

REVISIÓN

Asthma, allergies and COVID-19: a review of what we know

Asma, alergias y COVID-19: un repaso a lo que sabemos

Carlos Alfredo Miló Valdés¹  , Adrián Alejandro Vitón Castillo^{1,2}  , Lidia Cecilia Pérez Acevedo³  

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, Hospital Pediátrico Provincial Docente “Pepe Portilla”. Pinar del Río, Cuba.

²AG Editor. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

Citar como: Miló Valdés CA, Vitón Castillo AA, Pérez Acevedo LC. Asthma, allergies and COVID-19: a review of what we know. South Health and Policy. 2026; 5:384. <https://doi.org/10.56294/shp2026384>

Enviado: 25-02-2025

Revisado: 10-05-2025

Aceptado: 14-07-2025

Publicado: 01-01-2026

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbaló 

Autor para la correspondencia: Carlos Alfredo Miló Valdés 

ABSTRACT

Introduction: allergies are exaggerated reactions of the immune system to normally harmless substances, while asthma is a chronic disease that inflames the airways. Although people with asthma may be more susceptible to respiratory infections, the relationship between COVID-19 and asthma and allergies is contradictory and a matter of debate.

Objective: to summarize the theoretical background on the relationship between allergic diseases, such as asthma, and COVID-19.

Development: there is no conclusive evidence on the relationship between asthma, especially the allergic phenotype, and COVID-19. However, several aspects of immunopathogenesis may influence this interaction. The type I interferon response in asthmatics does not seem defective, and ACE2 underexpression could slow down the infection, allowing an adequate antiviral response. Eosinophils, which protect against viral infections, could compensate for the eosinopenia observed in COVID-19. The elevated presence of Th2 cells in asthmatics could also offer protection against severe forms of the disease. Despite this, asthma can predispose to severe symptoms due to inflammation and changes in the respiratory microbiota.

Conclusions: the relationship between asthma, allergies and COVID-19 is complex and subject to debate, influenced by multiple factors. Additional studies are needed to better understand these interactions and the genetic and environmental factors that may affect the prevalence and response to these diseases.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Allergies; Asthma; Infection.

RESUMEN

Introducción: las alergias son reacciones exageradas del sistema inmunológico a sustancias normalmente inofensivas, mientras que el asma es una enfermedad crónica que inflama las vías respiratorias. Aunque las personas con asma pueden ser más susceptibles a infecciones respiratorias, la relación entre la COVID-19 y el asma y las alergias es contradictoria y tema de debate.

Objetivo: resumir los antecedentes teóricos sobre la relación entre las enfermedades alérgicas como el asma y la COVID-19.

Desarrollo: no hay evidencia concluyente sobre la relación entre el asma, especialmente el fenotipo alérgico, y la COVID-19. Sin embargo, varios aspectos de la inmunopatogenia pueden influir en esta interacción. La respuesta de interferón tipo I en asmáticos no parece defectuosa, y la subexpresión de ACE2 podría ralentizar la infección, permitiendo una respuesta antiviral adecuada. Los eosinófilos, que protegen contra infecciones virales, podrían compensar la eosinopenia observada en COVID-19. La elevada presencia de células Th2 en asmáticos podría también ofrecer protección frente a formas graves de la enfermedad. A pesar de esto, el

asma puede predisponer a síntomas graves debido a la inflamación y cambios en la microbiota respiratoria. **Conclusiones:** la relación entre asma, alergias y COVID-19 es compleja y está sujeta a debate, influenciada por múltiples factores. Estudios adicionales son necesarios para entender mejor estas interacciones y los factores genéticos y ambientales que pueden afectar la prevalencia y respuesta a estas enfermedades.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; Alergias; Asma; Infección.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus (CoV) de 2019 (COVID-19, del acrónimo en inglés *coronavirus disease 2019*) es una enfermedad contagiosa causada por el virus SARS-CoV-2 (siglas del inglés, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo).^(1,2,3) El primer caso fue identificado en Wuhan, Hubei, China, en diciembre de 2019.^(1,2,4,5,6) La enfermedad se diseminó rápidamente a nivel global resultando en la pandemia de COVID-19. La Organización Mundial de la Salud (OMS) designó el brote como una emergencia de salud pública de importancia internacional desde el 30 de enero de 2020 al 5 de mayo de 2023.^(1,7)

El SARS-CoV-2, es un virus envuelto, esférico, que pertenece a la familia de los betacoronavirus, con genoma ARN monocatenario lineal en sentido positivo, se considera de origen zoonótico, por el brote inicial y la similitud con otros brotes por coronavirus.^(1,6,8,9)

La vía de transmisión entre humanos es aérea, a través de gotas y aerosoles liberados durante la tos, el estornudo y el habla. Se piensa que un inóculo de 200 a 800 viriones viables es suficiente para iniciar una infección. Además, se documentó la transmisión del virus a través de la superficie ocular y la presencia prolongada de ARN viral en muestras fecales. Los CoV pueden persistir en superficies inanimadas durante días, lo que también podría ser el caso del SARS-CoV-2, por lo que representa un riesgo prolongado de infección.^(1,6,10)

La infección humana por SARS-CoV-2 tiene un curso clínico clásico similar al de un virus respiratorio en más del 80 % de los pacientes, con un curso de leve a moderado y autolimitado.^(11,12) Parece que la población de todas las edades es susceptible a la infección por SARS-CoV-2 y la edad media de infección es de alrededor de 50 años. Sin embargo, las manifestaciones clínicas difieren con la edad. En general, los hombres mayores de 60 años con comorbilidades tienen más probabilidades de desarrollar enfermedades respiratorias graves que requieran hospitalización o incluso morir, mientras que la mayoría de los jóvenes y los niños son asintomáticos, o sólo padecen enfermedad leve (sin neumonía o neumonía leve). En particular, para las mujeres embarazadas el riesgo de enfermedad no parece ser mayor. Sin embargo, se han reportado evidencias de transmisión transplacentaria del SARS-CoV-2.^(1,13,15)

En caso de infección, los síntomas más comunes son fiebre, fatiga y tos seca. Los síntomas menos comunes incluyen expectoración, cefalea, hemoptisis, diarrea, anorexia, faringitis, dolor de pecho, escalofríos, náuseas y vómitos. Los pacientes también han informado pérdida o trastornos del olfato y el gusto. La mayoría de las personas muestran signos de enfermedad después de un período de incubación de 1 a 14 días (comúnmente alrededor de 5 días), y la disnea y la neumonía se desarrollan en un tiempo promedio de 8 días después del inicio de la enfermedad.^(1,6,12,13,14,16,17,18)

