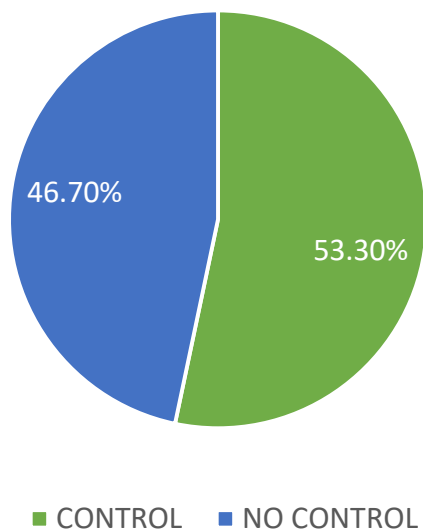
La mayoría (90%) de los pacientes con asma refirieron el uso de beta 2 agonista como tratamiento previo al ingreso hospitalario. Solo un paciente (3.3%) usaba esteroide inhalado (ICS) no combinado; 19 pacientes (63.3%) estaban siendo tratados con esteroide inhalado + LABA (ICS + LABA), cuatro pacientes (13.3%) usaban tiotropio, tres pacientes (10%) eran tratados con Ultra LABA, dos pacientes (6.7%) con el antagonista del receptor de leucotrienos (LTRA): montelukast y ninguno tenía corticoesteroide sistémico oral (OCS) como tratamiento de control del asma. 20 pacientes (66.7%) recibieron esteroide sistémico oral previo al ingreso hospitalario por el diagnóstico de COVID-19. **Tabla 4, Figura 5.**

El 83.3% (25 pacientes) de los pacientes con asma no tenían un registro de espirometría previa; un paciente tenía reportada una espirometría normal y cuatro pacientes tenían referida una espirometría previa con obstrucción sin embargo no se especifica el grado de obstrucción en las historias clínicas, ni se contaba con el reporte oficial. **Tabla 4, Figura 6.**

Cabe resaltar que la mayoría pacientes con asma eran de nuevo ingreso en el INER, por lo tanto, no tenían expediente clínico previo para consultar el nivel de control de la enfermedad ni la última espirometría realizada y en muchos de los pacientes no se especificaba la dosis de los medicamentos por lo cual no se analizó en cual paso de GINA se encontraban.

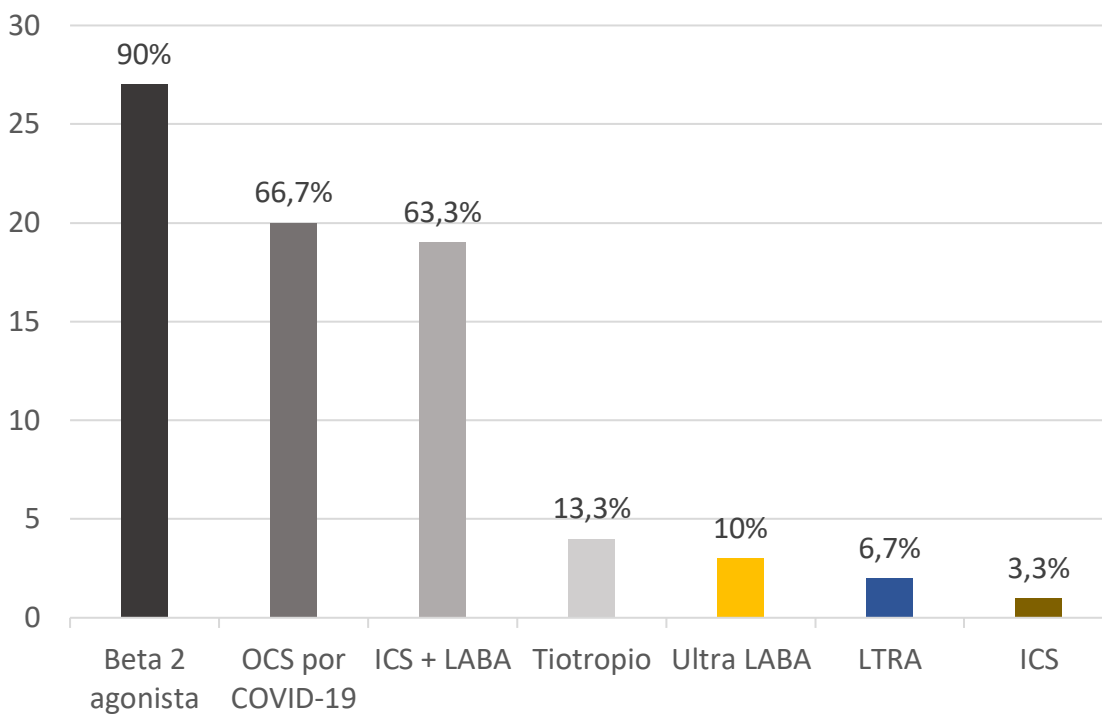
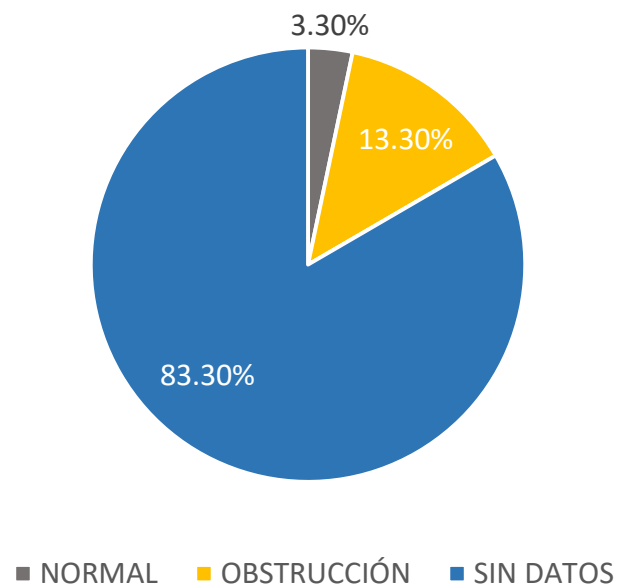
Variable	Pacientes con asma
	n=30 No. (%)
<b>Nivel de Control</b>	
Controlado	16 (53.3%)
No controlado	14 (46.7%)
Parcialmente controlado	0
<b>Tratamiento previo</b>	
Beta 2 agonista	27 (90%)
Esteroides inhalados solo	1 (3.3%)
Esteroides inhalados + LABA	19 (63.3%)
Ultra LABA	3 (10%)
Tiotropio	4 (13.3%)
Montelukast	2 (6.7%)
Esteroides sistémicos de control	0
Esteroides sistémicos por COVID-19	20 (66.7%)
<b>Espirometría</b>	
Normal	1 (3.3%)
Obstrucción	4 (13.3%)
Sin datos	25 (83.3%)

**Tabla 4.** Control y tratamiento previo de pacientes con asma.



**Figura 4.** Control de pacientes con asma.





**Figura 5.** Tratamiento de pacientes con asma.

**Figura 6.** Espirometría previa de pacientes asmáticos.

## **6. Estudios de laboratorio y de imagen en pacientes hospitalizados con COVID-19:**

En los resultados de laboratorio tomados al ingreso de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, podemos observar un comportamiento similar en ambos grupos de estudio; por ejemplo, en la biometría hemática tanto los pacientes con asma como los pacientes sin asma presentan linfopenia y un leve predominio de neutrófilos, manteniéndose las medianas de los leucocitos dentro del rango de referencia. Llama la atención la marcada eosinopenia en ambos grupos, sin embargo, los pacientes asmáticos tenían un conteo de eosinófilos ligeramente mayor comparado con los pacientes no asmáticos, lo cual no se evidencia en la mediana y en los rangos intercuartiles (IQR) pero genera una  $p$  de 0,03 estadísticamente significativa con un OR de 0.38 y 95% CI: 0.018-0.66 del 95%.

Las transaminasas aspartato y alanina aminotransferasa, además de la creatina quinasa, se reportaron dentro del rango de referencia al ingreso de ambos grupos de pacientes.

La mediana de la deshidrogenasa láctica en ambos grupos se encontraba elevada en ambos grupos de pacientes, sin una diferencia significativa entre estos.

La creatinina inicial de los pacientes hospitalizados se reporta en rangos normales, así como también la troponina. La procalcitonina inicial en todos los pacientes se reporta ligeramente elevada. En cuanto a los triglicéridos se encontraban ligeramente elevados al ingreso de los pacientes sin asma. Ninguno de estos resultados sin valor significativo entre los grupos de pacientes.

Los marcados de inflamación: la ferritina, el fibrinógeno, la proteína C reactiva y el dímero D se encontraron elevados en todos los pacientes, sin una diferencia estadísticamente significativa entre tener el antecedente de asma o no tenerlo.

El cociente entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), se encontraba menor a 300 en todos los pacientes de estudio, sin una *p* significativa entre ambos grupos.

Todas las tomografías (TAC) de tórax tomadas (100%) en pacientes sin asma y con asma, tenían imágenes compatibles con vidrio despulido. Además, en un 67.8% de las TAC de tórax de los pacientes con asma también tenían consolidaciones en comparación con un menor porcentaje (37.5%) de las TAC de tórax de los pacientes sin asma, con una diferencia significativa (*p*= 0.045, OR: 3.51, IC: 1.11-11.06). Otros hallazgos tomográficos en menor medida fueron bronquiectasias y patrón de empedrado. **Tabla 5.**

Variable	Pacientes con asma		Pacientes sin asma		Valores de referencia	Valor de p
		No.		No.		
Leucocitos, ×10 <sup>9</sup> /L Mediana (IQR)	10.8 (7.6-14.4)	30	10.2 (7.7-13.4)	30	4.5-11.0	0.50
<b>Conteo absoluto, ×10<sup>9</sup>/L</b>						
Neutrófilos Mediana (IQR)	8.9 (6.3-12.0)	30	8.4 (6.0-12.1)	30	1.8-7.7	0.28
Linfocitos Mediana (IQR)	0.7 (0.5-1.12)	30	0.7 (0.5-1.0)	30	1.0-4.8	0.38
Eosinófilos Mediana (IQR)	0 (0-0)	30	0 (0-0)	30	0.02-0.45	<b>0.03</b>
Aspartato aminotransferasa, U/L Mediana (IQR)	34 (22.2-48)	30	43 (29-77.5)	30	12-35	0.27
Alanina aminotransferasa, U/L Mediana (IQR)	36 (24.7-49)	30	48 (27.5-70.5)	30	7-36	0.36
Creatina quinasa, U/L Mediana (IQR)	79 (36-198.5)	30	83.5 (43.2-168.3)	30	30-223	0.12
Deshidrogenasa láctica, U/L Mediana (IQR)	367.5 (291-547.8)	30	456 (330-601)	30	128-249	0.39

Creatinina mg/dL Mediana (IQR)	0.81 (0.69-1.24)	30	0.83 (0.69-1.0)	30	0.8-1.3	0.42
Troponina pg/mL Mediana (IQR)	3.6 (1.45-13.2)	24	6.5 (2.8-19.7)	26	< 15.6	0.96
Triglicéridos mg/dL Mediana (IQR)	147.5 (109.3-227.5)	16	176,9 (119,7-264,3)	21	<150	0.35
Procalcitonina, ng/mL Mediana (IQR)	0.14 (0.06-0.28)	30	0.21 (0.08-0.59)	30	< 0.08	0.96
Dímero D, ug/mL Mediana (IQR)	<b>0.84</b> (0.40-2.21)	30	0.65 (0.46-1.59)	30	< 0.5	0.75
Fibrinógeno mg/mL Media (SD)	<b>668.4</b> (165.9)	27	706.9 (211.7)	30	238-498	0.13
Ferritina, ng/mL Mediana (IQR)	<b>948.5</b> (496-1369)	26	978 (376.5-1869)	26	4.6-204	0.43
Proteína C reactiva, mg/dL Media (SD)	<b>14.2</b> (9.37)	29	14.5 (12.46)	29	< 1	0.76
PaO2/FiO2 Media (SD)	<b>160</b> (73.8)	27	155.3 (61.64)	30	> 300	0.66
<b>TAC de tórax</b>	<b>No. (%)</b>	28	<b>No. (%)</b>	24		
Vidrio despulido	28 (100)		24 (100%)			ns
Empedrado	4 (14,2)		3 (12,5%)			1
Consolidación	19 (67,8)		9 (37,5%)			<b>0.049</b>
Bronquiectasia	3 (10,7)		1 (4,1%)			0.61

**Tabla 5.** Estudios de laboratorio y TAC de tórax.

## 7. Evolución clínica de los pacientes hospitalizados con COVID-19:

No hubo una diferencia significativa en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria entre los pacientes con o sin el antecedente de asma, predominando en los dos grupos la estancia menor a 10 días (33.3% y 30% respectivamente).

Tampoco hubo diferencia significativa en la mortalidad la cual se presentó en un 30% en los pacientes con asma y en un 26.6% en la muestra de pacientes sin asma. La mortalidad del universo de pacientes (n=2249) durante el periodo de estudio fue de 31.74%.

