

COVID-19 y enfermedades alérgicas: ¿qué debe saber el alergólogo?

Dr. José Antonio Ortega Martell
Alergólogo e Inmunólogo Clínico

Era el final del 2019 y la noticia de una nueva infección respiratoria grave parecía ser solo una amenaza local para una región aislada en China (1). Pasarían pocas semanas para que el mundo se diera cuenta de la magnitud de esta epidemia que rápidamente se convertiría en pandemia (2, 3). Dos años después hemos aprendido mucho del coronavirus causante del COVID-19 y seguramente seguiremos conociendo más del SARS-CoV-2 y sus variantes en los próximos años. Pero al principio de esta pandemia había más dudas que certezas y entre ellas los alergólogos no sabíamos si este virus causante de un síndrome respiratorio grave podría afectar con mayor frecuencia e intensidad a los pacientes con asma y otras enfermedades respiratorias crónicas. Con la experiencia en más de 300 millones de personas que se han contagiado en el mundo con SARS-CoV-2 (4), ¿qué sabemos actualmente de la relación de este virus en especial con las enfermedades alérgicas?

- **Formas de contagio.** El virus viaja en gotas expulsadas en secreciones de las vías respiratorias que caen a poca distancia (1-2 metros) al estornudar o toser, pero también en aerosoles que pueden permanecer durante más tiempo en el aire y viajar mayores distancias (7-8 metros) (5). Conocer este aspecto es clave para la prevención no solo usando careta y mascarilla KN95 al revisar a un paciente durante la exploración física, sino también manteniendo una buena ventilación en espacios cerrados, especialmente cuando se realizan procedimientos que generan aerosoles como la nebulización de medicamentos o las pruebas de función pulmonar como la espirometría (6).
- **Fisiopatogenia.** Fuimos conociendo los detalles en la forma que tiene el SARS-CoV-2 para infectar a las células a través de la proteína S que se une a receptores ACE2 y permite la fusión de la envoltura viral con la membrana celular ayudada por otras enzimas como TMPRSS2, furina, catepsinas y aprendimos que no solo ocurre en células de las vías respiratorias sino en muchas otras células de diferentes órganos, aparatos y sistemas (7). En general, los pacientes con asma bien controlada y en especial cuando es de tipo alérgica, no han presentado una mayor frecuencia de contagio o mayor gravedad de la enfermedad durante esta pandemia y se investigan varias explicaciones posibles (8). Las citocinas de la respuesta tipo 2, en especial la IL-13, disminuyen la expresión de ACE2 en las células de las vías respiratorias lo cual podría disminuir las probabilidades de contagio en un paciente alérgico (9). Hemos entendido también que la enfermedad puede progresar en 3 fases: a) replicación intracelular, b) inflamación y edema pulmonar, c) hiperinflamación sistémica con coagulopatía (10). La aplicación habitual de diferentes vacunas para mejorar la respuesta contra virus y bacterias, así como la administración de algunas terapias inmunoestimulantes pueden favorecer un entrenamiento epigenético y metabólico en la inmunidad innata para producir interferones tipo I y III que detengan

tempranamente la replicación del virus (11, 12). Por otro lado el uso continuo de esteroides inhalados para el control del asma puede ayudar a controlar la respuesta inflamatoria y evitar la progresión hacia la fase hiperinflamatoria durante la enfermedad (13). También se ha postulado que la producción de IL-10 durante el ambiente de tolerancia inmunológica que se favorece con la inmunoterapia con alérgenos puede ayudar a controlar mejor estas respuestas inflamatorias (10). En conjunto todos estos factores pueden contribuir para que los pacientes con asma no se hayan visto más afectados por este virus a diferencia de otros virus como influenza, rinovirus o sincitial respiratorio que sí pueden afectarlos con mayor frecuencia e intensidad (14). Sin embargo, los pacientes con enfermedades alérgicas pueden contagiarse con este SARS-CoV-2 y enfermarse con la misma gravedad como se presenta en personas sin enfermedades alérgicas, además de que los pacientes con asma grave cuando no está controlada pueden tener mayor riesgo de progresar a una mala evolución de COVID-19 (15).