En la mayoría de los países, se observaron más muertes en hombres infectados que en mujeres infectadas.^(13,14,19,20,21) También, se observó una mayor tasa de mortalidad por COVID-19 en fumadores,⁽²²⁾ personas obesas y pacientes que padecían enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular o cáncer.^(4,6,12,13,23) El mayor cambio en la mortalidad se asocia a la aparición de la variante Ómicron, altamente transmisible, con una tasa de mortalidad más baja que otras variantes.⁽¹³⁾

En la actualidad, no se recomienda ninguna terapia curativa para la COVID-19, excepto la atención de apoyo personalizada.⁽²⁰⁾

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de resumir los antecedentes teóricos sobre la relación entre las enfermedades alérgicas como el asma y la COVID-19

MÉTODO

Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos *Redalyc*, *Elsevier Science Direct*, *PubMed/ Medline*, *SciELO*, así como en los servicios *ClinicalKeys* y el buscador Google Académico. Para recuperar la información se emplearon estrategias de búsqueda avanzada, mediante la estructuración de fórmulas de búsqueda con el empleo de los términos “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “células T”, “anticuerpos IgE”, “alergia”, “asma”, “atopia”, etc. así como sus equivalentes en idioma inglés. De los resultados de búsqueda se seleccionaron aquellos documentos que aportaran información teórica y empírica, en idioma español o inglés, priorizando aquellos publicados en el período 2020-2024.

DESARROLLO

La enfermedad alérgica, en sentido amplio, hace referencia a las enfermedades inmunomediadas por contacto con agentes o sustancias que son inocuos para la mayoría de los sujetos de la población. No obstante, en el ámbito clínico se reconocen como “alergias” las enfermedades por mecanismos de hipersensibilidad del tipo I, caracterizada por una respuesta inmune tipo 2 que involucra células Th2, células B productoras de IgE, ILC2, macrófagos M2, células NK y NKT secretoras de IL-4, basófilos, eosinófilos y mastocitos y niveles séricos elevados de IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31 e IgE alérgeno-específica.^(24,25,26,27,28) A este espectro pertenecen la dermatitis atópica, las alergias alimentarias, la rinitis alérgica y el asma; como entidades más frecuentes y que pueden tener carácter transitorio.^(29,30,31,32)

Es probable que los individuos que finalmente desarrollan un asma alérgica padezcan o hayan padecido de alguna de las otras entidades de la marcha atópica. Ciertamente esto pudiera ser un factor confusor y fuente de sesgo: el antecedente de alergia pudiera estar enmascarado por el de asma, entidad con cuadro clínico más llamativo, mejor definido, y de posible riesgo inmediato para la vida, así como por el efecto del tratamiento farmacológico intercrisis utilizado de forma sostenida.

La agrupación de las enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, rinitis alérgica, etc.) bajo la etiqueta general de “alergia”, lo que dificultó la comparación de los resultados obtenidos con los de otros estudios donde sí disciernen las entidades por separado y se analizan las repercusiones de la fisiopatología alérgica específica del sistema respiratorio y otras de carácter sistémico en el contexto de la COVID-19.

El asma es una enfermedad heterogénea, con importantes diferencias específicas de cada paciente en la edad de inicio, los factores de riesgo asociados y los grados de gravedad, comorbilidad y respuesta al tratamiento.⁽²⁵⁾

Actualmente, el asma se considera un diagnóstico general que consta de varias presentaciones clínicas (fenotipos) y distintos mecanismos fisiopatológicos (endotipos). El asma alérgica es el fenotipo de asma más común con inicio temprano, mediada por Th2 e IgE.⁽³³⁾

La inflamación de las vías respiratorias se produce debido a una respuesta alérgica que se agrava y reduce la función pulmonar. Las citocinas son las principales responsables de este proceso. Según el predominio del patrón Th2, la fisiopatología del asma se puede clasificar en dos endotipos: T2 “alto” o T2 “bajo”.⁽²⁴⁾

El asma alérgica (tipo 2 “alto”) tiende a comenzar en la infancia y se asocia con respuestas de las células Th2, que también se observan en otras afecciones alérgicas como la dermatitis atópica o la rinitis alérgica.⁽²⁵⁾ Estas entidades nosológicas pertenecen a la denominada “marcha atópica”.^(28,29,30)

Esta forma de asma es inducida por encuentros tempranos con alérgenos ambientales como los ácaros del polvo doméstico (APD), polen, cucarachas o caspa de animales, aunque puede inducirse más adelante en la vida cuando se encuentra un nuevo alérgeno.⁽²⁵⁾

En el asma, existe una mayor permeabilidad de la barrera de células epiteliales, por la existencia de variantes hipomórficas de las proteínas de unión estrecha que consolidan la unidad del epitelio respiratorio. Los alérgenos como el APD o la cucaracha, dotados de actividad enzimática, son capaces de romper las uniones intercelulares provocando la pérdida de los contactos intercelulares. El daño a las células epiteliales es una característica presente en todos los fenotipos del asma y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.⁽²⁵⁾

Las células epiteliales pulmonares expresan una gran variedad de PRR. Estos permiten a las células epiteliales responder a una amplia variedad de desencadenantes externos mediante la producción de quimiocinas y citocinas. En ratones, la exposición a alérgenos puede desencadenar la producción de IL-1a, GM-CSF, M-CSF y TGF- β , pero las citocinas mejor descritas en el contexto del asma son IL-33, TSLP, e IL-25. La producción de estas “alarminas” es dependiente de la vía TLR4/MyD88 y está aumentada en las mucosas respiratorias de los pacientes asmáticos tipo 2 “alto”, y sus niveles se correlacionan positivamente con la gravedad de la enfermedad.⁽²⁵⁾ Los pacientes con asma alérgica eosinofílica tienen niveles séricos elevados de IL-33 y mayor expresión de ST2 en la sangre y los eosinófilos del esputo en comparación con los fenotipos no alérgicos y no eosinófilos. Los niveles más altos de IL-25 se asocian a mayor hiperreactividad bronquial (HRB), eosinofilia en sangre y mucosas, IgE sérica más alta, engrosamiento subepitelial y mayor expresión de la firma de genes Th2. Por su parte, TSLP contribuye a la longevidad de ILC2 y a la resistencia al tratamiento con corticoides.^(24,25)

Las ILC realizan funciones específicas de tejido que dependen de las señales que reciben. Las ILC2 responden principalmente a las citocinas IL-33, IL-25 y TSLP derivadas del epitelio, que inducen su proliferación y activación. Las ILC2 se parecen a las células Th2 ya que también expresan GATA-3, factor de transcripción prototípico asociado a Th2, y producen IL-5, IL-9 e IL-13.⁽²⁵⁾