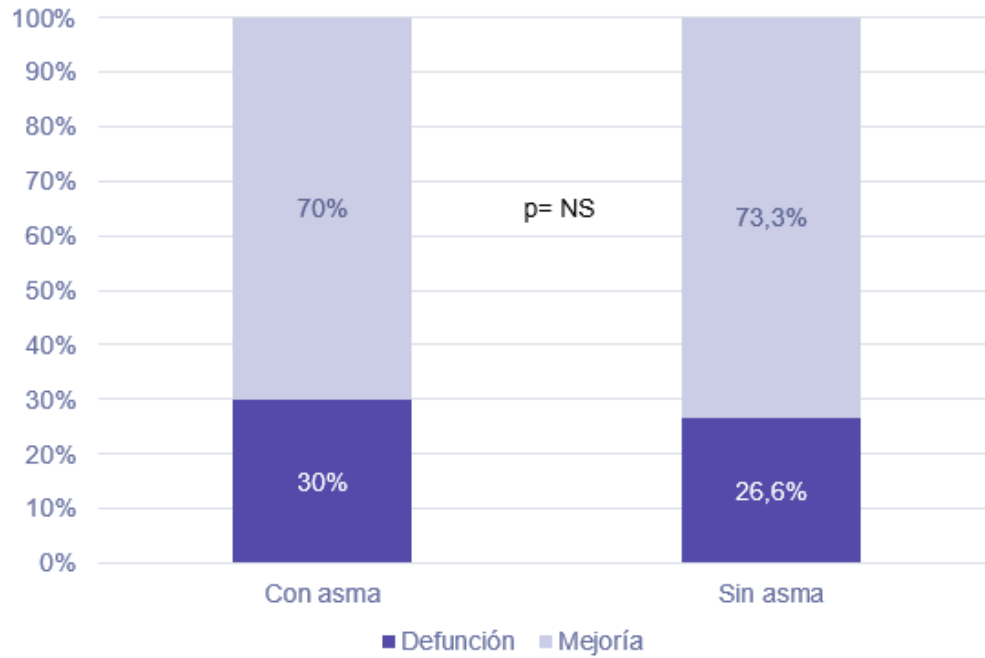
En cuanto al manejo de la vía aérea 19 pacientes (63.3%) con asma y 21 pacientes (70%) sin asma ameritaron intubación orotraqueal, proporción similar sin diferencia significativa. El resto de los pacientes en menor proporción, recibieron oxígeno suplementario a través de diferentes dispositivos como puntas nasales, cánula de alto flujo, mascarilla simple y mascarilla con reservorio.

Las complicaciones más frecuentes durante la evolución de los pacientes fueron choque séptico (53.3% en pacientes con asma y 43.5% en pacientes sin asma), seguido de falla multiorgánica (23.3% en pacientes con asma y 33.3% en pacientes sin asma) y falla renal aguda (23.3% en pacientes con asma y 30% en pacientes sin asma). En menor frecuencia se presentó hemorragia digestiva (6.6% en pacientes con asma y 10% en pacientes sin asma). Cuatro (13.3%) pacientes sin asma presentaron cetoacidosis diabética. Otras complicaciones incluyeron estado epiléptico, neumotórax y úlcera sacra en menor porcentaje. **Tabla 6, Figura 7, Figura 8.**

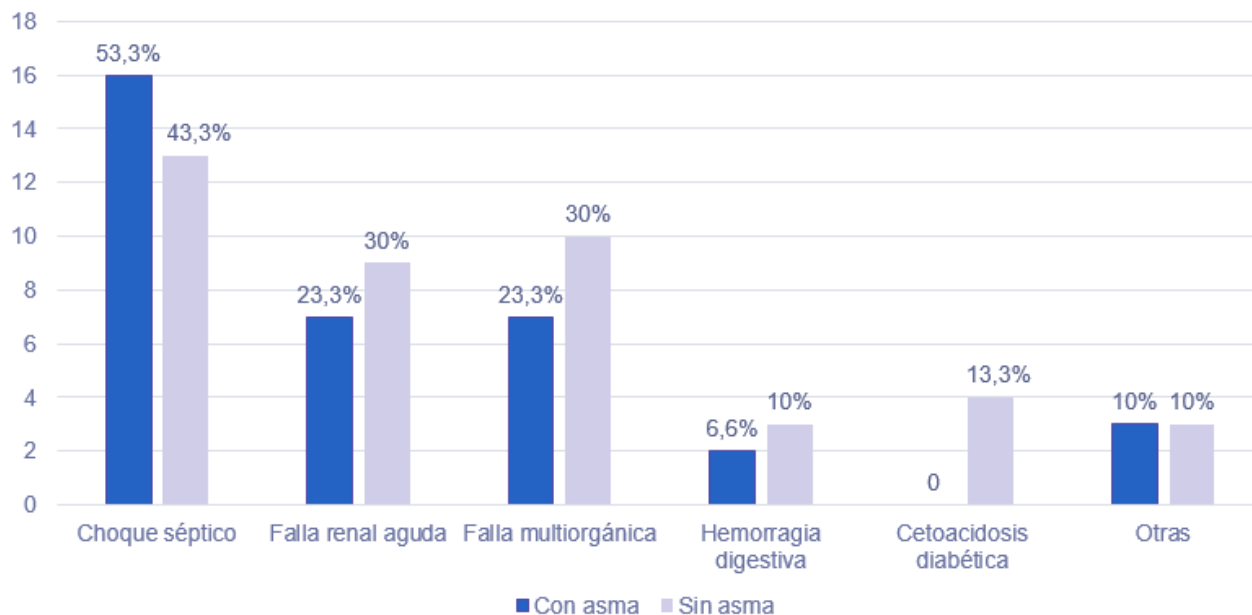
Variable	Pacientes con asma n=30 No. (%)	Pacientes sin asma n=30 No. (%)	Valor de p
<b>Estancia hospitalaria</b>			
< 10 días	10 (33.3%)	9 (30%)	1
10-20 días	9 (30%)	6 (20%)	0.55
21-40 días	6 (20%)	8 (26,6%)	0.76
>41 días	5 (16.6%)	7 (23,3%)	0.74
<b>Motivo de egreso</b>			
Mejoría	21 (70%)	22 (73,3%)	1
Defunción	9 (30%)	8 (26,6%)	
<b>Manejo de vía aérea</b>			
Intubación	19 (63.3%)	21 (70%)	0.78
Cánula de alto flujo	3 (10%)	5 (16.6)	0.70
Mascarilla simple	2 (6.7%)	0	0.49
Mascarilla con reservorio	0	2 (6.7%)	0.49
Puntas nasales	6 (20%)	2 (6.7%)	0.25
<b>Complicaciones</b>			
Falla renal aguda	7 (23.3%)	9 (30%)	0.77
Choque séptico	16 (53.3%)	13 (43.3)	0.60
Hemorragia digestiva	2 (6.6%)	3 (10%)	1
Falla multiorgánica	7 (23.3%)	10 (33,3%)	0.50
Cetoacidosis diabética	0	4 (13.3%)	11

Otras	3 (10%)	3 (10%)	1
-------	---------	---------	---

**Tabla 6.** Evolución clínica de pacientes hospitalizados con COVID-19.



**Figura 7.** Motivo de egreso.



**Figura 8.** Complicaciones.

## 8. Tratamiento intrahospitalario:

La gran mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con esteroide sistémico intrahospitalario: 93.3% de los pacientes con asma y 86.6% de los pacientes sin asma; también recibieron anticoagulante 100% y 96.6%, respectivamente.

De forma similar los pacientes ameritaron manejo con insulina (60% de los pacientes con asma y 63.3% de los pacientes sin asma) y con vasopresor (60% de los pacientes con asma y 53.3% de los pacientes sin asma), sin una *p* significativa.

Con respecto al uso de antibióticos, 9 pacientes (30%) con asma y 6 pacientes (20%) sin asma no recibieron ningún antibiótico. 11 pacientes (36.6%) con asma y 15 pacientes (50%) sin asma recibieron entre 1-3 antibióticos. 10 pacientes (33.3%) con asma y 9 pacientes (30%) sin asma recibieron entre 4-6 antibióticos y por último 10 pacientes (33.3%) con asma y 5 pacientes (16.6%) sin asma recibieron de forma adicional antimicótico; todos estos datos sin una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Los pacientes con antecedentes de asma fueron tratados con beta 2 agonista inhalado y con esteroide inhalado + LABA en un 76.6% y 70% respectivamente, en comparación con los pacientes sin asma (26.6% y 6.7%) con una *p* < 0.001 en ambos medicamentos inhalados. **Tabla 7.**

Variable	Pacientes con asma n=30 N° (%)	Pacientes sin asma n=30 N° (%)	Valor de p
<b>Esteroides sistémicos</b>	28 (93.3%)	26 (86.6)	0.67
<b>Anticoagulante</b>	30 (100%)	29 (96.6%)	1
<b>Vasopresor</b>	18 (60%)	16 (53.3%)	0.79
<b>Insulina</b>	18 (60%)	19 (63,3%)	1
<b>Beta 2 agonista</b>	23 (76.6%)	8 (26.6%)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Esteroides inhalados + LABA</b>	21 (70%)	2 (6.7%)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Montelukast</b>	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1
<b>Antibióticos</b>			
Ninguno	9 (30%)	6 (20%)	0.55
1-3 antibióticos	11 (36.6%)	15 (50%)	0.43
4-6 antibióticos	10 (33.3%)	9 (30%)	1
<b>Antimicótico</b>	10 (33.3%)	5 (16.6%)	0.23

**Tabla 7.** Tratamiento intrahospitalario.

## 9. Evaluación de niveles de contaminantes del aire (O3, PM10 y PM2.5) en un periodo de 10 años (2010-2019):

Analizamos el comportamiento de 3 contaminantes atmosféricos: ozono (O3), material particulado de 10 micras (PM10) y material particulado de 2.5 micras (PM2.5) de forma horaria durante el período comprendido entre el año 2010 al año 2019, en las cinco zonas determinadas por el IMECA: noroeste, noreste, centro, suroeste y sureste en la zona metropolitana del Valle de México (ZMVM). En el presente estudio se excluyeron los contaminantes: monóxido de Carbono (CO), dióxido de nitrógeno (NO2) y dióxido de azufre (SO2) porque estos han tendido a disminuir con el tiempo gracias a las medidas medioambientales tomadas y no sobrepasaron los límites permitidos por la norma mexicana en los últimos años.

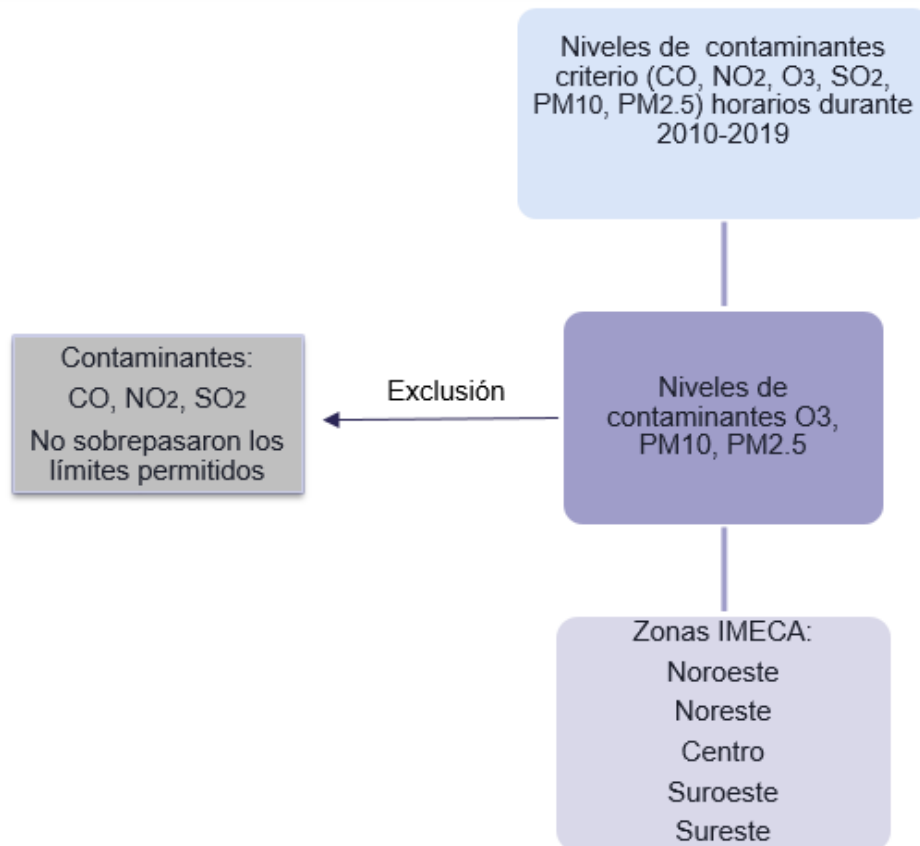
### Figura 9.

En la **tabla 8**, se presenta las medias y su desviación estándar (SD) de los 3 contaminantes de estudio medidos en el decenio de 2010-2019 por cada una de las 5 zonas de la ZMVM.

En la **figura 10**, se representa por medio de cajas y bigotes, los niveles de contaminación de O3, PM10 y PM2.5. Cada contaminante tiene una diferencia significativa con respecto a los otros por cada zona. En la **figura 10 (A)**, podemos observar que el 50% de las mediciones del O3 se encuentra por debajo del rango permitido por la norma mexicana (70 ppb máximo anual del promedio móvil de 8



horas), sin embargo, tiene una amplia variabilidad que representa picos en las mediciones del contaminante en las 5 zonas. En la **figura 10 (B)** se representa la mediana de las concentraciones de PM10, en la zona suroeste se ubica justo al nivel de  $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$  promedio anual, que es el límite permitido por la norma mexicana. En el resto de las cuatro zonas restantes, el 50% de las mediciones sobrepasan este límite. La **figura 10 (C)** muestra los niveles de concentración de PM2.5 los cuales el 50% están por encima del límite permitido ( $12 \mu\text{g}/\text{m}^3$  promedio anual) para las cinco regiones.



**Figura 9.** Diagrama de contaminantes del aire.

Zonas	O3 ppb Media (SD)	PM10 $\mu/m^3$ Media (SD)	PM2.5 $\mu/m^3$ Media (SD)
Noroeste	28.15 (1.61)	58.54 (11.60)	72.77 (4.07)
Noreste	31.12 (2.84)	71.04 (10.69)	77.28 (5.17)
Centro	25.82 (1.84)	53.98 (9.57)	71.26 (4.96)
Suroeste	35.30 (2.17)	40.43 (5.07)	67.68 (6.06)
Sureste	32.70 (2.80)	53.87 (10.73)	68.68 (4.35)

Tabla 8. Concentración media y SD de los contaminantes: O3, PM10 y PM2.5 durante los años 2010 a 2019.