- *Aspectos especiales en el tratamiento.* Actualmente se recomienda que los pacientes que se encuentran en tratamiento con terapias biológicas con anticuerpos monoclonales para el control de su enfermedad, no suspendan este tratamiento y que sigan todas las medidas de prevención que se recomienden para evitar el contagio (16). En caso de contagiarse con el SARS-CoV-2, se recomienda suspender temporalmente dependiendo de la frecuencia de uso de estas terapias mientras se resuelve el cuadro de COVID-19 y después continuar con su tratamiento (17). Esta misma recomendación también aplica para pacientes que reciban tratamientos inmunosupresores para enfermedades alérgicas o autoinmunes (18).
- *Vacunas contra COVID-19 en pacientes alérgicos.* Gracias a los avances en el diseño de nuevas plataformas de vacunas y al conocimiento del genoma del SARS-CoV-2 hemos podido tener en tiempo record vacunas efectivas y seguras para disminuir el contagio y en especial para evitar la progresión hacia casos graves y fallecimientos. Sin embargo desde el inicio de su aplicación se han reportado casos muy poco frecuentes de reacciones adversas sistémicas graves y en especial de anafilaxia ocasionada por algún componente de las vacunas en personas susceptibles. Aunque sumamente raras, aproximadamente 2 a 4 por cada millón de dosis aplicadas, estas reacciones anafilácticas han preocupado en especial a los pacientes con enfermedades alérgicas (19). No todos los pacientes alérgicos presentan un riesgo mayor de presentar anafilaxia a estas vacunas y aunque todavía se siguen investigando los mecanismos y los componentes que pueden estar relacionados con estas reacciones, se recomienda tener mayor precaución en los pacientes que hayan presentado reacciones anafilácticas previamente y en especial si se han relacionado con la exposición a polietilenglicol (PEG) o a polisorbatos (PS80), componentes que se encuentran en las vacunas de RNAm y en las vacunas con vectores adenovirales respectivamente (20). En la mayoría de las ocasiones los mecanismos no parecen ser mediados por IgE y probablemente se relacionen más con reacciones anafilácticas mediadas por anafilotoxinas producidas durante la activación del sistema del complemento o por activación directa de células cebadas y basófilos a través de receptores acoplados a proteína G como los MRGPRX2 (21). Esto ha

limitado el uso de pruebas cutáneas y medición de IgE sérica específica hacia componentes de las vacunas y ha apoyado más la utilización de otras pruebas diagnósticas como la activación de basófilos para demostrar la sensibilización a PEG o PS80 y dependiendo de estos resultados programar la aplicación supervisada de dosis graduadas de la vacuna con una plataforma más segura (22).

- *Nuevas variantes de SARS-CoV-2.* Durante la replicación viral frecuentemente ocurren mutaciones al azar que pueden generar variantes del virus con mayor o menor patogenicidad dependiendo del tipo y sitio en donde ocurran estas mutaciones. La Organización Mundial de la Salud ha denominado como variantes de preocupación a las que han demostrado mayor capacidad para infectar a las células contagiando más fácilmente a la población, o a las que demuestran mayor facilidad para evadir la respuesta inmunológica o las vacunas o tratamientos existentes, o a las que puedan causar mayores daños a la salud por mecanismos directos o indirectos durante el transcurso de la enfermedad. Actualmente la OMS ha designado 5 variantes de preocupación y las ha denominado como alfa, beta, gama, delta y ómicron (23). La variante delta fue la predominante durante casi todo el 2021 y demostró gran patogenicidad, pero la variante ómicron la ha reemplazado rápidamente debido en gran medida a las múltiples mutaciones que presenta en la proteína S y que junto con otras mutaciones en proteínas accesorias y no estructurales le dan a esta variante mayor capacidad de contagio y evasión de la respuesta inmunológica. Aunque hay indicios de que esta variante ómicron afecta menos las vías aéreas inferiores a comparación del daño ocasionado por la variante delta, es muy probable que el gran número de personas inmunocompetentes ya vacunadas con esquemas completos y refuerzos, junto con otras medidas de prevención, esté ayudando a que se disocie la mayor aparición de contagios con la menor frecuencia de hospitalizaciones y fallecimientos (24). En contraste, las personas no inmunocompetentes por no tener un esquema completo de vacunación o por presentar un error innato de la inmunidad o encontrarse en un estado de inmunosupresión por alguna enfermedad crónica o por su tratamiento, pueden presentar una evolución grave y tener mayor riesgo de fallecer también con la variante ómicron (25).

En conclusión, la pandemia por COVID-19 aún no ha terminado y todavía nos falta más por conocer acerca del SARS-CoV-2 y los problemas que nos puede ocasionar, no solo en forma aguda sino también en las secuelas que quedan a mediano o largo plazo. Pero, tomando en cuenta la experiencia que tenemos con otros virus inclusive más agresivos como viruela, polio, influenza, o sarampión, nuestra mejor herramienta tanto para pacientes alérgicos como no alérgicos, sigue siendo la aplicación universal de vacunas cada vez más efectivas y seguras que nos permitan junto con las otras medidas de prevención vencer finalmente a esta pandemia.

Referencias bibliográficas.