El inicio de respuestas Th2 en los pulmones y otros órganos se ha atribuido a la población cDC2. Las citocinas derivadas de epitelio, estimulan las cDC2 CD11b+ implicadas en la diferenciación de células Th2. Por el contrario, las cDC1 CD103+ residentes del pulmón y las Mo-DC no son capaces de inducir respuestas Th2 e incluso se ha demostrado que protegen del desarrollo de asma mediante la producción de IL-12, asociada al patrón Th1 e inhibidora de las respuestas Th2.⁽²⁵⁾

Para poder inducir una inmunidad Th2 adecuada, las cDC2 necesitan migrar desde el tejido pulmonar a los

ganglios linfáticos de drenaje, un proceso controlado por la IL-13 derivada de ILC2 y por IFN tipo I. El papel el IFN tipo I, normalmente asociado con respuestas antimicrobianas, aún no está claro.⁽²⁵⁾

El número de DC aumenta en las vías respiratorias de los pacientes con asma. En el pulmón, la mayoría de las cDC CD1c+ expresan el receptor 1 de fracción cristalizante ϵ (Fc ϵ RI) de alta afinidad, lo que sugiere un papel para la IgE y estas DC en la inflamación Th2 de las vías respiratorias, y sugiere que están altamente relacionadas con las cDC2. Las Mo-DC, que se acumulan después de una exposición al alérgeno, producen quimiocinas involucradas en la atracción de células Th2 y eosinófilos a los pulmones.⁽²⁵⁾

Al reconocer los alérgenos, las células Th2 específicas producen IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, que conducen a la acumulación de eosinófilos en la pared de las vías respiratorias, la sobreproducción de moco, y la síntesis de IgE por células B específicas de alérgenos, que pueden detectarse en el suero o mediante una prueba cutánea.^(24,25)

La IL-4 posee un amplio espectro de actividades biológicas y podría considerarse como la principal citocina involucrada en la patogénesis de los trastornos alérgicos. La IL-4 induce el cambio de clase de inmunoglobulina IgE por parte de las células B, promueve la hiperreactividad bronquial e induce la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1; esto conduce a una mayor adhesividad del endotelio a los monocitos, células T, basófilos y eosinófilos.^(24,25)

La IL-5 moviliza los eosinófilos de la médula ósea durante la inflamación alérgica. También impulsa la activación, proliferación y supervivencia de los eosinófilos en los tejidos periféricos. En general, CCR3, el receptor de eotaxina, junto con la expresión de varias moléculas de adhesión como VCAM-1, permiten el reclutamiento de eosinófilos del torrente sanguíneo hacia los tejidos inflamados.^(24,25)

La IL-13 se origina a partir de linfocitos T, linfocitos B y mastocitos activados. Esta citocina actúa directamente sobre las células epiteliales respiratorias y los músculos lisos, provocando hiperreactividad de las vías respiratorias, eosinofilia y aumento de la producción de varias glicoproteínas.⁽²⁴⁾ Recientemente se identificó un subconjunto de células Tfh productoras de IL-13 que estimulan la producción de IgE.⁽²⁵⁾

La IL-9, liberada por diferentes células como mastocitos, células Th2 y células ILC2, inicia la amplificación de las células T activadas y la diferenciación de los mastocitos. También estimula la secreción de IgE de las células B y principalmente de los mastocitos para responder a los alérgenos mediante la expresión elevada de los receptores Fc ϵ RI en la superficie celular. La IL-9 también impide la secreción excesiva de moco y amplía la regulación de los genes de las células epiteliales por parte de la IL-13.^(24,25)

Una vez que las células Th2 se generan en los ganglios linfáticos de drenaje de los pulmones, parte de ellas interactúan localmente con las células B, que se convertirán en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Bajo la influencia de IL-4 e IL-13, las células B producirán preferentemente IgE. La producción de IgE tiene lugar en los órganos linfoides secundarios, y hay evidencia de que también puede ocurrir en la mucosa pulmonar.⁽²⁵⁾

La IgE puede unirse a sus receptores Fc ϵ RI, de alta afinidad, y CD23, de baja afinidad. Fc ϵ RI se expresa en basófilos, mastocitos, eosinófilos y células dendríticas, endoteliales, epiteliales y del músculo liso de las vías respiratorias. En el asma alérgica, un conjunto de células B de memoria IgG+ cambian de clase a IgE y se convierten en células plasmáticas de larga vida en respuesta a la IL-4 y/o la IL-13.⁽²⁵⁾

El entrecruzamiento de dos moléculas de IgE adyacentes, provocado por la unión al alérgeno, activa los mastocitos y basófilos para liberar mediadores bioactivos preformados, como histamina y proteasas neutras (triptasa y quimasa). También producen grandes cantidades de mediadores lipídicos [cisteinil leucotrienos (LT) o PGD₂], y citocinas Th2, para reforzar el ambiente inflamatorio presente.⁽²⁵⁾

La interacción de la IgE con los mastocitos y los basófilos es responsable de la fase rápida de la respuesta alérgica, que se caracteriza por un aumento de la permeabilidad vascular y un mayor reclutamiento celular en el pulmón. En las vías respiratorias, los mastocitos se localizan cerca de las glándulas mucosas de la capa submucosa, y la liberación de PGD₂, LTC₄, IL-4 e IL-13 desencadena la hiperproducción de moco por parte de las células caliciformes.^(24,25)

Finalmente, la localización de los mastocitos en los músculos lisos de las vías respiratorias es una característica clave en la patogenia del asma y contribuye a la hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y a la HRB.⁽²⁵⁾

La proliferación, contracción y producción de citocinas y quimiocinas, son las respuestas directas del músculo liso a la IgE, lo que contribuye a la hiperreactividad de las vías respiratorias.⁽²⁵⁾

La IgE también puede unirse a Fc ϵ RI en las DC y facilitar la presentación de alérgenos a los linfocitos Th2 de memoria. La presentación de alérgenos mediada por IgE disminuye el umbral para generar respuestas de células Th2; y a la vez, conduce a una mayor producción de IgE alérgeno-específica.⁽²⁵⁾

La IgE, al unirse a los Fc ϵ RI en las pDC también reduce la señalización intracelular de IFN tipo I, lo que afecta el correcto enfrentamiento a virus respiratorios.^(25,34)

La inflamación eosinofílica conduce a un daño continuo a las células estructurales del pulmón dado por la liberación de las proteínas granulares citotóxicas. Los factores fibrogénicos asociados a los eosinófilos (como el TGF- β) conducen a la remodelación de las vías respiratorias. Además, la activación de los eosinófilos y la liberación del contenido de sus gránulos cerca de los nervios de las vías respiratorias cambia el tono de los nervios parasimpáticos y promueve la HRB.⁽²⁵⁾

Los episodios sucesivos de daño y reparación del epitelio provocan la modificación de las vías respiratorias. Tales modificaciones llevan a la pérdida de la contractibilidad, dilatación por el deterioro de la elasticidad y edema.⁽²⁴⁾