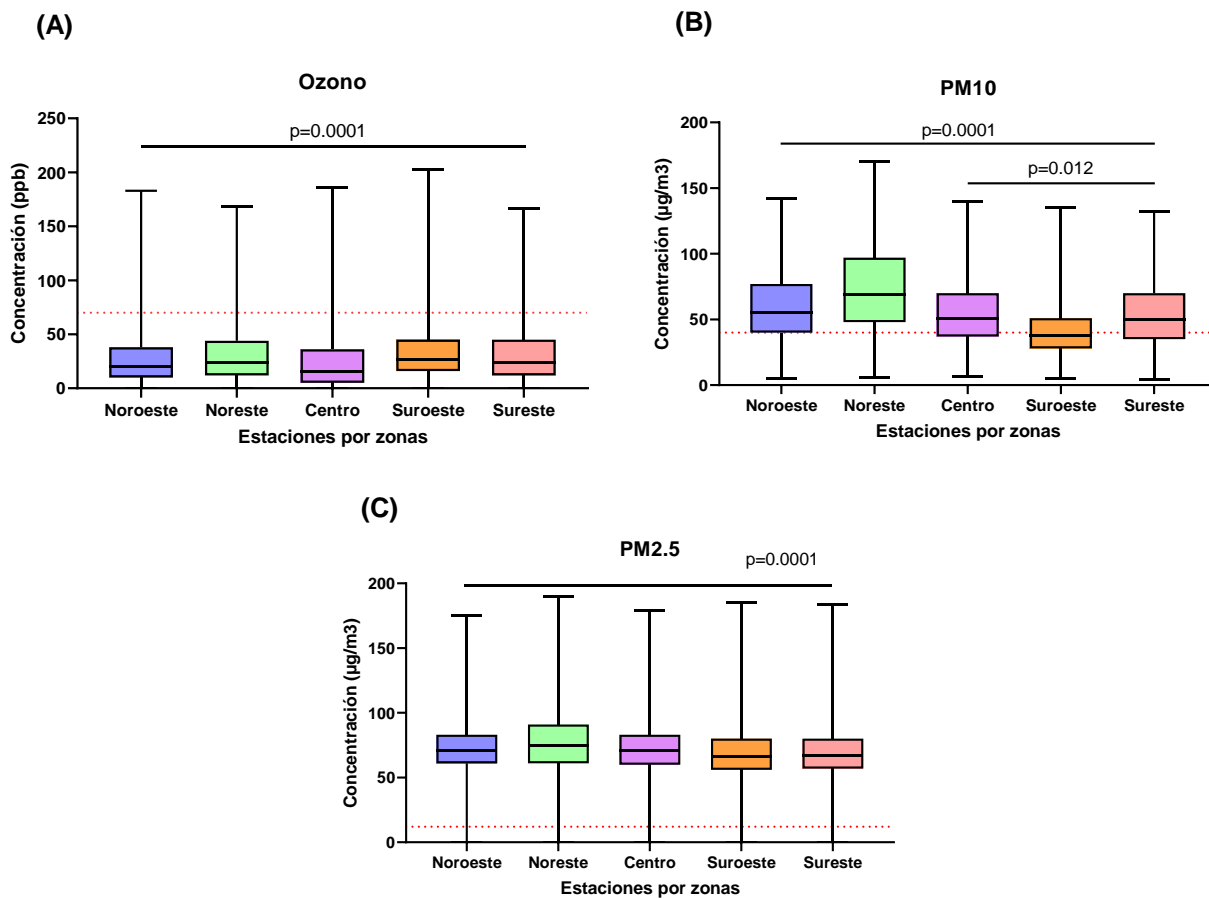


Figura 10. (A) Concentración multianual (2010-2019) de O3, (B) PM10, (C) PM2.5 por zonas.

En la **tabla 9**. Agrupamos las variables demográficas: edad, sexo, antecedentes de asma, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad o tabaquismo y se relacionaron con la exposición crónica durante un periodo de 10 años (2010-2019) a los niveles de concentración promedio y máximos de los contaminantes: PM10, PM2.5 y O3. Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con antecedentes de Hipertensión arterial y la posible exposición crónica a concentraciones máximas de O3 ( $p=0.01$ ) y concentraciones promedio de PM2.5 ( $p= 0.03$ ). Además, encontramos que los hombres estaban significativamente más expuestos de forma crónica a concentraciones promedio de PM10 ( $P=0.02$ ).

Variable	N (%)	Promedio O3 (ug/m3)			Máximo O3 (ug/m3)			Promedio PM2.5 (ug/m3)			Máximo PM2.5 (ug/m3)			Promedio PM10 (ug/m3)			Máximo PM10 (ug/m3)		
		Media	SD	Valor-p	Media	SD	Valor-p	Media	SD	Valor-p	Media	SD	Valor-p	Media	SD	Valor-p	Media	SD	Valor-p
<b>Total</b>	60 (100%)	32,6	2,32		151,52	13,56		70,46	8,3		161,03	18,48		54,38	13,55		123,88	19,56	
<b>Edad</b>																			
<60	40 (60%)	31,66	4,03	0,92	161,04	13,21	0,21	70,38	7,89	0,74	160,9	18,37	0,80	54,44	13,17	0,88	123,44	18,63	0,46
>60	20 (40%)	31,7	4,28		162,53	14,23		70,63	9,08		161,29	18,75		54,26	14,33		124,75	21,32	
<b>Sexo</b>																			
Mujer	23 (38.3%)	31,89	4,28	0,31	162,49	14,08	0,18	70,2	8,02	0,53	160,48	18,45	0,57	52,83	13,34	<b>0,02</b>	122,17	19,3	0,08
Hombre	37 (61.6%)	31,54	4,01		160,94	13,22		70,62	8,48		161,36	18,52		55,35	13,61		124,94	19,67	
<b>Asma</b>																			
Si	30 (50%)	31,73	4,18	0,75	161,86	13,7	0,55	70,3	7,85	0,63	160,49	12,67	0,47	53,54	13,2	0,12	122,53	18,78	0,09
No	30 (50%)	31,62	4,05		161,21	13,45		70,62	8,74		161,56	12,71		55,23	13,87		125,22	20,25	
<b>DM</b>																			
Si	43 (71.6%)	31,63	4,02	0,69	161,09	13,3	0,21	70,54	8,4	0,69	161,27	18,5	0,60	55,01	13,59	0,07	124,55	19,59	0,18
No	17 (28.3%)	31,78	4,35		162,66	14,19		70,26	8,07		160,41	18,48		52,8	13,38		122,18	19,43	
<b>HTA</b>																			
Si	24 (40%)	32,57	2,37	0,94	152,88	3	<b>0,01</b>	54,23	18,21	<b>0,03</b>	147,29	4,87	0,23	60,52	12,78	0,38	133,38	23,73	0,11
No	36 (60%)	32,62	2,32		150,61	3,99		63,32	12,52		148,92	5,46		57,82	10,05		124,39	15,47	
<b>Obesidad</b>																			
Si	33 (55%)	32,6	2,29	0,99	151,33	3,83	0,67	59,26	16,02	0,81	148,67	5,18	0,52	59,25	11,3	0,78	128,76	19,98	0,73
No	27 (45%)	32,6	2,4		151,74	3,75		60,2	15,28		147,78	5,39		58,47	11,26		127,04	19,28	
<b>Tabaquismo</b>																			
Si	23 (38.3%)	32,22	2,52	0,3421	151,96	3,23	0,45	57,14	17,1	0,34	147,74	4,55	0,52	59,47	11,74	0,7607	130,17	21,99	0,51
No	37 (61.6%)	32,83	2,2		151,24	4,09		61,27	14,55		148,59	5,68		58,54	10,99		126,62	18	

**Tabla 9.** Niveles de contaminantes de O3, PM10 y PM2.5 de exposición crónica de acuerdo con las características de los participantes del estudio. Los valores – p se calcularon usando t-test o análisis de varianza.

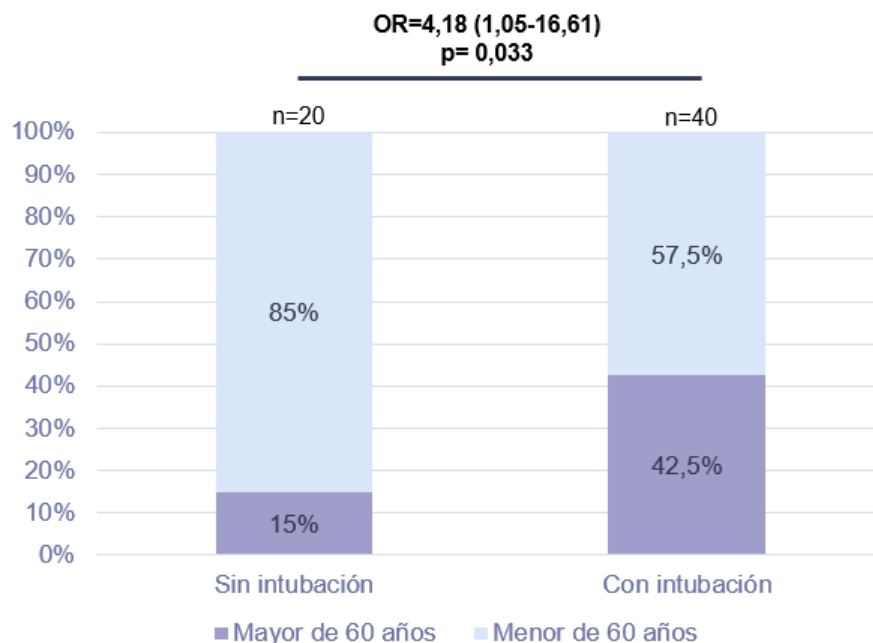
### 10. Riesgo de intubación en pacientes hospitalizados con COVID-19 en relación con las características sociodemográficas y clínicas:

Se evaluó el riesgo de intubación de todos los pacientes del estudio (n=60) con asma y sin asma como un solo grupo, con relación a algunas variables sociodemográficas como edad mayor a 60 años, sexo, antecedentes de obesidad, sobrepeso, tabaquismo; las principales comorbilidades como asma, hipertensión arterial, diabetes mellitus, estancia hospitalaria mayor 15 días, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso menor a 200, manejo con esteroide inhalado, manejo con beta 2 agonista inhalado y exposición crónica a los contaminantes O<sub>3</sub>, PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> en un período de 10 años: desde el año 2010 al año 2019.

Entre las variables descritas, se encontró que la edad mayor a 60 años es un factor de riesgo de intubación con un OR de 4.18; un IC del 95%: 1.05-16.61, con una *p* estadísticamente significativa de 0.033. La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor a 200 tomada en la gasometría de ingreso de todos los pacientes también es un factor de riesgo de intubación con OR de 13.75; un IC del 95%: 3.38 -55.92 y una *p* estadísticamente significativa <0.001. Por último, una estancia mayor a 15 días incrementa el riesgo de intubación con un OR de 27; un IC del 95%: 5.30-137.36 y una *p* significativa <0.001. **Tabla 10, Figura 11.**

Variable	OR IC (95%) n=60	Valor de p
<b>Edad mayor de 60 años</b>	4.18 (1.05-16.61)	<b>0.033</b>
<b>Sexo masculino</b>	0.80 (0.26-2.46)	0.70
<b>Obesidad</b>	1.35 (0.46-3.97)	0.58
<b>Sobrepeso</b>	0.58 (0.19-1.77)	0.34
<b>Tabaquismo</b>	0.65 (0.22-1.96)	0.45
<b>Asma</b>	0.74 (0.25-2.17)	0.58
<b>Diabetes mellitus</b>	1.92 (0.53-6.92)	0.31
<b>Hipertensión arterial</b>	1.90 (0.60-5.97)	0.26
<b>PaFiO<sub>2</sub>&lt;200</b>	13.75 (3.38-55.92)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Estancia &gt;15 días</b>	27 (5.30-137.36)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Esteroides inhalados</b>	0.65 (0.22-1.96)	0.45
<b>Beta 2 agonista</b>	2.02 (0.68-6.05)	0.20

**Tabla 10.** Riesgo de intubación en relación con las características sociodemográficas y clínicas.



**Figura 11.** Riesgo de intubación en pacientes hospitalizados con COVID-19 con respecto a la edad mayor de 60 años.

Por medio de un modelo de regresión logística se estimó el Odds Ratio (OR) y su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95% para la intubación asociada con el incremento en la concentración media y máxima de  $1 \mu/m^3$  (PM10, PM2.5) o 1 ppb (O3) durante el período entre el año 2010 al 2019. El modelo fue ajustado por edad, sexo, principales comorbilidades, y tabaquismo. En este modelo encontramos como posibles factores de riesgo de intubación: la edad mayor a 60 años, la obesidad, el hábito previo o actual de fumar, además de una posible exposición crónica a las concentraciones medias de O3. **Tabla 11.**

Variable	OR IC (95%) n=60	Valor de p
Edad mayor de 60 años	1.100 (1.078-1.122)	<0.001
Obesidad	2.854 (1.805-4.514)	<0.001
Tabaquismo	0.568 (0.372- 0.867)	0.008
Concentración media de O3 (ppb)	1.065 (1.005-1.128)	0.033

**Tabla 11.** Riesgo de intubación, modelo de regresión logarítmica.

### 11. Riesgo de defunción en pacientes hospitalizados con COVID-19 en relación con las características sociodemográficas y clínicas:

Se analizó el riesgo de defunción de todos los pacientes (n=60) con relación a algunas variables sociodemográficas y de la evolución clínica durante la hospitalización, encontrando una *p* estadísticamente significativa con respecto a la intubación (OR e IC 95% indefinido, *p* >0,001), complicaciones como la falla renal aguda (OR 5,78 IC 95%: 1,65 -20,19; *p* 0,008), el choque séptico (OR 5,48 IC 95%: 1,52-19,72; *p* 0,009), la falla multiorgánica (OR 31,68 IC 95% *p* <0,001) y una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor a 200 en el momento del ingreso (OR 8,61 IC 95% 1,03-71,93 *p* 0,025). **Tabla 12.**

La zona del domicilio de los pacientes no se asoció con el riesgo de defunción. **Tabla 13.**

Variable	OR IC (95%) n=60	Valor de p
Edad mayor de 60 años	3,27 (1,01-10,57)	0,067
Sexo masculino	0,72 (0,51-5,77)	0,39
Obesidad	0,89 (0,28-2,74)	1
Sobrepeso	1,84 (0,58-5,79)	0,37
Tabaquismo	0,57 (0,17-1,93)	0,55
Asma	1,17 (0,38-3,62)	0,58
Diabetes mellitus	0,44 (0,10-1,80)	0,31
Hipertensión arterial	0,75 (0-23-2,42)	0,26
Estancia >15 días	1,92 (0,60-6,13)	0,38
Intubación	Indefinido	<0,001
Falla renal aguda	5,78 (1,65-20,19)	0,008
Choque séptico	5,48 (1,52-19,72)	0,009
Falla multiorgánica	31,68 (6,92-145)	<0,001
PaFiO <sub>2</sub> < 200	8,61 (1,03-71,93)	0,025