1. The 2019-nCoV Outbreak Joint Field Epidemiology Investigation Team, Qun Li. An Outbreak of NCIP (2019-nCoV) Infection in China — Wuhan, Hubei Province, 2019–2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(5): 79-80. doi: 10.46234/ccdcw2020.022
2. [Organización Mundial de la Salud](#) (OMS), ed. (30 de enero de 2020). «[Declaración sobre la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional \(2005\) acerca del brote del nuevo coronavirus \(2019 nCoV\)](#)». *www.who.int*. Archivado desde [el original](#) el 20 de febrero de 2020. Consultado el 11 de febrero de 2020.
3. [Organización Mundial de la Salud](#) (OMS), ed. (11 de marzo de 2020). «[Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020](#)». Archivado desde [el original](#) el 12 de marzo de 2020. Consultado el 11 de marzo de 2020.
4. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU).
<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
5. Katelaris AL, Wells J, Clark P, Norton S, Rockett R, Arnott A, et al. Epidemiologic Evidence for Airborne Transmission of SARS-CoV-2 during Church Singing, Australia, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(6):1677-1680.
<https://doi.org/10.3201/eid2706.210465>
6. Riggioni C, Comberiati P, Giovannini M, Agache I, Akdis M, et al. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *Allergy*. 2020 Oct;75(10):2503-2541. doi: 10.1111/all.14449. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32535955; PMCID: PMC7323196.
7. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020 Oct 23;371:m3862. doi: 10.1136/bmj.m3862. PMID: 33097561.
8. Du H, Dong X, Zhang JJ, Cao YY, Akdis M, Huang PQ, Chen HW, Li Y, Liu GH, Akdis CA, Lu XX, Gao YD. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status. *Allergy*. 2021 Feb;76(2):510-532. doi: 10.1111/all.14452. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32524611; PMCID: PMC7307120.
9. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):203-206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32333915; PMCID: PMC7175851.
10. Larenas-Linnemann DE, Ortega-Martell JA, Blandón-Vijil MV, Rodríguez-Pérez N, Luna-Pech JA, et al. Coronavirus disease 2019, allergic diseases, and allergen immunotherapy: Possible favorable mechanisms of interaction. *Allergy Asthma Proc*. 2021 May 1;42(3):187-197. doi: 10.2500/aap.2021.42.210013. PMID: 33980331.

11. Mantovani A, Netea MG. Trained Innate Immunity, Epigenetics, and Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Sep 10;383(11):1078-1080. doi: 10.1056/NEJMcibr2011679. PMID: 32905684.
12. Fang L, Zhou L, Tamm M, Roth M. OM-85 Broncho-Vaxom®, a Bacterial Lysate, Reduces SARS-CoV-2 Binding Proteins on Human Bronchial Epithelial Cells. *Biomedicines*. 2021 Oct 26;9(11):1544. doi: 10.3390/biomedicines9111544. PMID: 34829773; PMCID: PMC8615539.
13. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, Woodruff PG, Mauger DT, Erzurum SC, Johansson MW, Denlinger LC, Jarjour NN, Castro M, Hastie AT, Moore W, Ortega VE, Bleecker ER, Wenzel SE, Israel E, Levy BD, Seibold MA, Fahy JV. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul 1;202(1):83-90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Dec 15;202(12):1744-1746. PMID: 32348692; PMCID: PMC7328313.
14. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Bedolla-Pulido TR, Meza-López C, Robles-Figueroa M, et al. Low prevalence of asthma in Mexican children and adults with a positive rtRT-PCR test for SARS-CoV-2: a cross-sectional study during the 2020 pandemic. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021 May 1;49(3):1-7. doi: 10.15586/aei.v49i3.7. PMID: 33938182.
15. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, Lipworth BJ, Johnston SL, et al; ISARIC investigators. 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. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul;9(7):699-711. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00013-8. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676593; PMCID: PMC8241313.
16. GINA Interim Guidance about COVID-19 and Asthma Updated 23 November 2021. <https://ginasthma.org/covid-19/>
17. People with Moderate to Severe Asthma. Last Updated Apr. 7, 2021 Content source: National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/asthma.html>
18. Science Brief: Evidence Used to Update the List of Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19. Last Updated Oct. 14, 2021 Content source: [National Center for Immunization and Respiratory Diseases \(NCIRD\), Division of Viral Diseases. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Fclinical-care%2Funderlying-evidence-table.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Fclinical-care%2Funderlying-evidence-table.html)
19. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1101-1102. doi: 10.1001/jama.2021.1967. PMID: 33576785.
20. Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, Chu DK, Khan D, Akin C, et al. The Risk of Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines and Recommended Evaluation and

Management: A Systematic Review, Meta-Analysis, GRADE Assessment, and International Consensus Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Oct;9(10):3546-3567. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.006. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34153517; PMCID: PMC8248554.

21. Warren CM, Snow TT, Lee AS, et al. Assessment of Allergic and Anaphylactic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines With Confirmatory Testing in a US Regional Health System. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2125524. Published 2021 Sep 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.25524
22. Vander Leek TK, Chan ES, Connors L, Derfalvi B, Ellis AK, Upton JEM, Abrams EM. COVID-19 vaccine testing & administration guidance for allergists/immunologists from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI). *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021 Mar 15;17(1):29. doi: 10.1186/s13223-021-00529-2. PMID: 33722299; PMCID: PMC7957441.
23. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. World Health Organization. [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
24. HKUMed finds Omicron SARS-CoV-2 can infect faster and better than Delta in human bronchus but with less severe infection in lung. <https://www.med.hku.hk/en/news/press/20211215-omicron-sars-cov-2-infection>
25. Sigal A. Milder disease with Omicron: is it the virus or the pre-existing immunity? *Nat Rev Immunol*. 2022 Jan 19:1–3. doi: 10.1038/s41577-022-00678-4. Epub ahead of print. PMID: 35046570; PMCID: PMC8767774.