Recientemente se ha demostrado que las células epiteliales de la mucosa respiratoria de pacientes con alergia expresan menos moléculas ACE2 que las de donantes sanos.^(35,36) Las citocinas tipo 2, como IL-13, están negativamente relacionadas con la expresión de ACE2; y al reducir la expresión de la enzima, reducen también el efecto antiinflamatorio de Ang1-7.⁽³⁷⁾

En concordancia, el análisis de MA murinos transgénicos reveló una susceptibilidad diferente a la infección por SARS-CoV-2 dependiendo de su polarización inducida por citocinas. El tratamiento *in vitro* con IFN- γ y lipopolisacárido causó mayores tasas de infección en comparación con los animales pretratados con IL-4.^(38,39)

La expresión de ACE2 entre pacientes asmáticos varía según los endotipos del asma. La expresión de ACE2 en asmáticos tipo 2 “bajo” es mayor que en asmáticos tipo 2 “alto”, esto incluye los fenotipos asociados a la obesidad, el tabaquismo y el asma asociada a la edad.^(37,40)

La expresión de ACE2 también se asoció significativamente de manera inversa con los biomarcadores de tipo 2, incluido el número de resultados positivos de las pruebas de IgE específica de alérgeno, el nivel total de IgE y la expresión epitelial nasal de IL-13. En niños con asma, la sensibilización alérgica moderada y alta se ha asociado con reducciones en la expresión de ACE2 en comparación con los niños asmáticos con sensibilización alérgica mínima o nula. Sin embargo, es probable que factores adicionales más allá de la expresión de ACE2 modulen la respuesta a la COVID-19 en personas con alergia.^(37,40,41,42)

Los corticosteroides inhalados en dosis bajas podrían ejercer efectos protectores en pacientes con asma al reducir la inflamación de las vías respiratorias y la expresión de ACE2 y TMPRSS2. Esto fue comprobado para el SARS-CoV y pudiera ser un factor reductor de la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2.^(40,43)

Sin embargo, los asmáticos tipo 2 “alto” muestran una expresión significativamente mayor de TMPRSS2, mientras que en los tipo 2 “bajo” es similar a la de los participantes sanos. TMPRSS2 facilita la infección por el CoV humano 229E, el CoV relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio y los virus de la influenza H1N1, H3N2 y H7N9. Por tanto, el aumento de la expresión de TMPRSS2 podría anular cualquier efecto protector de la expresión reducida de ACE2.⁽³⁷⁾

La expresión de ACE2 en células epiteliales nasales es menor en pacientes con rinitis y asma no controlada.⁽³⁷⁾ La expresión de IFN en pacientes con enfermedades atópicas leves o fáciles de controlar es comparable a la de los controles sanos, lo que muestra la importancia de controlar la actividad de la enfermedad.⁽²⁷⁾

Se ha propuesto que las personas con asma están predispuestas a respuestas alérgicas que podrían anular la respuesta antiviral, manifestándose como una susceptibilidad elevada y una respuesta inmune deficiente a la infección viral.^(27,39,44)

Los virus respiratorios son los desencadenantes más comunes de las exacerbaciones del asma, pero no todos afectan a los pacientes por igual. En las exacerbaciones del asma, se identificó al rinovirus (RV) humano como el principal contribuyente individual y los CoV no parecen inducir exacerbaciones con frecuencia.⁽⁴⁵⁾

Un número sustancial de estudios ha demostrado un retraso y/o deficiencia en la inducción de IFN después de una infección por RV en pacientes con asma. Esta deficiencia antiviral se manifiesta *in vivo* como una mayor carga viral en sujetos con asma en comparación con sujetos sanos. Los sujetos con asma muestran una desregulación de la expresión de genes antivirales.⁽⁴⁶⁾ Además, los asmáticos no logran regular positivamente varias moléculas inmunosupresoras como CTLA-4 y CD69.⁽³⁴⁾ La producción de IFN por las células epiteliales bronquiales y las pDC está alterada en individuos asmáticos, lo que explica la apoptosis alterada y el aumento de la replicación de rinovirus. También se ha observado una expresión deficiente de IFN- α/β en pacientes asmáticos después de una infección viral, lo que se asocia con un aumento de la carga viral y resultados clínicos adversos.⁽²⁷⁾

Los modelos murinos demuestran que la deficiencia en la señalización de IFN tipo I conduce a una activación desregulada de las ILC2 y a una inmunopatología tipo 2 asociada a la infección. El IFN- β actúa directamente y disminuye significativamente la secreción de citocinas por las ILC2 humanas, inhibe el aumento de la eosinofilia pulmonar y suprime la HRB inducidas por la IL-33. También hay evidencia de lo contrario: la IL-33 desempeña un papel amortiguador de las respuestas innatas y adaptativas tipo 1, incluida la supresión del IFN- β .⁽³⁴⁾

Durante la exacerbación del asma inducida por virus, las células epiteliales del pulmón producen grandes cantidades de IL-33, lo que podría suprimir las respuestas antivirales al disminuir la producción de IFN tipo I y favorecer las exacerbaciones del asma.⁽²⁵⁾

El entrecruzamiento de IgE, un sello distintivo de las enfermedades alérgicas, es capaz de atenuar las respuestas antivirales al anular la respuesta de IFN- α , disminuir la regulación positiva de TLR-7 e interrumpir la maduración de pDC, mientras que las concentraciones de IgE sérica se correlacionan inversamente con una reducción de la secreción de IFN- α . Estas observaciones sugieren un posible mecanismo de la respuesta antiviral alterada en pacientes asmáticos.⁽²⁷⁾

En niños preescolares asmáticos, se encontró igual deficiencia durante una fase asintomática; sin embargo,

durante las exacerbaciones inducidas por virus hay una producción retrasada, pero suficiente, de IFN- α medible. A su vez, las células epiteliales de sujetos asmáticos infectados con virus sincitial respiratorio (RSV) muestran una respuesta de interferón conservada.⁽⁴⁶⁾

Algunas citocinas tipo 2 también tienen efectos antiinflamatorios. Por ejemplo, la IL-4 suprime el desarrollo de células Th1 desde la etapa activada Th0, e inhibe la producción de IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-12. La IL-13 tiene efectos reguladores al inhibir la secreción de IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β y proteína quimiotáctica de monocitos-3. La IL-9 reduce la secreción de TNF- α e IL-10, pero aumenta la secreción del TGF- β en monocitos activados.⁽²⁷⁾

A diferencia de los RV, los CoV estacionales no se han informado como un desencadenante importante de la exacerbación del asma. Ello sugiere una diferencia fundamental en cómo los CoV y los RV interactúan y estimulan el sistema inmune del hospedero asmático.⁽³⁴⁾

Los resultados de Yang y col.⁽⁴⁷⁾ sugieren que los pacientes con enfermedades alérgicas respiratorias tienen un mayor riesgo de experimentar peores resultados clínicos de COVID-19. En su investigación, la dermatitis atópica no mostró una asociación potencial con los resultados clínicos de la COVID-19, aunque es una enfermedad alérgica, lo que implica que los cambios en el entorno inmunológico local en el sistema respiratorio, parecen ser más importantes en la progresión de la infección que los efectos inmunológicos sistémicos.