**Tabla 12.** Riesgo de defunción en relación con las características sociodemográficas y clínicas.

Variable	OR IC (95%) n=60	Valor de p
Noroeste	0.0 (indefinido)	0.55
Noreste	0.80 (0.19-3.44)	1
Centro	1.58 (0.39-6.30)	0.71
Suroeste	1.07 (0.31-3.71)	1
Sureste	1.07 (0.31-3.71)	1

**Tabla 13.** Riesgo de defunción en relación con la zona de domicilio.

Por medio de un modelo de regresión logística calculamos el OR e IC del 95% para la defunción de todos los pacientes hospitalizados por COVID-19, en relación con algunas variables sociodemográficas y el incremento en la concentración media y máxima de  $1 \mu/m^3$  (PM10, PM2.5) o 1 ppb (O3) como exposición durante el periodo del año 2010 al 2019. Encontramos que la edad mayor a 60 años, el antecedente de Diabetes mellitus, el antecedente de Hipertensión arterial y el tabaquismo se asociaron con el riesgo de defunción, sin embargo, no se encontró ninguna asociación con la exposición crónica a los contaminantes evaluados. **Tabla 14.**

Variable	OR IC (95%) n=60	Valor de p
Edad mayor de 60 años	1.023 (1.004-1.042)	<b>0.014</b>
Diabetes mellitus	0.343 (0.202-0.582)	<b>&lt;0.001</b>
Hipertensión arterial	0.417 (0.249- 0.699)	<b>0.008</b>
Tabaquismo	0.60 (0.364-0.990)	<b>0.045</b>

**Tabla 14.** Riesgo de defunción. Modelo de regresión logística.

## **12. Riesgo de estancia hospitalaria mayor a 15 días en pacientes hospitalizados con COVID-19:**

Al relacionar las variables sociodemográficas y clínicas en la muestra de los 60 pacientes con diagnóstico de COVID-19, se encontró que la intubación, el requerimiento de norepinefrina, el choque séptico y una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inicial menor a 200, incrementan el riesgo de una estancia hospitalaria mayor a 15 días (OR 27 IC 95% 5,30-137,36  $p<0,0001$ ; OR 10,83 IC 95% 3,23-36,27  $p<0,0001$ ; OR 13,8 IC 95% 3,93-48,41  $p<0,0001$ ; OR 8 IC 95% 1,93-33,04  $p<0,0001$ , respectivamente).

**Tabla 15.**



Variable	OR IC (95%) n=60	Valor de p
Edad mayor de 60 años	2,05 (0,67-6,22)	0,20
Sexo masculino	0,81 (0,28-2,31)	0,69
Obesidad	1,14 (0,40-3,08)	0,83
Sobrepeso	0,60 (0,21-1,74)	0,35
Tabaquismo	0,69 (0,24-1,98)	0,50
Asma	0,76 (0,27-2,11)	0,60
Diabetes mellitus	1,92 (0,60-6,13)	0,26
Hipertensión arterial	1,40 (0,49-3,96)	0,52
Intubación	27 (5,30-137,36)	<b>&lt;0,0001</b>
Beta 2 agonista	2,57 (0,90-7,30)	0,073
Esteroides inhalados	1,36 (0,48-3,81)	0,55
Norepinefrina	10,83 (3,23-36,27)	<b>&lt;0,0001</b>
Falla renal aguda	2,40 (0,71-8,09)	0,14
Choque séptico	13,8 (3,93-48,41)	<b>&lt;0,0001</b>
Falla multiorgánica	1,92 (0,60-6,13)	0,26
PaFiO2 < 200	8 (1,93-33,04)	<b>0,002</b>

**Tabla 16.** Riesgo de estancia hospitalaria mayor a 15 días en relación con las características sociodemográficas y clínicas.

Valoramos el riesgo de una estancia mayor a 15 días en los pacientes hospitalizados por COVID-19, mediante un modelo de regresión logística. Encontramos que de forma consistente la edad de mayor a 60 años tiene una asociación significativa, al igual que el antecedente de diabetes mellitus. La exposición crónica a las concentraciones medias de O3 también tuvo una asociación significativa con el riesgo de una estancia hospitalaria mayor a 15 días., en relación con algunas variables sociodemográficas y la exposición crónica (período entre el año 2010 al 2019) a los contaminantes O3, PM10 y PM2.5. **Tabla 16. Figura 12.**

Variable	OR IC (95%) n=60	Valor de p
Edad mayor de 60 años	1.132 (1.025-1.250)	<b>0.0143</b>
Diabetes mellitus	1.667 (1.143-2.431)	<b>0.008</b>
Concentración media O3 (ppb)	3055.751(94988-98303.467)	<b>&lt;0.0001</b>

Tabla 16. Riesgo de estancia hospitalaria mayor a 15 días. Modelo de regresión logística.

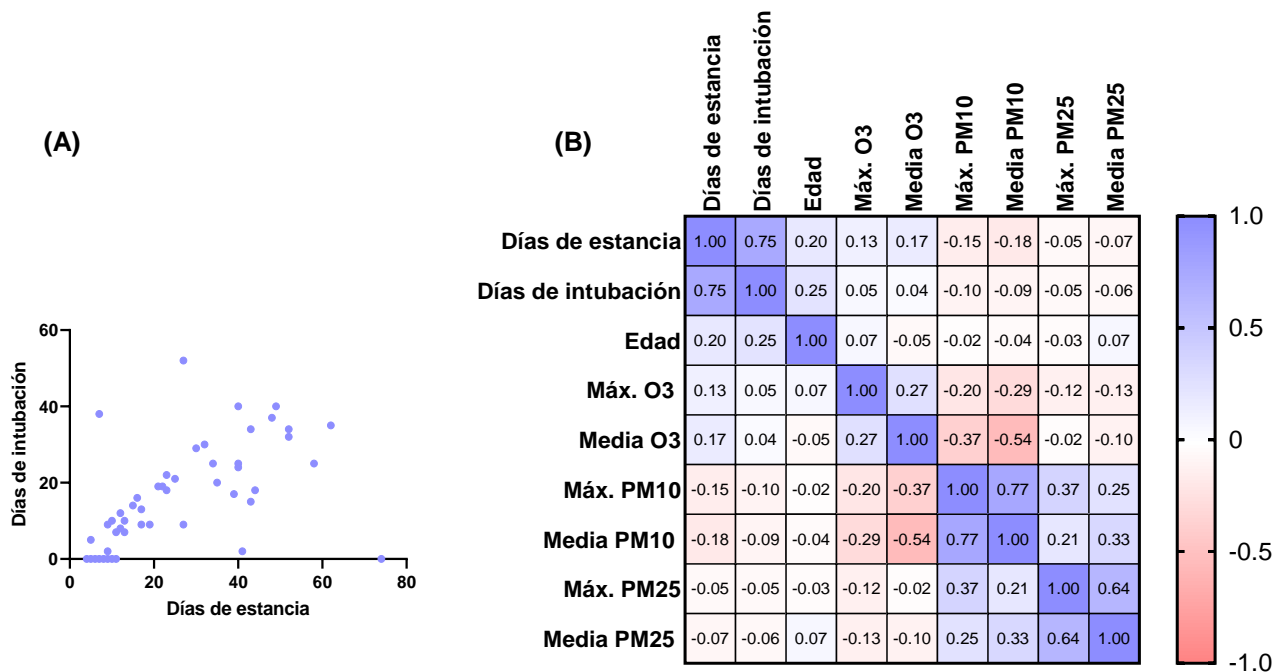


Figura 12. (A) Días de estancia vs días de intubación (OR: 0.7522 95% CI: 0.7141 a 0.7859  $p < 0.0001$ ). Correlación de Spearman. (B) Días de intubación, días de estancia, edad y concentración de contaminantes.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, reportamos las características clínicas de una cohorte de pacientes críticos con COVID-19 hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en la Ciudad de México durante el periodo de marzo de 2020 a junio de 2021.

### **Prevalencia del asma en pacientes con COVID-19**

Durante este periodo estuvieron hospitalizados en total 2249 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 y dentro de estos solo el 1.33% de los pacientes tenían el antecedente de asma, de acuerdo con lo documentado en la historia clínica, este porcentaje es bajo si lo comparamos con la prevalencia mundial de asma que varía de 1% a 18% y con la prevalencia de asma en México que es de alrededor del 7%. (2) Incluso varios reportes de pacientes hospitalizados con COVID-19 no reportaron pacientes con asma, como el realizado por Zhang et al. al inicio de la pandemia en Wuhan, China en donde de 140 pacientes ninguno refirió antecedente de asma. (53) Igualmente, en un análisis a nivel nacional en China, de 1590 pacientes hospitalizados con COVID-19 no se incluyó el asma como comorbilidad. (54) Por otra parte, en el área de la ciudad de New York, 12 hospitales reportaron las características de 5700 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 y dentro de estos el 9% tenía el antecedente de asma. (42)

La baja prevalencia de asma en pacientes con COVID-19 se atribuye a una posible protección mediada una inflamación eosinofílica de predominio Th2 en pacientes con asma alérgica, la cual se observa en más de 50% de los que tienen un diagnóstico formal de asma. (2) En nuestro estudio tuvimos la limitación que no teníamos una caracterización del endo-fenotipo de los pacientes, no contamos con una biometría hemática previa o la confirmación de un perfil de hipersensibilidad alérgica, los datos se limitaron a lo descrito en los expedientes clínicos.

Los pacientes con asma tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones virales respiratorias que pueden ser un desencadenante de exacerbaciones. Se ha descrito una producción defectuosa de interferones (IFN) de tipo I y III (IFN- $\alpha$  /  $\beta$  y  $-\lambda$ , respectivamente), por parte de las células dendríticas plasmocitoides (pDC) en pacientes con asma, presentando una defensa antiviral retardada. Los IFN sirven como reguladores negativos del desarrollo, la diferenciación y la función de Th2. Además, la reticulación de IgE regula negativamente la expresión del receptor Toll-like (TLR) 9 y amortigua la señalización de TLR-7, anulando la producción de IFN de tipo I y III inducida por virus a partir de pDC. (55) Sin embargo, el entorno de Th2 dominante también podría ser protector, capaz de regular a la baja la hiperinflamación de fase tardía que típicamente marca enfermedades virales respiratorias graves como la producida por el SARS-CoV-2 en la cual las presentaciones más graves se han relacionado con una expresión temprana de IFN

de tipo I junto con altos niveles de quimiocinas relacionadas con IFN (CXCL-10) e IFN- $\gamma$ . (56)

Uno de los factores asociados en el fenómeno de menor gravedad de la enfermedad por COVID-19 entre los pacientes con enfermedades respiratorias alérgicas se ha atribuido a la diferente expresión del gen de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que actúa como receptor del virus al igual que el SARS-CoV-1 y el coronavirus NL63. La afinidad de la proteína S del SARS-CoV-2 al ECA2 es diez veces mayor que el de SARS-CoV-1. Interesantemente los niños solo expresan bajos niveles del ECA2 en los pulmones y la tasa de mortalidad en estos pacientes es baja. Otro hallazgo importante es que los hombres suelen presentar enfermedad más grave, y se hipotetiza que es debido al efecto de los estrógenos sobre la expresión de la ECA2. (57)

Jackson et al, examinaron si el asma y la alergia respiratoria se asocian con una expresión reducida de ACE2 en las células de las vías respiratorias de 3 cohortes diferentes de niños y adultos. En los 3 estudios, el ARN total se extrajo de muestras de cepillo del epitelio nasal o de las vías respiratorias inferiores, y la secuenciación del ARN se realizó de forma independiente para cada estudio. Demostraron que posterior a la provocación nasal o bronquial con alérgenos, las células del epitelio respiratorio expresaron significativamente más IL-5 e IL-13 ( $p < 0.05$ ), además se modificó significativamente ( $p < 0.0001$ ) la expresión de 462 genes, aumentando especialmente los involucrados en la inflamación como mayor producción de moco (MUC5AC), lisozima (LYZ), vasodilatación (HRH4 y BDKRB2) y receptores para prostaglandinas y reduciendo la expresión del gen de la ECA. (58)

Por su parte, Hiroki Kimura, analizó la relación entre la IL-13 y la expresión del gen de la ECA2 en muestras de epitelio nasal y bronquial de 124 pacientes con enfermedad alérgica respiratoria confirmada que habían suspendido el esteroide inhalado por lo menos 4 semanas antes del estudio. Demostró que la incubación del epitelio de los pacientes con enfermedad alérgica con IL-13 redujo significativamente la expresión de la ECA2 ( $p < 0.0001$ ) y aumentó significativamente el gen de TMPRSS2 ( $p < 0.0001$ ) y dicho efecto fue mayor entre los pacientes con asma y particularmente entre los que no tenían control de los síntomas con FENO  $> 30$ ppb y/o eosinófilos  $> 180$  ( $p < 0.0024$ ). Lo cual apoya el hecho de la menor expresión del gen involucrado en el peor desenlace de la enfermedad por SARS-CoV-2 entre los pacientes con alergia respiratoria derivado de las citocinas tipo 2, en este caso particular la IL-13. (59)

### **Características sociodemográficas**

En nuestro estudio, la edad media de los pacientes con asma fue de 51.7 años (SD:  $\pm 17.9$ ) y de los pacientes sin asma de 53,4 años (SD:  $\pm 13.4$ ), con un valor de p estadísticamente significativo para estos dos grupos de estudio. El estudio realizado

en New York reportó una edad media de 63 años (IQR: 52-75) (42), en una cohorte de 121263 pacientes con COVID-19 en Cataluña, España se caracterizó por un rango de edad predominante entre 45 a 54 años (20.2%).(60) De forma similar, en estudio nacional de China que analizó 1590 pacientes, la edad media fue de 48.9 años. (54)