Los efectos variados del SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios sobre las enfermedades alérgicas respiratorias pueden deberse al uso de diferentes receptores moleculares expresados por las células epiteliales respiratorias.⁽⁴⁰⁾

Es llamativo que las exacerbaciones de asma producidas por virus se inducen principalmente en pacientes con un índice de masa corporal elevado, con eosinofilia (pacientes tipo 2 “alto”) y con una producción disminuida de IFN tipo I.⁽²⁵⁾

En conjunto, los diferentes estudios sugieren que la variabilidad del resultado clínico del enfrentamiento de los individuos asmáticos y alérgicos a virus respiratorios, como el SARS-CoV-2, dependen en gran medida del virus, el endotipo del asma, el estado de control de la enfermedad, las comorbilidades de los pacientes, etc.⁽⁴⁶⁾

El hecho de que la mayoría de la población asmática no enfrenta ninguna complicación secundaria o exacerbación debido al COVID-19 y que las investigaciones recientes encuentran evidencia contra la acción protectora del asma alérgica/tipo 2 “alto” en el COVID-19, es aún motivo de controversia.⁽²⁴⁾

La inconsistencia de los hallazgos en los diversos estudios internacionales puede deberse a la heterogeneidad de los endotipos del asma (asma alérgica o T2 “alto” versus asma no alérgica o T2 “bajo”). De forma que se sugiere un posible papel protector del asma alérgica, mientras que el asma no alérgica predispone a formas más severas de la COVID-19.

Esta idea está en línea con estudios que sugieren que el asma alérgica puede no ser un factor de riesgo para la COVID-19, especialmente cuando está bien controlada. La inmunidad “inclinada” hacia el patrón Th2 puede proteger contra la enfermedad COVID-19 grave debido a la regulación cruzada entre las respuestas inmunes alérgicas y mediadas por interferón.⁽⁴⁸⁾ Además, las terapias convencionales para el asma también podrían reducir los riesgos de que los asmáticos sufran una infección por el virus al aliviar la inflamación o mejorar la defensa antiviral. Se plantea que los asmáticos cumplen mejor su tratamiento y respetaban el distanciamiento social para evitar la infección pulmonar grave.⁽⁴⁹⁾

Algunos estudios sugieren que los medicamentos para el tratamiento del asma y las alergias protegen contra el desarrollo de COVID-19 grave y que los pacientes que toman estos medicamentos son menos propensos a la infección por SARS-CoV-2. Los antihistamínicos antagonistas del receptor H1 tienen actividad antiviral directa contra el SARS-CoV-2 al interferir con los primeros pasos de la replicación viral o al unirse a ACE2.^(50,51,52) El tratamiento con antagonistas del receptor H1 y azitromicina previene el deterioro de la inflamación pulmonar en pacientes de edad avanzada con infección por SARS-CoV-2.⁽⁵⁰⁾

El montelukast, un antagonista del receptor 1 de cisteinil leucotrienos, actúa como agente antiviral modulando la inmunidad innata y adaptativa. Reduce la secreción de moco de las glándulas respiratorias, afecta la activación y diferenciación de los linfocitos y bloquea la expresión de proteínas inflamatorias en el pulmón al inhibir la liberación de citocinas del patrón 2, especialmente en eosinófilos.⁽⁵³⁾ La levocetirizina, un antihistamínico de tercera generación, y el montelukast exhiben una notable actividad antiinflamatoria sinérgica en un espectro de proteínas de señalización, moléculas de adhesión celular y migración de leucocitos, eosinófilos y neutrófilos, lo que puede prevenir la progresión de la enfermedad y reducir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con COVID-19.⁽⁵⁰⁾

No existe en la literatura evidencia concluyente sobre esta relación contradictoria entre el asma (al menos el fenotipo alérgico, más común) y la COVID-19. Sin embargo, se pueden considerar varios fenómenos en la inmunopatogenia:

- La respuesta de IFN tipo I, aunque rezagada, no parece ser cualitativamente defectuosa en el individuo asmático. Quizás, la subexpresión de ACE2, que propicia una infección más lenta del epitelio respiratorio, de los MA y las CE, lograría “ganar tiempo” hasta el establecimiento de la respuesta antiviral más adecuada por los IFN.

- Los eosinófilos son capaces de proteger contra infecciones virales.^(27,54) Aunque en la COVID-19 se observa eosinopenia periférica, el infiltrado eosinofílico preexistente en las vías respiratorias del asmático pudiera compensar el déficit.
- La elevada presencia de células Th2 en las vías respiratorias podría proteger al sujeto asmático de la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, pese a la linfopenia característica de la COVID-19.⁽²⁴⁾
- La plasticidad de las células T, que les confiere la capacidad de expresar patrones mixtos de citocinas (Th2-Th17, Th1-Th17, etc.) pudieran jugar un papel importante, aún por dilucidar, en la respuesta específica ante el SARS-CoV-2.^(55,56,57)
- La administración de terapias antialérgicas pueden proteger directamente las vías respiratorias de los pacientes de la propagación viral, teniendo en cuenta que algunas cepas de CoV son inhibidas *in vitro* por combinaciones de fármacos nebulizados para el asma.^(35,40)

El asma, y otras condiciones alérgicas, pudieran proteger a los pacientes infectados de las formas graves de la COVID-19,⁽⁵⁸⁾ pero no es de extrañar que también propicien las condiciones para el desarrollo de síntomas. Ello lo atestigua la gran cantidad de evidencia sobre la infección de otros virus respiratorios en los individuos asmáticos: las cascadas inflamatorias desencadenadas por los macrófagos y linfocitos residentes, los cambios de composición de la microbiota respiratoria y la función antiviral disminuida de interferones y eosinófilos.⁽⁵⁹⁾

La heterogeneidad de los resultados arrojados por otras investigaciones sobre el tema revela que la relación entre el asma, las enfermedades alérgicas y la infección por SARS-CoV-2 y la evolución de la COVID-19 es y será un tema complejo y sujeto a intenso debate. Al respecto se pueden tener en cuenta varios factores:

Los endotipos y fenotipos del asma, y los criterios utilizados para definirlos, son factores confusores. Se ha visto que el predominio de un patrón u otro de la respuesta inmune influye directa e indirectamente en la respuesta del individuo a las enfermedades, y la predisposición de los individuos asmáticos y atópicos a infecciones respiratorias, principalmente virales, es un problema de salud descrito en abundancia.^(25,60,61,62)

La realización de estudios complementarios de laboratorio sería muy útil para determinar el estado atópico y tener noción del endotipo asmático que se manifiesta en los sujetos; para establecer comparaciones y asociaciones entre los endotipos y las observaciones clínico-epidemiológicas. Los mediadores celulares y moleculares del asma no son siempre factibles de estudiar, por su alto costo y la extensión de este tipo de estudios epidemiológicos; entonces, la mejor definición de los fenotipos clínicos pudiera, con ayuda de un mejor ejercicio de anamnesis, guiar a los investigadores sobre los mecanismos subyacentes del asma.