El sexo masculino predominó entre ambos grupos de nuestros pacientes, si lo relacionamos con las cifras nacionales actuales (octubre 2021) del total de casos confirmados con COVID-19 que son 3 783 327 personas no hay mucha diferencia entre los dos sexos (femenino de 50.11% y masculino de 49.89%), sin embargo, si valoramos las defunciones que hasta el momento son 286 346 podemos observar que los hombres fallecen más que las mujeres con porcentajes de 61.80% y 38.20% respectivamente. (61)

La evidencia revela que el sexo masculino es un factor de riesgo de una enfermedad más grave, incluida la muerte. Un estudio de cohorte de 17 millones de adultos en Inglaterra informó una fuerte asociación entre el sexo masculino y el riesgo de muerte por COVID-19 (OR 1.59; 95% CI: 1.53-1.65) (62)

En el Hospital de Yale-New Haven, Estados Unidos, realizaron un análisis detallado de las diferencias sexuales en el fenotipo inmunológico mediante la evaluación de cargas virales, niveles de anticuerpos específicos del SARS-CoV-2, citocinas / quimiocinas plasmáticas y fenotipos de células sanguíneas. Encontraron que los niveles de varias quimiocinas y citocinas inmunes innatas proinflamatorias importantes, como IL-8, IL-18 y CCL5, eran más altos en pacientes masculinos, lo que se correlacionó con monocitos no clásicos más altos. Las células T CD8 activadas se elevaron significativamente solo en pacientes femeninos, pero no en pacientes masculinos, esta respuesta deficiente de las células T se correlacionó negativamente con la edad de los pacientes masculinos y se asoció con un peor resultado de la enfermedad. Por el contrario, las citocinas inmunitarias innatas más altas en pacientes femeninos se asociaron con una peor progresión de la enfermedad en este género. (63)

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes eran no fumadores: 18 pacientes (60%) con asma y 19 pacientes (3.3%) sin asma; de forma similar, en la cohorte de New York el 84.4% de pacientes eran no fumadores. (42) En el primer reporte de pacientes con COVID-19 que ameritaron internación en el hospital Universitario de Madrid, España de un total de 2226 pacientes adultos, 125 (7.1%) eran fumadores activos y de ellos 44 pacientes fallecieron lo cual corresponde al 9.6% del total de fallecidos (460 pacientes). (64) En un estudio multicéntrico a nivel de México que describió las características de 164 pacientes con COVID-19, 24 de ellos (14.3%) eran fumadores.(65)

Aunque el porcentaje de los pacientes con antecedentes de tabaquismo es relativamente bajo considerando la prevalencia de fumadores, este hábito no parece

ser un factor de riesgo para contraer la infección por SARS-CoV-2 y/o un factor de gravedad de la enfermedad, contrariamente, las personas que fuman tienen mayor probabilidad de adquirir virus respiratorios, muestran el doble de la tasa de influenza y mayores tasas de neumonía bacteriana y tuberculosis. Con respecto a la relación con los coronavirus, el tabaquismo puede regular al alza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2), el receptor conocido para el SARS-CoV y el coronavirus respiratorio humano NL63. (35)

## **Comorbilidades**

Nuestro estudio de investigación concuerda con la evidencia a nivel nacional e internacional, pues las comorbilidades predominantes en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 con asma y sin asma fueron, la obesidad (50% y 60%, respectivamente), hipertensión arterial (26.6% y 53.3%, respectivamente) y diabetes mellitus (13.3% y 43.3%, respectivamente). Otras enfermedades alérgicas como la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica o la dermatitis atópica, no se registraron dentro de los 4 primeros diagnósticos de egreso hospitalarios o en los antecedentes en las historias clínicas, probablemente exista un subregistro.

En un gran estudio de cohorte de 433 995 pacientes con COVID-19, los pacientes obesos tenían un mayor riesgo de hospitalización (riesgo relativo ajustado [aRR]: 2.20) y gravedad (aRR: 2.30). Esto no se observó en pacientes de 65 a 79 años, pero fue notable en la población menor de 50 años (aRR: 5.02 y 13.80, respectivamente). (66) De manera similar, Gao et al informaron una mayor gravedad y una estancia hospitalaria más prolongada en pacientes obesos con COVID-19, lo cual se correlacionó positivamente con el IMC (aOR: 3.00 para obesidad, aOR: 1.13 para IMC). (67)

Los factores que probablemente contribuyen a que las personas obesas presenten un riesgo incrementado de COVID-19 grave, son la alteración de la elastancia de la pared torácica y la reducción de la distensibilidad del sistema respiratorio que conduce a una función pulmonar alterada; los niveles más altos de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) -6, un mayor riesgo de trombosis, la activación de las células endoteliales y la resistencia a la insulina. (68)

La ACE2 se encuentra sobre-expresada en los adipocitos de individuos obesos. En una gran cohorte de participantes en un programa de bienestar comercial se investigó la asociación entre las concentraciones plasmáticas de ACE2 y los biomarcadores del síndrome metabólico, encontrando que los niveles plasmáticos de ACE2 soluble se asociaron con el IMC y la leptina, un biomarcador de obesidad, HbA1C y la evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR), el biomarcador de resistencia a la insulina e hiperglucemia, lo que sugiere una posible papel de la resistencia a la insulina en la gravedad de COVID-19. (69)

La hipertensión arterial es una de las enfermedades principalmente asociadas al COVID-19 grave. Wang et al informaron que la prevalencia de hipertensión arterial fue significativamente mayor entre los pacientes con COVID-19 que requerían atención en la Unidad de Cuidados intensivos (UCI) que entre los que no ingresaron en la UCI, (58.3% vs 21.6%;  $p < 0.001$ ). (70) Sin embargo, la prevalencia de hipertensión arterial es alta en las personas ancianas, además se asocia a otras patologías como enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, por lo que estos factores deben considerarse. Por otra parte, Li et al encontraron que la hipertensión arterial era un factor de riesgo independiente para COVID-19 grave (OR: 2.01;  $P = 0.003$ ). (71)

El desequilibrio entre las dos vías principales del sistema renina-angiotensina-aldosterona, es decir, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2 / angiotensina - (1-7) regulada a la baja y la ECA / angiotensina II regulada al alza, puede contribuir al aumento del riesgo de gravedad de los pacientes con COVID-19 con comorbilidades y edad avanzada. Además, un control deficiente de la tensión arterial es un riesgo importante para todas las muertes cardiovasculares y se convierte en un factor de confusión para las muertes por COVID-19. (72)

La diabetes es una comorbilidad frecuente en pacientes con COVID-19 y se ha evidenciado que el curso clínico y el pronóstico de la enfermedad es significativamente más grave. Un metaanálisis mostró que los pacientes con diabetes y COVID-19 tenían un riesgo más alto ([RR]: 2.96; IC del 95%: 2.31-3.79  $p < 0.001$ ) de enfermedad grave o muerte. (73) En un estudio de cohorte de pacientes con COVID-19 de la ciudad de Nueva York, la diabetes tenía un mayor riesgo de ingreso hospitalario (OR: 2.24; IC del 95%: 1.84-2.73) y enfermedad crítica (OR: 1.24; IC del 95%: 1.03-1.50). (74)

La expresión de ACE2, el receptor de entrada del SARS-CoV-2, está aumentada en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los pulmones y otros tejidos. Esta regulación al alza se asocia con inflamación crónica, activación de las células endoteliales y resistencia a la insulina que agrava la respuesta inflamatoria y conduce a la disfunción de la barrera alvéolo-capilar. (75)

En nuestra pequeña población de pacientes con asma comórbida ( $n=30$ ), tuvimos varias limitantes por la escasa información en los expedientes clínicos, no contamos con laboratorios o espirometría previa al ingreso y no fue posible catalogar la gravedad del asma de acuerdo con los pasos del tratamiento según GINA. (2) Actualmente, el CDC clasifica a los pacientes con asma moderada a grave o no controlada como un grupo de alto riesgo con mayor probabilidad de ser hospitalizados por COVID-19 y recomienda continuar con el tratamiento para el asma, previamente indicado incluyendo los esteroides inhalados. (76)

En un estudio retrospectivo realizado en 10 hospitales Chicago e Illinois incluyó a 1526 pacientes con COVID-19, de los cuales 220 (14.4%) tenían asma. Más de la

mitad (52%, n=114) de los pacientes con COVID-19 y asma no recibieron ICS ni ICS / LABA en el momento del diagnóstico mientras que, entre las personas con asma, el 11.8% y el 36.4% tenían documentación de tratamiento con ICS (n= 26) o ICS / LABA (n= 80), respectivamente, en el momento del diagnóstico de COVID-19. Mediante 2 modelos estadísticos diferentes y ajustando las variables, encontraron que entre los pacientes con COVID-19 con asma, el riesgo de hospitalización no fue significativamente diferente entre aquellos con documentación de prescripciones de CSI o CSI / LABA en sus historias clínicas y aquellos a los que no se les recetaron inhaladores de mantenimiento (modelo 1: RR, 1.22; IC del 95%, 0.84-1.76; modelo 2: RR, 1.39; IC del 95%, 0.90- 2.15). Además, en este estudio 15 pacientes se les prescribieron corticosteroides sistémicos antes del diagnóstico y ajustado al modelo que evalúa el riesgo de CSI, los corticosteroides orales no cambiaran el riesgo de hospitalización.(77)

### **Manifestaciones clínicas**

Para analizar las manifestaciones clínicas de nuestra cohorte de pacientes, primero debemos aclarar que el centro hospitalario en donde se llevó a cabo nuestro estudio se adecuó para recibir pacientes en estado crítico, por lo tanto, la gran mayoría de pacientes presentaban COVID-19 grave, convirtiéndose en el centro de referencia del país. Es por esto, que como se podría esperar en ambos grupos de pacientes tanto con asma como sin ella, el síntoma predominante fue la disnea (en el 100% de los pacientes con asma y en el 96.6% de los pacientes sin asma) y en concordancia, casi todos los pacientes presentaban saturación menor al 90% a su llegada a urgencias. Es de resaltar, que las sibilancias solo fueron referidas en un solo paciente con asma, contrario a lo que se pensaría en una enfermedad en la cual es una característica distintiva. También podemos destacar que los síntomas generales como el malestar general y las artralgias fueron referidos mayormente en los pacientes sin antecedentes de asma con respecto a los pacientes con asma, estableciéndose una diferencia significativa.

### **Estudios de laboratorio y TAC de tórax**

Los resultados de los estudios de laboratorio tomados al ingreso de nuestra población descrita, corresponde de forma general con lo reportado en la literatura hasta el momento. En el caso de la citometría hemática, tanto los pacientes con asma como los pacientes sin asma presentaron linfopenia. De forma similar, en un estudio descriptivo de los primeros pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2 en China, a su ingreso hospitalario, la linfopenia estaba presente en el 83.2% de los pacientes y la leucopenia en el 33.7%. (78) Varios estudios también han informado que la enfermedad grave se asocia significativamente con una disminución más



pronunciada en el número absoluto de linfocitos, en comparación con los casos leves. (79) Por ejemplo, Wang et al examinaron la alteración del subconjunto de linfocitos periféricos en COVID-19, concluyeron que los pacientes con enfermedad grave tenían linfocitos totales significativamente más bajos ( $p = 0.0007$ ), además de células T CD4 + ( $p = 0.024$ ), células T CD8 + ( $p = 0.005$ ) y células B ( $p = 0.018$ ) más bajos con respecto a los pacientes con enfermedad leve. Entre los subconjuntos de linfocitos, las células T CD8 + tendieron a ser un predictor potencial de la gravedad de COVID-19. (80)

Otro hallazgo predominante en nuestro estudio es la eosinopenia en todos los pacientes, sin embargo, los pacientes asmáticos tuvieron un conteo de eosinófilos ligeramente mayor comparado con los pacientes no asmáticos.

En un estudio retrospectivo realizado en el Bronx, New York encontraron que, en los pacientes con asma, la eosinofilia preexistente (conteo de eosinófilos  $>150$  células/mL) protegía del ingreso asociado a COVID-19, y el desarrollo de eosinofilia durante la hospitalización se asoció con una disminución de la mortalidad. La población de estudio fueron los pacientes asmáticos con síntomas de infección por SARS-CoV-2, que ingresaron al servicio de urgencias durante el 14 de marzo de 2020 al 27 de abril de 2020 ( $n=581$ ) en comparación con aquellos individuos con asma que fueron dado de alta del servicio de urgencias ( $n=156$ ). Los pacientes con eosinofilia previa tenían una probabilidad significativamente menor de ser admitidos (OR=0.46; IC del 95%: 0.21-0.98,  $p=0.04$ ), mientras que los pacientes con asma con comorbilidades como insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y EPOC tenían más probabilidades de ser hospitalizados. Además, los pacientes con asma hospitalizados, el 85% tenían eosinopenia (conteo de eosinófilos de 0 células/mL) y los que presentaron un incremento de eosinófilos por encima de 150 células/mL ( $n=104$ ) tuvieron una probabilidad significativamente menor de morir en comparación con los individuos con asma ingresados cuyo conteo de eosinófilos permaneció por debajo de 150 células/mL durante el ingreso ( $n=213$ ) (tasa de mortalidad de 9.6% frente a 25.8%, respectivamente; OR=0.006; IC del 95%: 0.0001-0.64;  $p = 0.03$ ). (81)

Diferentes mecanismos contribuyen potencialmente a la eosinopenia en pacientes con COVID-19: una liberación disminuida de eosinófilos de la médula ósea, el bloqueo de la eosinófilopoyesis y la apoptosis directa de eosinófilos inducida por la respuesta disfuncional de los IFN de tipo I durante la infección por virus. (82)

Debemos considerar que la mayoría de los pacientes de nuestra población de estudio recibieron corticoesteroide sistémico de forma ambulatoria, lo cual puede alterar el conteo de eosinófilos y no analizamos la evolución de los eosinófilos durante toda la hospitalización. Se necesitan más estudios para explorar un papel protector potencial de los eosinófilos en la infección por SARS-CoV-2 y la influencia potencial de la inflamación eosinofílica provocada por alergias en el curso de la enfermedad COVID-19.