El origen geográfico de los estudios puede influir en los resultados.⁽⁶³⁾ La prevalencia de las enfermedades alérgicas y el asma varía entre las distintas zonas geográficas e incluso pueden existir profundas diferencias entre países de la misma zona. Esto puede deberse a las desigualdades en el acceso a los servicios de salud, las prácticas higiénicas asociadas a las culturas, la presencia de agentes sensibilizantes, etc.^(64,65)

Los factores genéticos están estrechamente relacionados con las enfermedades alérgicas como la rinitis alérgica, la dermatitis atópica y el asma, descritas como entidades multifactoriales en las que repercuten la susceptibilidad genética del individuo, las exposiciones ambientales puntuales, y la interacción entre ellas. Se desconoce si la predisposición genética a las enfermedades alérgicas también se relaciona con la susceptibilidad al SARS-CoV-2 y la evolución de la COVID-19.^(66,67) Además de los genes reconocidos por su asociación con las alergias y el asma, las variantes de los genes que intervienen en la interacción hospedero-SARS-CoV-2 (ACE2, TMPRSS2, etc.) y los genes propios del sistema inmune (IFN, PRRs, etc.) son dianas interesantes de estudio. En este sentido, los genes de grupos sanguíneos se han asociado a las enfermedades alérgicas, el asma, la atopia y la COVID-19.^(68,69,70,71,72,73,74,75)

Parecería que el asma preexistente tiene una influencia potencial en la susceptibilidad y el curso de la enfermedad al SARS-CoV-2; sin embargo, no existe evidencia que respalde esta relación. De hecho, los informes indican que las enfermedades alérgicas, en particular el asma, no representan un factor de riesgo para la morbilidad y mortalidad de la COVID-19.^(35,40) No obstante, en asmáticos graves, la COVID-19 puede provocar un empeoramiento de los síntomas del asma como ocurre con otras enfermedades virales.^(24,27,39,76,77)

CONCLUSIONES

La relación entre asma, alergias y COVID-19 es compleja y está sujeta a debate, influenciada por múltiples factores. Estudios adicionales son necesarios para entender mejor estas interacciones y los factores genéticos y ambientales que pueden afectar la prevalencia y respuesta a estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:141-54. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
2. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics.

Sig Transduct Target Ther 2020;5:128. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>.

3. Prakash S, Singh Jalal A, Pathak P. Forecasting COVID-19 Pandemic - A scientometric Review of Methodologies Based on Mathematics, Statistics, and Machine Learning. *Data and Metadata* 2024;3. <https://doi.org/10.56294/dm2024.404>.

4. Diamond MS, Kanneganti T-D. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 2022;23:165-76. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01091-0>.

5. Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, Tan Y, et al. The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Splens and Lymph Nodes 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427>.

6. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324:782. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.

7. De Paula Paredes A, Travieso Ramos N, Herrera Miranda GL. Implementation of an improvement strategy on the imaging spectrum of patients with COVID-19 for Imaging specialists. *Seminars in Medical Writing and Education* 2024;3:618. <https://doi.org/10.56294/mw2024618>.

8. Sapir T, Averch Z, Lerman B, Bodzin A, Fishman Y, Maitra R. COVID-19 and the Immune Response: A Multi-Phasic Approach to the Treatment of COVID-19. *IJMS* 2022;23:8606. <https://doi.org/10.3390/ijms23158606>.

9. Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 2020;20:389-91. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>.

10. Ortega-Martinez RA, Molina-Cardenas MA, Román-Calvimontes CE. Evaluation of the usefulness of a predictive model for the diagnosis of COVID-19 in relation to the TR-PCR test and rapid test, in patients at the Univalle Sud Hospital. *Seminars in Medical Writing and Education* 2024;3:614. <https://doi.org/10.56294/mw2024614>.

11. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Van De Veen W, Brügggen M, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75:1564-81. <https://doi.org/10.1111/all.14364>.

12. Xu G, Qi F, Li H, Yang Q, Wang H, Wang X, et al. The differential immune responses to COVID-19 in peripheral and lung revealed by single-cell RNA sequencing. *Cell Discov* 2020;6:73. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00225-2>.

13. Li Q, Wang Y, Sun Q, Knopf J, Herrmann M, Lin L, et al. Immune response in COVID-19: what is next? *Cell Death & Differentiation* 2022;29:1107-22.

14. Barreras Sixto D, Orraca Castillo O, Valdés Lanza L, Miló Valdés CA, Lugo Hernández A, Martínez Carmona Y. Aspectos clínicos-epidemiológicos de la COVID-19 en pacientes de Pinar del Río. *Rev Ciencias Médicas* 2022;26:e5486.

15. Aguilar-Janto LE, Quiroz-Valenzuela RJ, Mendoza-Barrientos LC. Prioritized sectors in the initial government response to face COVID-19. A systematic review. *Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias* 2024;3. <https://doi.org/10.56294/sctconf2024.1144>.

16. Ashraf UM, Abokor AA, Edwards JM, Waigi EW, Royfman RS, Hasan SA-M, et al. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. *Physiological Genomics* 2021;53:51-60. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00087.2020>.

17. Van Der Sluis RM, Holm CK, Jakobsen MR. Plasmacytoid dendritic cells during COVID-19: Ally or adversary? *Cell Reports* 2022;40:111148. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111148>.

18. Sonja J N, Ututalum CS, S P, Makhija H, Srishti P, Prakasam P. Epidemiological study on Covid-19

frequency, severity, and territorial spreading. *Salud, Ciencia y Tecnología* 2024;4. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2024.918>.

19. Boumaza A, Gay L, Mezouar S, Bestion E, Diallo AB, Michel M, et al. Monocytes and Macrophages, Targets of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: The Clue for Coronavirus Disease 2019 Immunoparalysis. *The Journal of Infectious Diseases* 2021;224:395-406. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab044>.

20. Luo X, Zhu Y, Mao J, Du R. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. *Scand J Immunol* 2021;93:e12989. <https://doi.org/10.1111/sji.12989>.

21. Gagliardi MC, Tieri P, Ortona E, Ruggieri A. ACE2 expression and sex disparity in COVID-19. *Cell Death Discov* 2020;6:37. <https://doi.org/10.1038/s41420-020-0276-1>.

22. Ghosh A, Girish V, Yuan ML, Coakley RD, Alexis NE, Sausville EL, et al. Combustible and electronic cigarette exposures increase ACE2 activity and SARS-CoV-2 Spike binding. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2022;205. <https://doi.org/10.1101/2021.06.04.447156>.

23. Guapisaca Gaona JS, Guartambel Cajamarca EB, Muñoz Palomeque DG, Angamarca Coello MF. Risk factors associated with the development of pulmonary thromboembolism in adult patients diagnosed with COVID-19. *Salud, Ciencia y Tecnología* 2022;2:212. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2022212>.

24. Ghosh S, Das S, Mondal R, Abdullah S, Sultana S, Singh S, et al. A review on the effect of COVID-19 in type 2 asthma and its management. *International Immunopharmacology* 2021;91:107309. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107309>.

25. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell* 2021;184:1469-85. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.016>.

26. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy* 2023;78:2851-74. <https://doi.org/10.1111/all.15889>.

27. Liu S, Zhi Y, Ying S. COVID-19 and Asthma: Reflection During the Pandemic. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2020;59:78-88. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08797-3>.

28. Mocanu M, Vâță D, Alexa A-I, Trandafir L, Patrașcu A-I, Hâncu MF, et al. Atopic Dermatitis—Beyond the Skin. *Diagnostics* 2021;11:1553. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091553>.

29. Tsuge M, Ikeda M, Matsumoto N, Yorifuji T, Tsukahara H. Current Insights into Atopic March. *Children* 2021;8:1067. <https://doi.org/10.3390/children8111067>.

30. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol* 2020;11:1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>.

31. Custovic A, Custovic D, Kljaić Bukvić B, Fontanella S, Haider S. Atopic phenotypes and their implication in the atopic march. *Expert Review of Clinical Immunology* 2020;16:873-81. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1816825>.

32. Licari A, Votto M, Brambilla I, Castagnoli R, Piccotti E, Olcese R, et al. Allergy and asthma in children and adolescents during the COVID outbreak: What we know and how we could prevent allergy and asthma flares. *Allergy* 2020;75:2402-5. <https://doi.org/10.1111/all.14369>.

33. Boonpiyathad T, Sözüner ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Seminars in Immunology* 2019;46:101333. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101333>.

34. Jackson DJ, Gern JE. Rhinovirus Infections and Their Roles in Asthma: Etiology and Exacerbations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2022;10:673-81. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.01.006>.

35. Maggi E, Canonica GW, Moretta L. COVID-19: Unanswered questions on immune response and pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;146:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.001>.
36. Wang H, Song J, Yao Y, Deng Y, Wang Z, Liao B, et al. Angiotensin-converting enzyme II expression and its implication in the association between COVID-19 and allergic rhinitis. *Allergy* 2021;76:906-10. <https://doi.org/10.1111/all.14569>.
37. 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;146:80-88.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.004>.
38. Knoll R, Schultze JL, Schulte-Schrepping J. Monocytes and Macrophages in COVID-19. *Front Immunol* 2021;12:720109. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720109>.
39. Lee SC, Son KJ, Han CH, Jung JY, Park SC. Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19). *Sci Rep* 2020;10:21805. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77791-8>.
40. Kanannejad Z, Alyasin S, Esmaeilzadeh H, Nabavizadeh H, Amin R. Asthma and COVID-19 pandemic: focus on the eosinophil count and ACE2 expression. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2022;54:284. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.233>.
41. 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;146:203-206.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>.
42. Murphy TR, Busse W, Holweg CTJ, Rajput Y, Raimundo K, Meyer CS, et al. Patients with allergic asthma have lower risk of severe COVID-19 outcomes than patients with nonallergic asthma. *BMC Pulm Med* 2022;22:418. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02230-5>.
43. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microbial Pathogenesis* 2021;150:104673. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104673>.
44. Kim B-G, Lee H, Yeom SW, Jeong CY, Park DW, Park TS, et al. Increased Risk of New-Onset Asthma After COVID-19: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2024;12:120-132.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.09.015>.
45. Morais-Almeida M, Bousquet J. COVID-19 and asthma: To have or not to have T2 inflammation makes a difference? *Pulmonology* 2020;26:261-3. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.003>.
46. Yang Z, Mitländer H, Vuorinen T, Finotto S. Mechanism of Rhinovirus Immunity and Asthma. *Front Immunol* 2021;12:731846. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.731846>.
47. Yang JM, Koh HY, Moon SY, Yoo IK, Ha EK, You S, et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;146:790-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.008>.
48. Zhang J, Dong X, Liu G, Gao Y. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2022;64:90-107. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>.
49. Ming W, Zuo J, Han J, Chen J. The impact of comorbid allergic airway disease on the severity and mortality of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022;279:1675-90. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07072-1>.
50. Xu C, Zhao H, Song Y, Zhou J, Wu T, Qiu J, et al. The Association between Allergic Rhinitis and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Practice* s. f.
51. Raghavan S, Leo MD. Histamine Potentiates SARS-CoV-2 Spike Protein Entry Into Endothelial Cells. *Front Pharmacol* 2022;13:872736. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.872736>.

52. Konrat R, Papp H, Kimpel J, Rössler A, Szijártó V, Nagy G, et al. The Anti-Histamine Azelastine, Identified by Computational Drug Repurposing, Inhibits Infection by Major Variants of SARS-CoV-2 in Cell Cultures and Reconstituted Human Nasal Tissue. *Front Pharmacol* 2022;13:861295. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.861295>.

53. Luedemann M, Stadler D, Cheng C-C, Protzer U, Knolle PA, Donakonda S. Montelukast is a dual-purpose inhibitor of SARS-CoV-2 infection and virus-induced IL-6 expression identified by structure-based drug repurposing. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 2022;20:799-811. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.01.024>.

54. Ortega H, Nickle D, Carter L. Rhinovirus and asthma: Challenges and opportunities. *Reviews in Medical Virology* 2021;31:e2193. <https://doi.org/10.1002/rmv.2193>.

55. Zhang T, Magazine N, McGee MC, Carossino M, Veggiani G, Kousoulas KG, et al. Th2 and Th17-associated immunopathology following SARS-CoV-2 breakthrough infection in Spike-vaccinated ACE2-humanized mice. *Journal of Medical Virology* 2024;96:e29408. <https://doi.org/10.1002/jmv.29408>.

56. Pathinayake PS, Awatade NT, Wark PAB. Type 2 Immunity and Its Impact on COVID-19 Infection in the Airways. *Viruses* 2023;15:402. <https://doi.org/10.3390/v15020402>.