Otros resultados relevantes en los laboratorios de nuestros pacientes fueron la elevación de proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina, deshidrogenasa láctica (LDH), fibrinógeno y dímero D.

Los niveles altos de la proteína C reactiva en suero son marcadores clave de la progresión de la enfermedad y un factor de riesgo de mortalidad de los pacientes con COVID-19 grave y son indicativos de una tormenta de citocinas en desarrollo en los pacientes con COVID-19. (79) En un metaanálisis, de 32 estudios, 20 han mostrado un riesgo casi cuatro veces mayor de resultados desfavorables en pacientes con COVID-19 con proteína C reactiva elevada. (83)

En otro metaanálisis realizado en China a principios de la pandemia, los niveles elevados de procalcitonina se observaron con mayor frecuencia en pacientes con COVID-19 grave, (media 0.1 ng / ml, rango [0.06-0.3] ng / ml) en comparación con pacientes no graves (media 0.05 ng / mL, rango [0.03–0.1] ng / mL). (84) Estos resultados están de acuerdo con un estudio reciente donde los niveles elevados de procalcitonina están asociados con la mortalidad en pacientes con COVID- 19. (79)

Un estudio que incluyó a 141 pacientes con COVID-19 informó que se observó hiperferritinemia (ferritina sérica > 500 µg / L) en todos los pacientes graves al ingreso, y los casos leves tenían un nivel medio de ferritina sérica normal de (303 ± 224 µg / mL); además, los pacientes graves y de la UCI tenían niveles de ferritina más altos que los pacientes leves (2.6 veces y 5.8 veces, respectivamente). (85) Un metaanálisis que incluyó 25 estudios y 5350 pacientes mostró que la elevación de la ferritina se asoció con un resultado desfavorable en el COVID-19 y el desarrollo de Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). (86) Wu et al informaron que los pacientes con SDRA tenían niveles de ferritina sérica significativamente más altos que los pacientes sin comorbilidades (1029.28 ng / mL frente a 457.66 ng / mL, p <0.01). (87)

Los niveles elevados de LDH en suero se han informado ampliamente en casos de COVID-19. Según un metaanálisis que incluyó 3117 pacientes COVID-19 hospitalizados, el valor medio de LDH en pacientes graves fue 1,54 veces mayor que en los casos no graves (344.48 U / L frente a 224.20 U / L; IC del 95%: 307.08-381.88 U/L y 205.33–243.07U / L, respectivamente). (88) Wu et al, también informaron que los niveles basales elevados de LDH se asociaron significativamente con riesgo de SDRA (HR: 1.61; IC del 95%: 1.44–1.79) y mortalidad (HR: 1.30; IC del 95%: 1.11–1.52). (87)

La coagulopatía asociada a COVID-19 se caracteriza por niveles elevados de dímero D, menor recuento de plaquetas, prolongación del tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), niveles elevados de fibrinógeno, factor de coagulación VIII, y factor de Von Willebrand. (89)

Xiaojie et al, analizaron retrospectivamente a 113 pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el Centro de Salud Pública de Taizhou, encontrando que los niveles

elevados de fibrinógeno fueron significativamente más altos en los pacientes graves que en los no graves (4.23 g/L frente a 3.07 g/L,  $p=0,002$ ). (90)

El dímero D elevado es común en los pacientes con COVID-19 y puede atribuirse a la coagulopatía inducida por sepsis y refleja el mayor riesgo tromboembólico en los casos graves de COVID-19. En un estudio retrospectivo que incluyó 135 pacientes con COVID-19, que acudieron a un servicio de radiología para realizarse una TAC pulmonar contrastada, encontraron que los niveles de dímero D fueron significativamente más altos en los pacientes con COVID-19 grave y más en pacientes con tromboembolismo pulmonar que sin este. (91) En un estudio de cohorte retrospectivo, concluyó que un dímero D  $> 0,5$  mg/L se asocia con una enfermedad grave de COVID-19. (92)

El cociente entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno ( $PaO_2/FiO_2$ ), en todos nuestros pacientes se encontraba menor a 300 mmHg. La relación  $PaO_2/FiO_2$  es un determinante crucial de la gravedad del SDRA, según la definición de Berlín. (93) En un estudio prospectivo en pacientes con SDRA ingresados en la UCIR del INER en la Ciudad de México, durante el período del 3 de marzo de 2020 al 24 de junio de 2020, encontraron que los valores más altos de  $PaO_2/FiO_2$  ( $\geq 157,5$ ) al ingreso tenían tasas de mortalidad más bajas. (94)

Todas las tomografías (TAC) de tórax tomadas (100%) en nuestra cohorte de pacientes sin asma y con asma, tenían imágenes compatibles con vidrio despulido. Además, en las TAC de tórax de los pacientes con asma (67.8%) también se observaron consolidaciones en comparación con un menor porcentaje (37.5%) de las TAC de tórax de los pacientes sin asma, con una diferencia significativa ( $p=0.045$ , OR: 3.51, IC: 1.11-11.06). De forma similar, la TAC de tórax al ingreso de 135 pacientes con diagnóstico de COVID-19 descritos en un estudio en Wuhan, China, el 99,3% tuvo resultados anormales, mostrando imágenes típicas que eran múltiples opacidades bilaterales en vidrio deslustrado o consolidación; (53) a diferencia de un estudio que incluyó 289 pacientes con COVID-19 la opacidad en vidrio deslustrado fue observada en un 46,3% y las lesiones subpleurales en un 48,1%. (79)

## **Evolución clínica**

En nuestro estudio no hubo una diferencia significativa entre el grupo de pacientes con asma y sin asma en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria, la mortalidad, el manejo de la vía aérea y las complicaciones presentadas.

De acuerdo con una revisión sistemática, el análisis agrupado mostró una reducción del cociente de riesgo del 14% en la adquisición de COVID-19 (IC del 95% = 0.80-0.94;  $p < 0.0001$ ) y una reducción del 13% en la hospitalización con COVID-19 (IC del 95% = 0.77- 0.99,  $p = 0.03$ ) para personas con asma en comparación con las

que no la tienen. No hubo diferencias significativas en el riesgo combinado de requerir ingreso en la UCI y/o recibir ventilación mecánica para personas con asma (RR = 0.87; IC del 95% = 0.94-1.37; p = 0.19) y el riesgo de muerte por COVID-19 (RR = 0.87; IC del 95% = 0.68-1.10; p = 0.25). (95)

En relación con la mortalidad en nuestro estudio se presentó de forma similar en un 30% en los pacientes con asma y en un 26.6% en los pacientes sin asma, pero de forma general un poco más elevada con respecto a otros estudios internacionales, por ejemplo, en la cohorte de 5700 pacientes de New York la mortalidad se registró en un 21%. (42) Sin embargo, hay que tener presente que nuestra población está integrada por pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y la tasa de mortalidad es más congruente con la cohorte de Wuhan que reportó una mortalidad estimada de 32.5% en los casos graves comparada con el 1.1% de los pacientes no graves; (71)

En cuanto al manejo de la vía aérea en nuestra cohorte, 19 pacientes (63.3%) con asma y 21 pacientes (70%) ameritaron intubación. En el estudio de New York, el 12.2% de pacientes recibieron ventilación mecánica invasiva. (42) En la cohorte de Wuhan de 269 pacientes con COVID-19 grave, 24 (8.9%) ameritaron ventilación mecánica invasiva. (71)

Las complicaciones más frecuentes durante la evolución de nuestros pacientes fueron choque séptico, falla multiorgánica y lesión renal aguda (LRA).

En un estudio en Wuhan, el choque séptico se presentó en el 20% de los pacientes menor a nuestra cohorte de pacientes y una puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) más alta al ingreso se asoció con mayores probabilidades de muerte intrahospitalaria. (96) En nuestro estudio de investigación no registramos la puntuación SOFA, sin embargo, en el estudio prospectivo en pacientes con SDRA realizado en la UCIR de nuestra institución, la puntuación SOFA, fue significativamente más alta entre los pacientes fallecidos en comparación con los supervivientes.

La LRA es común entre los pacientes críticos con COVID-19, se considera un marcador de la gravedad de la enfermedad y un factor pronóstico negativo para los resultados clínicos. El 15% de los pacientes hospitalizados en un estudio multicéntrico en Wuhan presentaron LRA. (96) Por otra parte, 3993 pacientes hospitalizados con COVID-19 en un sistema de salud de la ciudad de Nueva York, 1835 (46%) pacientes presentaron LRA; de ellos, el 19% requirió diálisis y la mitad falleció en el hospital. Entre los pacientes que fueron dados de alta, el 35% no se había recuperado a la función renal basal en el momento del alta. (97)

La “tormenta de citocinas” es responsable del daño a nivel respiratorio y la posterior insuficiencia multiorgánica. La tormenta de citocinas es el resultado de una red compleja que involucra citocinas / quimiocinas / células inmunes infiltrantes que orquestan la respuesta inmune aberrante en COVID-19. El SARS-CoV-2 después

de que ingresa al tracto respiratorio y se une a los receptores ACE-2 expresados por las células epiteliales pulmonares, induce en el epitelio pulmonar la producción de citocinas entre ellas la IL-6, la cual estimula la producción de varias quimiocinas, como la CXCL10 que recluta macrófagos conduciendo a una mayor producción de IL-6 en los pulmones. Por lo tanto, esta secuencia de eventos perpetuará el reclutamiento de células inmunoactivas iniciando la tormenta de citocinas, que, en casos más graves promueve el daño de las células residentes y la subsecuente falla orgánica. (98)

## **Tratamiento**

El tratamiento de nuestra población de estudio se basó en un manejo integral y medidas de soporte como el ventilatorio, cardiovascular, anticoagulación plena o profiláctica, control metabólico, tratamiento antibiótico en caso necesario.

La gran mayoría (93.3% pacientes con asma y 86.6% pacientes sin asma) recibió tratamiento con esteroide sistémico, comparado con una cohorte nacional multicéntrica que reunió los pacientes de diferentes unidades de cuidado intensivo del país, solo el 40.2% de los pacientes recibieron glucocorticoides. (65) En un estudio prospectivo, multicéntrico realizado en España que incluyó pacientes adultos críticos con COVID-19 ingresados en UCI, se comparó los resultados relevantes entre los pacientes tratados con corticosteroide de forma temprana (antes o dentro de las primeras 48 horas de la admisión en la UCI) con aquellos que no recibieron corticosteroide tempranamente o ningún corticosteroide; la mortalidad general fue del 34,9% (n = 308), significativamente menor en el grupo que recibió corticosteroide tempranamente (30,3%) que en el grupo de tratamiento no precoz (40,3%) (HR 0,71; IC del 95%: 0,57 a 0,89). Los pacientes que recibieron corticosteroide de forma temprana también tuvieron un mayor número de días sin ventilador, menos estadía en la UCI y menos infecciones secundarias que los pacientes tratados con retraso. (99) Por otra parte, un estudio prospectivo que se realizó con datos de la base de datos francesa (OutcomeRea) que incluye 11 UCI con el fin de evaluar en pacientes críticos con COVID-19 el efecto de la administración temprana de corticoesteroides sobre la mortalidad a 60 días; en general, la mortalidad a los 60 días fue del 29,8% sin diferencias entre el subgrupo que recibió corticoesteroides temprano y el subgrupo que no recibió corticoesteroides temprano (34,8% versus 28,3%, p = 0,28). Sin embargo, los análisis de subgrupos mostraron que la administración temprana de corticoesteroides estaba asociada con una menor tasa de mortalidad en pacientes de 60 años o más (HR, 0,53; IC 95%, 0,3 0,93; p = 0,03). La terapia con corticoesteroides se asoció con una mayor mortalidad en pacientes menores de 60 años sin inflamación al ingreso (WHR, 5.01; IC 95%, 1.05-23.88; p = 0.04). (100)

Nuestra cohorte de pacientes recibió anticoagulante el 100% de los pacientes con asma y el 96.6% sin asma. Se han utilizado regímenes de terapia anticoagulante

profiláctica y terapéutica en pacientes con COVID-19 con un mayor riesgo de tromboembolismo. Recientemente se ha informado que tanto los anticoagulantes terapéuticos (aHR: 0,53; IC del 95%: 0,45-0,62,  $p < 0,001$ ) como profilácticos (aHR: 0,50; IC del 95%: 0,45-0,57,  $p < 0,001$ ) podrían reducir la tasa de mortalidad e intubación hospitalaria, sin diferencia significativa entre el grupo profiláctico y terapéutico. (101) En los pacientes en ventilación mecánica, la administración de anticoagulantes terapéuticos mitigó la mortalidad intrahospitalaria en comparación con los que no recibieron anticoagulantes (29,1% vs 62,7%). (102)

## **Factores de riesgo**

Las posibles asociaciones con el riesgo de intubación, defunción y estancia hospitalaria mayor a 15 días, lo analizamos de forma general en toda nuestra muestra poblacional de 60 pacientes al no encontrar diferencias significativas entre las características demográficas y evolución de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 con o sin asma.

En el análisis bivariado encontramos que la edad mayor de 60 años, un cociente de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor a 200 mmHg al ingreso y una estancia hospitalaria mayor a 15 días están asociadas a un incremento en el riesgo de intubación. En el análisis multivariado encontramos nuevamente la edad mayor de 60 años como un factor asociado al riesgo de intubación además del antecedente de tabaquismo y la exposición crónica a las concentraciones medias de O<sub>3</sub>.

Para el riesgo de defunción, en nuestro análisis bivariado encontramos que la intubación, las complicaciones como la lesión renal aguda, el choque séptico, la falla multiorgánica y una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor a 200 mmHg en el momento del ingreso se relaciona están probablemente asociadas con el riesgo incrementado de defunción. Sin embargo, al realizar el análisis multivariado, los factores asociados al riesgo incrementado de defunción fueron la edad mayor a 60 años, el antecedente de Diabetes mellitus, el antecedente de hipertensión arterial y el tabaquismo. No encontramos ninguna asociación con la exposición crónica a los contaminantes evaluados con el riesgo de defunción.

En cuanto al riesgo de una estancia hospitalaria mayor a 15 días, encontramos en el análisis bivariado la intubación, el requerimiento de norepinefrina, el choque séptico y una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inicial menor a 200 mmHg como factores asociados. Mediante el análisis multivariado, encontramos de forma consistente que la edad mayor a 60 años, el antecedente de diabetes mellitus y la exposición crónica a las concentraciones medias de O<sub>3</sub> tienen una asociación significativa con el riesgo de una estancia hospitalaria mayor a 15 días.