57. Terahara K, Sato T, Adachi Y, Tonouchi K, Onodera T, Moriyama S, et al. SARS-CoV-2-specific CD4+ T cell longevity correlates with Th17-like phenotype. *iScience* 2022;25:104959. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104959>.

58. Wolff D, Drewitz KP, Ulrich A, Siegels D, Deckert S, Sprenger AA, et al. Allergic diseases as risk factors for Long-COVID symptoms: Systematic review of prospective cohort studies. *Clin Experimental Allergy* 2023;53:1162-76. <https://doi.org/10.1111/cea.14391>.

59. Ren J, Pang W, Luo Y, Cheng D, Qiu K, Rao Y, et al. Impact of Allergic Rhinitis and Asthma on COVID-19 Infection, Hospitalization, and Mortality. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2022;10:124-33. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.049>.

60. Assaf S, Stenberg H, Jesenak M, Tarasevych SP, Hanania NA, Diamant Z. Asthma in the era of COVID-19. *Respiratory Medicine* 2023;218:107373. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107373>.

61. Feddema JJ, Claassen E. Prevalence of viral respiratory infections amongst asthmatics: Results of a meta-regression analysis. *Respiratory Medicine* 2020;173:106020. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106020>.

62. Orraca Castillo O, Navarro Palmera E, Quintero Pérez W, Blanco Valdés TM, Rodríguez Machín LR. Frecuencia de infecciones respiratorias agudas en niños y adolescentes con asma de la provincia de Pinar del Río. *MEDISAN* 2018;22.

63. Mendes NF, Jara CP, Mansour E, Araújo EP, Velloso LA. Asthma and COVID-19: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021;17:5. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00509-y>.

64. Krzych-Fatta E, Wojas O, Furmańczyk K, Dziwiewa-Dawidczyk D, Piekarska B, Samoliński B, et al. Evaluation of selected aspects of the hygiene hypothesis and their effect on the incidence of allergy. *Int J Occup Med Environ Health* 2023;36:69-83. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01880>.

65. Perkin MR, Strachan DP. The hygiene hypothesis for allergy - conception and evolution. *Front Allergy* 2022;3:1051368. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.1051368>.

66. Larsson SC, Gill D. Genetic predisposition to allergic diseases is inversely associated with risk of COVID-19. *Allergy* 2021;76:1911-3. <https://doi.org/10.1111/all.14728>.

67. Miló Valdés CA, Lugo Hernández A, Pino Falcón A, García García M, Pérez Acevedo LC, Orraca Castillo O. Antecedentes personales y familiares de alergia y asma y riesgo en la infección por SARS-CoV-2. *Rev Ciencias Médicas* 2024;28:e6093.

68. Bullerdiek J, Reisinger E, Rommel B, Dotzauer A. ABO blood groups and the risk of SARS-CoV-2 infection. *Protoplasma* 2022;259:1381-95. <https://doi.org/10.1007/s00709-022-01754-1>.

69. Dahalan NH, Tuan Din SA, Mohamad SMB. Association of ABO blood groups with allergic diseases: a scoping review. *BMJ Open* 2020;10:e029559. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029559>.

70. Sarmaik A, Verma RR, Sahoo S. Does Blood Group Type Predispose to Allergic Rhinitis? An Observational Study and Literature Review. *European Journal of Rhinology and Allergy* 2023;6:82-8. <https://doi.org/10.5152/ejra.2023.23104>.

71. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Giuseppe Marano G x, Candura F, Lopez N, et al. ABO blood group and COVID-19: an updated systematic literature review and meta-analysis. *Blood Transfusion* 2021:317-26. <https://doi.org/10.2450/2021.0049-21>.

72. Gil-Manso S, Miguens Blanco I, Motyka B, Halpin A, López-Esteban R, Pérez-Fernández VA, et al. ABO blood group is involved in the quality of the specific immune response anti-SARS-CoV-2. *Virulence* 2022;13:30-45. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.2019959>.

73. Göker H, Aladağ-Karakulak E, Demi Roğlu H, Ayaz CM, Büyükaşık Y, İnkaya AC, et al. The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome. *Turk J Med Sci* 2020;50:679-83. <https://doi.org/10.3906/sag-2005-395>.

74. Lal T, Sadhasivam M, K SPA, J AAS, R P, Khaleeluddin KB. An Observational Study to Analyse the Association of the ABO and Rh Blood Group Systems With Bronchial Asthma. *Cureus* 2023. <https://doi.org/10.7759/cureus.37675>.

75. Lampalo M, Jukić I, Bingulac-Popović J, Safić Stanić H, Ferara N, Popović-Grle S. ABO blood group genotypes and ventilatory dysfunction in patients with allergic and nonallergic asthma. *Medicinski Glasnik Ljekarske Komore Zenicko-Dobojskog Kantona* 2020. <https://doi.org/10.17392/1099-20>.

76. Gibellini L, De Biasi S, Meschiari M, Gozzi L, Paolini A, Borella R, et al. Plasma Cytokine Atlas Reveals the Importance of TH2 Polarization and Interferons in Predicting COVID-19 Severity and Survival. *Front Immunol* 2022;13:842150. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.842150>.

77. Kokubo K, Onodera A, Kiuchi M, Tsuji K, Hirahara K, Nakayama T. Conventional and pathogenic Th2 cells in inflammation, tissue repair, and fibrosis. *Front Immunol* 2022;13:945063. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.945063>.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Carlos Alfredo Miló Valdés, Adrián Alejandro Vitón Castillo, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Curación de datos: Carlos Alfredo Miló Valdés, Adrián Alejandro Vitón Castillo, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Análisis formal: Carlos Alfredo Miló Valdés, Adrián Alejandro Vitón Castillo, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Investigación: Carlos Alfredo Miló Valdés, Adrián Alejandro Vitón Castillo, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Metodología: Carlos Alfredo Miló Valdés, Adrián Alejandro Vitón Castillo, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Administración del proyecto: Carlos Alfredo Miló Valdés, Adrián Alejandro Vitón Castillo, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Recursos: Carlos Alfredo Miló Valdés, Adrián Alejandro Vitón Castillo, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Supervisión: Carlos Alfredo Miló Valdés, Adrián Alejandro Vitón Castillo, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Validación: Carlos Alfredo Miló Valdés, Adrián Alejandro Vitón Castillo, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Visualización: Carlos Alfredo Miló Valdés, Adrián Alejandro Vitón Castillo, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Redacción - borrador original: Carlos Alfredo Miló Valdés, Adrián Alejandro Vitón Castillo, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Redacción - revisión y edición: Carlos Alfredo Miló Valdés, Adrián Alejandro Vitón Castillo, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.