La edad avanzada, en varios estudios catalogada mayor de 60 o 65 años, ha sido asociada con el incremento en la mortalidad por COVID-19, por ejemplo, en la cohorte de 191 pacientes de Wuhan, China, por medio de una regresión multivariada mostró un aumento en las probabilidades de muerte hospitalaria asociada con la edad avanzada (OR: 1.10, IC del 95%: 1.03–1.17, aumento por año;  $p = 0.0043$ ). (96) De forma similar en otra cohorte en Wuhan de 201 pacientes, la edad avanzada se asoció con un mayor riesgo de desarrollar SDRA y muerte (índice de riesgo [HR], 3.26; IC del 95%: 2.08-5.11; y HR, 6.17; IC del 95%, 3.26-11.67, respectivamente. (87) En un estudio multicéntrico a nivel de México, también se reportó la edad avanzada como factor de riesgo para muerte hospitalaria por COVID-19, (OR, 1,05; IC del 95%, 1,02 1,08;  $p < 0,001$ ). (65)

En los primeros estudios realizados en Wuhan China, identificaron 269 (49,1%) de 548 pacientes como casos graves al ingreso. Mediante un modelo de regresión logística final, encontraron entre las variables como edad de 65 años o más (OR, 2,2; IC del 95%, 1,5-3,5) y la hipertensión arterial (OR, 2,0; IC del 95%, 1,3-3,2), estuvieron asociadas significativamente con los casos de COVID-19 grave. (71)

### **Exposición crónica a contaminantes del aire**

En el análisis bivariado encontramos que los pacientes con antecedente de Hipertensión arterial vivían en lugares con mayor exposición a crónica a concentraciones máximas de O<sub>3</sub> y concentraciones promedio de PM<sub>2.5</sub>. Además, En el análisis multivariado encontramos que la exposición crónica a las concentraciones medias de O<sub>3</sub> se asociaron al riesgo incrementado de intubación y de estancia mayor a 15 días. No encontramos asociación entre la exposición crónica a contaminantes y el riesgo de defunción.

En un estudio realizado en el estado de California, Estado Unidos, se observó una asociación positiva entre la mortalidad por COVID-19 y la exposición a la contaminación del aire por O<sub>3</sub>, además de PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> y NO<sub>2</sub> a largo plazo (2014-2019) durante los periodos de verano/primavera e invierno; encontraron además, que las asociaciones fueron similares para NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub> en ambos períodos de estudio, pero se atenuaron para PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> en el análisis de invierno en comparación con los resultados de primavera / verano; (103) en nuestro estudio no encontramos asociación de los contaminantes con el riesgo de mortalidad y tampoco analizamos la relación con la temperatura pero es otro ejemplo de la influencia de la contaminación del aire con la evolución por COVID-19.

Con respecto al O<sub>3</sub>, también hay estudios en los cuales no se han encontrado asociación negativa con la morbi-mortalidad por COVID-19, por ejemplo, en un estudio transversal a nivel de los Estado Unidos, se evaluó la exposición a largo plazo (2010-2016) a nivel de condado a NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub> y O<sub>3</sub> y letalidad por COVID-19: aunque encontraron una asociación positiva a la exposición promedio de NO<sub>2</sub>

con la mortalidad por COVID-19, no encontraron asociaciones significativas entre la tasa de letalidad de COVID-19 y la exposición a largo plazo de O<sub>3</sub> o PM<sub>2.5</sub>. (104)

En un gran estudio de 14 834 pacientes con COVID-19 residentes en Ohio, se demostró que la exposición a largo plazo a PM<sub>2.5</sub> se asoció con un aumento de la hospitalización debido a COVID-19 independientemente de las características sociodemográficas y socioeconómicas, así como de las comorbilidades.(36)

Un estudio realizado en Polonia tuvo como objetivo determinar si la exposición promedio a largo plazo a la contaminación del aire estaba asociada con un mayor riesgo de casos y muertes por COVID-19. Se analizó el nivel de exposición a largo plazo a la principal contaminación del aire: PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> (promedio de 2013 a 2018); encontrando una correlación estadísticamente significativa entre los casos de COVID-19 (por 100,000 habitantes) y la concentración promedio anual de PM<sub>2.5</sub> (R<sup>2</sup> = 0.367, p = 0.016), PM<sub>10</sub> (R<sup>2</sup> = 0.415, p = 0.009), SO<sub>2</sub> (R<sup>2</sup> = 0.489, p = 0,003) y O<sub>3</sub> (R<sup>2</sup> = 0,537, p = 0,0018). (103)

Aunque en nuestro estudio no encontramos relación entre la exposición crónica a los contaminantes O<sub>3</sub>, PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> y el riesgo de defunción, Wu et al mediante un modelo regresión ecológica examinaron la relación entre la exposición a PM<sub>2.5</sub> durante un período de 17 años (entre 2000 y 2016) y la mortalidad por COVID-19 en 3089 condados de los Estados Unidos y observaron que un incremento de 1 µg / m<sup>3</sup> en PM<sub>2.5</sub> se asoció con un aumento del 11% en la tasa de mortalidad por COVID-19. (52) De igual manera en el estudio de Polonia las muertes por COVID-19 (por 100.000 habitantes) se asociaron con la concentración promedio anual de PM<sub>2.5</sub> (R<sup>2</sup> = 0.290, p = 0.038), NO<sub>2</sub> (R<sup>2</sup> = 0.319, p = 0.028), O<sub>3</sub> (R<sup>2</sup> = 0.452, p = 0,006). (103)

En un reciente estudio realizado a nivel nacional se estimó los efectos de la contaminación del aire de forma crónica entre el año 2000 a 2018 sobre la probabilidad de morir por COVID-19 a nivel individual; se concluyó que esta la probabilidad aumenta en 0.77 puntos porcentuales con un incremento de 1 µg / m<sup>3</sup> en PM<sub>2.5</sub>, es decir que la mortalidad puede incrementar un 7.4% de acuerdo con la mortalidad promedio de la muestra (10.4%). (106)

Hay varios mecanismos propuestos por los cuales la exposición prolongada y aguda a la contaminación del aire puede aumentar el perfil de riesgo de un paciente para COVID-19, incluidas las alteraciones en la respuesta inflamatoria e inmune y la contribución al desarrollo de enfermedades crónicas que dejan a las personas más vulnerables a la enfermedad por COVID-19. (107) Por ejemplo, hay evidencia que los contaminantes del aire, en particular O<sub>3</sub> y PM, inducen estrés oxidativo y la formación de especies reactivas de oxígeno que conducen al agotamiento de antioxidantes y tensioactivos en el epitelio respiratorio. (108)

Parte de la evidencia se obtiene de las investigaciones relacionadas con otros virus respiratorios, por ejemplo, en un estudio in vitro se observó un sinergismo del



rinovirus y la exposición concomitante a O<sub>3</sub>, observándose un aumento importante en la producción de IL-8 en las células epiteliales nasales y bronquiales humanas, así como una disminución en la actividad de los macrófagos. (109)

En otro estudio in vitro, células epiteliales nasales humanas fueron expuestas a la influenza A y la exposición a O<sub>3</sub> resultando en estrés oxidativo, lo cual aumentó la replicación viral por un aumento en la actividad de las proteasas: serina proteasas transmembrana tipo II (TTSP) y la proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2); también se demostró que la adición de antioxidantes reduce significativamente la replicación del virus a través de la inducción de antiproteasas, tales como el inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora (SLPI). (110) Las proteasas desempeñan un papel esencial en la conducción de la escisión de la proteína de la membrana viral hemaglutinina y de la proteína espiga, necesaria para la entrada del virus en las células huésped. Esta proteólisis juega un papel importante en la propagación de varios virus respiratorios, incluidos el SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2. (20)

Un posible mecanismo que apoya la relación de la exposición a contaminantes con incremento en la infección por SARS-CoV-2, es una mayor expresión de los receptores ACE2. Mediante un estudio in vitro llevado a cabo en Londres se cultivaron células A549 (neumocitos tipo II) y células epiteliales nasales primarias humanas con PM<sub>10</sub> durante 2 h y se evaluó la expresión de ACE2 mediante citometría de flujo; el resultado fue la expresión al alza de ACE2 tanto en la línea celular de neumocitos de tipo II humano como en las células epiteliales nasales. (111)

## **Limitaciones**

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, una de ellas es que se trata de un estudio retrospectivo, en un solo centro de tercer nivel de la Ciudad de México.

Otra limitante, es el pequeño tamaño de la muestra, probablemente haya un subregistro ya que nos basamos en los primeros cuatro diagnósticos de los pacientes dados a su egreso.

Además, son escasos los datos relacionados con los pacientes con asma, como su nivel de control, la falta de una espirometría previa y la ausencia de estudios previos, que nos hubiesen permitido sustentar un perfil alérgico o no.

Cabe resaltar que el domicilio de nuestros pacientes, aunque es el registrado al ingreso en la historia clínica, no garantiza que sea el mismo en los últimos 10 años para cada persona o que haya una estancia mayor en el trabajo en una zona diferente de la ciudad.

Por último, no contamos con información específica sobre los resultados a largo plazo de los sobrevivientes para tener una visión más completa de la evolución de los pacientes con COVID-19, sin embargo, sería un tema interesante de estudio.

## CONCLUSIONES

En el presente trabajo de investigación describimos de forma general las características y evolución de una muestra de pacientes con diagnóstico de COVID-19 en nuestro centro hospitalario INER.

La prevalencia de asma en nuestra población es baja comparado con la prevalencia de asma nacional, sin embargo, comparativamente similar con muchas cohortes de pacientes hospitalizados con COVID-19.

Las principales comorbilidades en toda nuestra población fueron obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus, lo cual concuerda con lo publicado hasta el momento.

Las características sociodemográficas, clínicas y la evolución intrahospitalaria fueron similares en nuestros pacientes con asma y en nuestra muestra de pacientes sin asma. Los estudios de laboratorio de forma general también fueron similares en ambos grupos, encontrando linfopenia, eosinopenia; elevación de proteína C reactiva, ferritina, deshidrogenasa láctica, dímero D y fibrinógeno. Aunque en ambos grupos hubo eosinopenia, encontramos que en los pacientes con asma hubo un conteo de eosinófilos ligeramente mayor comparado con los pacientes sin asma.

En relación con la mortalidad en nuestro estudio se presentó de forma similar en un 30% en los pacientes con asma y en un 26.6% en los pacientes sin asma. Si lo comparamos de forma general, es un poco más elevada con respecto a otros estudios internacionales, pero similar con las cohortes reportadas de pacientes con COVID-19 grave hospitalizadas en servicios de unidad de cuidado intensivo lo cual es más congruente ya que nuestra institución fue reconvertida para tratar pacientes críticos.

También evaluamos la asociación de la contaminación del aire (por O<sub>3</sub>, PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub>) y la evolución del COVID-19; encontramos que la exposición crónica a concentraciones medias de O<sub>3</sub> tiene una probable asociación con el riesgo de intubación y con la estancia hospitalaria mayor a 15 días.

Proporcionamos evidencia adicional sobre la posible influencia de la calidad de aire sobre la salud humana, por lo tanto, es importante continuar implementando medidas gubernamentales que mitiguen el impacto de la contaminación del aire en la salud de las personas y el medio ambiente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020 Oct;396(10258):1204–22.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). GINA-2021-Main-Report\_FINAL\_21\_04\_28-WMS.pdf [Internet]. 2021. Available from: <https://ginasthma.org/>
3. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010 Feb 15;181(4):315–23.
4. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Vol. 56, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2019. p. 219–33.
5. McDowell PJ, Heaney LG. Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;75(2):302–10.
6. Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, Khurana Hershey GK. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. Vol. 129, *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 2019. p. 1504–15.
7. Novak N, Cabanillas B. Viruses and asthma: the role of common respiratory viruses in asthma and its potential meaning for SARS-CoV-2. *Immunology*. 2020;161(2):83–93.
8. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: Systematic review and meta-analysis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013;32(8):820–6.
9. Liu L, Pan Y, Zhu Y, Song Y, Su X, Yang L, et al. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: A meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(4):1–10.
10. Stier MT, Bloodworth MH, Toki S, Newcomb DC, Goleniewska K, Boyd KL, et al. Respiratory syncytial virus infection activates IL-13–producing group 2

- innate lymphoid cells through thymic stromal lymphopoietin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(3):814-824.e11.
11. Mukherjee S, Lindell DM, Berlin AA, Morris SB, Shanley TP, Hershenson MB, et al. IL-17Induced pulmonary pathogenesis during respiratory viral infection and exacerbation of allergic disease. *American Journal of Pathology*. 2011;179(1):248–58.
  12. Mahmutovic Persson I, Menzel M, Ramu S, Cerps S, Akbarshahi H, Uller L. IL-1 $\beta$  mediates lung neutrophilia and IL-33 expression in a mouse model of viral-induced asthma exacerbation. *Respiratory Research*. 2018;19(1):1–10.
  13. Holgate ST. Rhinoviruses in the pathogenesis of asthma: The bronchial epithelium as a major disease target. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;118(3):587–90.
  14. Looi K, Buckley AG, Rigby PJ, Garratt LW, Iosifidis T, Zosky GR, et al. Effects of human rhinovirus on epithelial barrier integrity and function in children with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(5):513–24.
  15. Zhu J, Message SD, Mallia P, Keadze T, Contoli M, Ward CK, et al. Bronchial mucosal IFN- $\alpha/\beta$  and pattern recognition receptor expression in patients with experimental rhinovirus-induced asthma exacerbations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(1):114-125.e4.
  16. Wark PAB, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *Journal of Experimental Medicine*. 2005;201(6):937–47.
  17. World Health Organization. <https://covid19.who.int/>. 2021.
  18. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*. 2017;39(5):529–39.
  19. Woodby B, Arnold MM, Valacchi G. SARS-CoV-2 infection, COVID-19 pathogenesis, and exposure to air pollution: What is the connection? *NEW YORK*; 2020.
  20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C PS. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *CELL*. 2020;181:271–80.
  21. Krichel B, Falke S, Hilgenfeld R, Redecke L UCP of the S-C pp1a/ab nsp7-10 region. *BJ. Processing of the SARS-CoV pp1a / ab nsp7 – 10 region. Biochem J*. 2020;477(5):1009–19.

22. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, Lipworth BJ, Johnston SL, Nguyen-Van-Tam JS, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021 Jul 1;9(7):699–711.
23. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–6.
24. Rouadi PW, Idriss SA, Naclerio RM, Peden DB, Ansotegui IJ, Canonica GW, et al. Immunopathological features of air pollution and its impact on inflammatory airway diseases (IAD). Vol. 13, *World Allergy Organization Journal*. Elsevier Inc.; 2020.
25. *Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease*. 2016.
26. *Calidad del aire: una práctica de vida*. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales SEMARNAT. 2013;1:1–28.
27. Feng C, Li J, Sun W, Zhang Y, Wang Q. Impact of ambient fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) exposure on the risk of influenza-like-illness: A time-series analysis in Beijing, China. *Environmental Health: A Global Access Science Source*. 2016 Feb 11;15(1).
28. No Title [Internet]. Available from: <http://aire.cdmx.gob.mx>
29. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung SH, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution. *Chest*. 2019;155(2):409–16.
30. Cui Y, Zhang ZF, Froines J, Zhao J, Wang H, Yu SZ, et al. Air pollution and case fatality of SARS in the People's Republic of China: An ecologic study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*. 2003;2:1–5.
31. Mantecca P, Sancini G, Moschini E, Farina F, Gualtieri M, Rohr A, et al. Lung toxicity induced by intratracheal instillation of size-fractionated tire particles. *Toxicology Letters*. 2009;189(3):206–14.
32. Bengalli R, Zerboni A, Marchetti S, Longhin E, Priola M, Camatini M, et al. In vitro pulmonary and vascular effects induced by different diesel exhaust particles. *Toxicology Letters*. 2019;306(February):13–24.
33. Kaan PM, Hegele RG. Interaction between respiratory syncytial virus and particulate matter in guinea pig alveolar macrophages. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2003;28(6):697–704.

34. Mantecca P, Gualtieri M, Longhin E, Bestetti G, Palestini P, Bolzacchini E, et al. Adverse biological effects of Milan urban PM looking for suitable molecular markers of exposure. *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*. 2012;18(4 II):635–41.
35. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting Enzyme-2 receptor: A potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(3).
36. Mendy A, Wu X, Keller JL, Fassler CS. Air pollution and the pandemic : Long-term PM 2 . 5 exposure and disease severity in COVID-19 patients. *Respirology*. 2021;(May):1–7.
37. Kampfrath T, Maiseyeu A, Ying Z, Shah Z, DeJulius JA, Xu X, et al. Chronic fine particulate matter exposure induces systemic vascular dysfunction via NADPH oxidase and TLR4 pathways. *Circulation Research*. 2011 Mar 18;108(6):716–26.
38. Gonzalez Y, Carranza C, Iñiguez M, Torres M, Quintana R, Osornio A, et al. Effect of inhaled air pollution particulate matter in alveolar macrophages on local pro-inflammatory cytokine and peripheral interferon  $\gamma$  production in response to Mycobacterium tuberculosis. *The Lancet Global Health*. 2018 Mar;6:S29.
39. No Title. 2020. p. <https://www.inegi.org.mx/>.
40. Hernández JS. INFORME ANUAL DE AUTOEVALUACIÓN DEL DIRECTOR GENERAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ISMAEL COSÍO VILLEGAS. 2014.
41. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Jul 1;146(1):110–8.
42. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 May 26;323(20):2052–9.
43. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Apr 28;323(16):1574–81.
44. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and

- Prevention. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 1239–42.
45. Gao Y dong, Ding M, Dong X, Zhang J jin, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. Vol. 76, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 428–55.
  46. Janssen NAH, Fischer P, Marra M, Ameling C, Cassee FR. Short-term effects of PM2.5, PM10 and PM2.5-10 on daily mortality in the Netherlands. *Science of the Total Environment*. 2013 Oct 1;463–464:20–6.
  47. Pansini R, Fornacca D. COVID-19 Higher Mortality in Chinese Regions With Chronic Exposure to Lower Air Quality. *Frontiers in Public Health*. 2021;8(January):1–9.
  48. Conticini E, Frediani B, Caro D. Can atmospheric pollution be considered a co-factor in extremely high level of SARS-CoV-2 lethality in Northern Italy? *Environmental Pollution*. 2020;261:114465.
  49. Fattorini D, Regoli F. Role of the chronic air pollution levels in the Covid-19 outbreak risk in Italy. Vol. 264, *Environmental Pollution*. Elsevier Ltd; 2020.
  50. Travaglio M, Yu Y, Popovic R, Selley L, Leal NS, Martins LM. Links between air pollution and COVID-19 in England. *Environmental Pollution*. 2021 Jan 1;268.
  51. Bashir MF, MA BJ, Bilal, Komal B, Bashir MA, Farooq TH, et al. Correlation between environmental pollution indicators and COVID-19 pandemic: A brief study in Californian context. *Environmental Research*. 2020 Aug 1;187.
  52. Wu X, Nethery RC, Sabath MB, Braun D, Dominici F. Air pollution and COVID-19 mortality in the United States: Strengths and limitations of an ecological regression analysis. *Science Advances*. 2020;6(45):1–6.
  53. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;75(7):1730–41.
  54. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, Sang L, Wang W, Li JF, Li CC, Ou LM, Cheng B, Xiong S, Ni ZY, Xiang J, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei CL, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, HJ. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;14(55(5):2000547.).



55. Gern JE. How rhinovirus infections cause exacerbations of asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2015;45(1):32–42.
56. Carli G, Cecchi L, Stebbing J, Parronchi P, Farsi A. Is asthma protective against COVID-19? *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;76(3):866–8.
57. Branco ACCC, Sato MN, Alberca RW. The Possible Dual Role of the ACE2 Receptor in Asthma and Coronavirus (SARS-CoV2) Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10(September):1–6.
58. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):203-206.e3.
59. Kimura H, Francisco D, Conway M, Martinez FD, Vercelli D, Polverino F, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):80-88.e8.
60. Prieto-Alhambra D, Balló E, Coma E, Mora N, Aragón M, Prats-Urbe A, et al. Hospitalization and 30-day fatality in 121,263 COVID-19 outpatient cases. 2020;1–19.
61. Conacyt. No Title. 2021. p. <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>.
62. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*. 2020;584(7821):430–6.
63. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Vol. 588*. 2021. 315–320.
64. Borobia A, Carcas A, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Monserrat-Villatoro J, Quintana M, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Jun 4;9(6):1733.
65. Ñamendys-Silva SA, Alvarado-Ávila PE, Domínguez-Cherit G, Rivero-Sigarroa E, Sánchez-Hurtado LA, Gutiérrez-Villaseñor A, et al. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: A multicenter observational study. *Heart and Lung*. 2021;50(1):28–32.
66. Fresán U, Guevara M, Elía F, Albéniz E, Burgui C, Castilla J, et al. Independent Role of Severe Obesity as a Risk Factor for COVID-19 Hospitalization: A Spanish Population-Based Cohort Study. *Obesity*. 2021;29(1):29–37.

67. Gao F, Zheng KI, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. *Diabetes Care*. 2020;43(7):E72–4.
68. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020;4–6.
69. Kornilov SA, Lucas I, Jade K, Dai CL, Lovejoy JC, Magis AT. Plasma levels of soluble ACE2 are associated with sex, Metabolic Syndrome, and its biomarkers in a large cohort, pointing to a possible mechanism for increased severity in COVID-19. *Critical Care*. 2020;24(1):4–6.
70. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(11):1061–9.
71. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]*. 2020;146(1):110–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
72. Mann, EO and Mody I (UCLA). ACE2, COVID-19, and ACE Inhibitor and ARB Use during the Pandemic: The Pediatric Perspective. *Physiology & behavior*. 2017;176(5):139–48.
73. Guo L, Shi Z, Zhang Y, Wang C, Do Vale Moreira NC, Zuo H, et al. Comorbid diabetes and the risk of disease severity or death among 8807 COVID-19 patients in China: A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;166(December 2019):108346.
74. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *The BMJ*. 2020;369:1–24.
75. Hayden MR. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(7).
76. CDC. 2021. p. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-ext>.
77. Chhiba KD, Patel GB, Vu HT, Chen MM. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 2020;146(2):307–14.

78. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–20.
79. Zhang J jin, Cao Y yuan, Tan G, Dong X, Wang B chen, Lin J, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;76(2):533–50.
80. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in covid-19 pneumonia. *Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(11):1762–9.
81. Ferastraoaru 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(3):1152-1162.e3.
82. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):1–7.
83. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2021;26(3):107–8.
84. Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B, et al. Risk Factors of Severe Cases with COVID-19: A Meta-Analysis. *Epidemiology and Infection*. 2020;
85. Gandini O, Criniti A, Ballesio L, Giglio S, Galardo G, Gianni W, et al. Serum Ferritin is an independent risk factor for Acute Respiratory Distress Syndrome in COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81(6):979–97.
86. Ian Huang, Raymond Pranata, Michael Anthonius Lim, Alisjahbana AO and B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2020;14:1–14.
87. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934–43.
88. Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, Chen W, Gu B. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clinica Chimica Acta*. 2020;509(June):180–94.

89. Noel C. Chan JIW. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood*. 2020;136(4):380–1.
90. Bi X, SU Z, Yan H, Du J, Wang J, Chen L, et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. *Platelets* [Internet]. 2020;31(5):674–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1760230>
91. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2020;56(1):17–20.
92. Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020;195(January):219–25.
93. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2012;307(23):2526–33.
94. Hernández-Cárdenas CM, Choreño-Parra JA, Torruco-Sotelo C, Jurado F, Serna-Secundino H, Aguilar C, et al. Clinical Risk Factors for Mortality Among Critically Ill Mexican Patients With COVID-19. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:1–23.
95. Sunjaya AP, Allida SM, di Tanna GL, Jenkins C. Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Asthma* [Internet]. 2021;0(0):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1888116>
96. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
97. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(1):151–60.
98. Coperchini F, Chiovato L, Rotondi M. Interleukin-6, CXCL10 and Infiltrating Macrophages in COVID-19-Related Cytokine Storm: Not One for All But All for One! *Frontiers in Immunology*. 2021;12(April):1–8.
99. Monedero P, Gea A, Castro P, Candela-Toha AM, Hernández-Sanz ML, Arruti E, et al. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Critical Care* [Internet]. 2021;25(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03422-3>

100. Dupuis C, de Montmollin E, Buetti N, Goldgran-Toledano D, Reignier J, Schwebel C, et al. Impact of early corticosteroids on 60-day mortality in critically ill patients with COVID-19: A multicenter cohort study of the OUTCOMEREA network. *PLoS ONE*. 2021;16(8 August):1–16.
101. Girish N. Nadkarni, MD, MPH, CPH, a, b, c D, \* Anuradha Lala, MD, a, e F, \* Emilia Bagiella, PHD, e, f, g Helena L. Chang, PHD, e H, Pedro R. Moreno, MD, f Elisabet Pujadas, MD, PHD, g Varun Arvind, BS, h, i Sonali Bose, MD, MS B, Alexander W. Charney, MD, PHD, a, j, k Martin D. Chen, MD, l Carlos Cordon-Cardo, MD, PHD, g Andrew S. Dunn, MD B, Michael E. Farkouh, MD, m Benjamin S. Glicksberg, PHD, a, c, k Arash Kia, MD, e Roopa Kohli-Seth, MD N, et al. Anticoagulation , Bleeding , Mortality , and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY*. 2020;76(16):1–13.
102. Ishan Paranjpe, Valentin Fuster, Anuradha Lala, Adam J Russak, Benjamin S Glicksberg, Matthew A Levin, Alexander W Charney, Jagat Narula, Zahi A Fayad, Emilia Bagiella, Shan Zhao GNN. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):1–4.
103. Garcia E, Marian B, Chen Z, Li K, Lurmann F, Gilliland F, et al. Long-term air pollution and COVID-19 mortality rates in California: Findings from the Spring/Summer and Winter surges of COVID-19. *Environmental Pollution*. 2021 Oct;118396.
104. Liang D, Shi L, Zhao J, Liu P, Sarnat JA, Gao S, et al. Urban Air Pollution May Enhance COVID-19 Case-Fatality and Mortality Rates in the United States. *Innovation(China)* [Internet]. 2020;1(3):100047. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2020.100047>
105. Semczuk-Kaczmarek K, Rys-Czaporowska A, Sierdzinski J, Kaczmarek LD, Szymanski FM, Platek AE. Association between air pollution and COVID-19 mortality and morbidity. *Internal and Emergency Medicine* [Internet]. 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02834-5>
106. López-Feldman A, Heres D, Marquez-Padilla F. Air pollution exposure and COVID-19: A look at mortality in Mexico City using individual-level data. *Science of the Total Environment* [Internet]. 2021;756:143929. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143929>
107. Bourdrel T, Annesi-Maesano I, Alahmad B, Maesano CN, Bind MA. The impact of outdoor air pollution on covid-19: A review of evidence from in vitro, animal, and human studies. Vol. 30, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2021. p. 1–18.

108. Lakey PSJ, Berkemeier T, Tong H, Arangio AM, Lucas K, Pöschl U, et al. Chemical exposure-response relationship between air pollutants and reactive oxygen species in the human respiratory tract. *Scientific Reports*. 2016 Sep 8;6.
109. Cienciewicki J, Jaspers I. Air pollution and respiratory viral infection. Vol. 19, *Inhalation Toxicology*. 2007. p. 1135–46.
110. Kesic MJ, Meyer M, Bauer R, Jaspers I. Exposure to ozone modulates human airway protease/antiprotease balance contributing to increased influenza a infection. *PLoS ONE*. 2012 Apr 9;7(4).
111. Miyashita L, Foley G, Semple S, Grigg J. Traffic-derived particulate matter and angiotensin-converting enzyme 2 expression in human airway epithelial cells. *bioRxiv*. 2020;