



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**ASMA DE NOVO EN PACIENTES POST COVID-19 EN UN
CONSULTORIO DE NEUMOLOGÍA EN LIMA, PERÚ, 2020-2022**

**De novo asthma in post-COVID-19 patients in Pneumology clinic in Lima,
Peru, 2020-2022**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

SEUNGSEO CHOI

ASESOR:

ROBERTO ACCINELLI TANAKA

LIMA - PERÚ

2023

JURADO

Presidente: ENRIQUE SERGIO VALDIVIA NUÑEZ

Vocal: ENRIQUE RENZO MORELLO BUSTIOS

Secretario: ANA MARIA QUINTANA AQUEHUA

Fecha de sustentación: 31 de Mayo del 2023

Calificación: 73

ASESOR DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Dr. Roberto Accinelli Tanaka

Instituto de investigaciones de altura

ORCID: 0000-0002-9773-8778

DEDICATORIA

A todas las personas que han pasado por esta pandemia COVID-19, los fallecidos, los que han sufrido la pérdida de sus seres queridos y los que aún siguen luchando con las secuelas que ha dejado este virus. Especialmente, a todos los médicos que en esta pandemia sacrificaron sus vidas, en condiciones precarias, para salvar miles de vidas, mis condolencias a todos sus familiares.

AGRADECIMIENTO

A mi familia, los que están aquí conmigo y también a los que se encuentran en Corea. En especial, a mi abuelo, que está en el cielo que estoy seguro me está viendo como médico. A mis amigos, a mi enamorada y demás personas que me han acompañado a lo largo de esta hermosa y sacrificada carrera. Finalmente, a mi asesor y mentor, el Dr. Roberto Accinelli Tanaka, por sus enseñanzas, no sólo en medicina, sino también como persona, que me llevaré conmigo durante toda la vida. Muchas gracias.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los costos involucrados en la realización de este proyecto fueron asumidos en su totalidad por los autores.

DECLARACIÓN DEL AUTOR

El presente trabajo a presentar es original y se han seguido los lineamientos respectivos para respetar la ética en investigación y que el mismo será utilizado para obtener el título de médico-cirujano

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

FECHA	2022			
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	Seungseo Choi			
PROGRAMA DE PREGRADO	Facultad de Medicina Alberto Hurtado			
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2015			
TÍTULO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE PREGRADO	Asma de Novo en pacientes post COVID-19 en un consultorio de neumología en Lima, Perú, 2020-2022			
MODALIDAD (marcar)	Tesis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Declaración del autor</u> La presente tesis es un trabajo de investigación de grado original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.				
TELÉFONO DE CONTACTO	984727719			
E-MAIL	seungseo.choi@upch.pe			

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

Asma de novo en pacientes post COVID-19 en un consultorio de neumología en Lima, Perú, 2020-2022

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	www.wsws.org Fuente de Internet	1 %
2	elporteno.cl Fuente de Internet	1 %
3	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1 %
4	repositorioacademico.upc.edu.pe Fuente de Internet	1 %
5	M. Luz Garcia-Garcia, Cristina Calvo Rey, Teresa del Rosal Rabes. "Asma y virus en el niño", Archivos De Bronconeumologia Fuente de Internet	1 %
6	Hernández Pérez Christian Berenice. "Factores de riesgo asociados a asma en escolares de cuatro ciudades de la República Mexicana (Ciudad Juárez, Chihuahua, Córdoba, Xalapa) de acuerdo al estudio Global Asthma Network, 2017", TESIUNAM, 2019 Publicación	1 %

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	4
3. MATERIALES Y METODOS.....	5
4. RESULTADOS	8
5. DISCUSIÓN	10
6. CONCLUSIONES	18
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

RESUMEN

Antecedentes: Se ha encontrado que los virus, como rinovirus, virus sincitial respiratorio (VSR), metaneumovirus, pueden ocasionar o exacerbar el asma bronquial. **Objetivo:** Describir pacientes atendidos en un consultorio de neumología por asma de Novo posterior a la infección por SARS-CoV-2 como parte del síndrome post COVID-19. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio serie de casos de pacientes atendidos entre julio 2020 a diciembre 2022 que fueron diagnosticados con asma de Novo después de haber tenido COVID-19. Ninguno debía haber presentado esta enfermedad previamente, y además debían tener en la espirometría cronometrada una capacidad vital forzada (CVF) y/o un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), luego del uso de salbutamol por inhalador de dosis medida (MDI), con una mejoría de por lo menos el 12% y 200 mililitros respecto al valor basal. **Resultados:** Diecisiete pacientes fueron diagnosticados con asma de Novo luego de haber tenido COVID-19. Eran 12 (70%) hombres y 5 (30%) mujeres, con una edad promedio los primeros de 59 años. 16 (94%) tenían tos, 10 (59%) disfonía, 7 (41%) disnea, 5 (30%) disfagia. El promedio de la CVF basal fue de 2958 ml (75%) y del VEF1 basal de 2180 ml (72%), mientras que el de la CVF post-broncodilatador fue de 3336 ml (86%) y del VEF1 post-broncodilatador de 2482 ml (85%). **Conclusiones:** A pacientes que curaron de COVID-19 y que persisten con tos y otros síntomas respiratorios se les encontró asma bronquial de Novo. Son necesarios estudios analíticos para demostrar si esta asociación existe.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Síndrome Post Agudo de COVID-19, Asma bronquial, tos

ABSTRACT

Background: Viruses, such as rhinovirus, respiratory syncytial virus (RSV), metapneumovirus, have been found to cause or exacerbate bronchial asthma.

Objectives: To describe patients seen in a pulmonology clinic for de Novo asthma after SARS-CoV-2 infection as part of the post-COVID-19 syndrome. **Materials**

and methods: A case series study of patients seen between July 2020 and December 2022 who were diagnosed with de Novo asthma after having COVID-19

was conducted. None should have previously presented this disease, and in addition should have forced vital capacity (FVC) and/or forced expiratory volume in 1

second (FEV1) on timed spirometry, after the use of salbutamol by metered-dose inhaler (MDI), with an improvement of at least 12% and 200 milliliters with respect

to the baseline value. **Results:** Seventeen patients were diagnosed with de novo asthma after having COVID-19. There were 12 (70%) men and 5 (30%) women,

with an average age of 59 years. 16 (94%) had cough, 10 (59%) hoarseness, 7 (41%) dyspnea, 5 (30%) dysphagia. Mean baseline FVC was 2958 mL (75%) and baseline

FEV1 2180 mL (72%), while post-bronchodilator FVC was 3336 mL (86%) and post-bronchodilator FEV1 was 2482ml (85%). **Conclusions:** Patients who were

cured of COVID-19 and who persist with cough and other respiratory symptoms were found to have de Novo bronchial asthma. Analytical studies are necessary to

demonstrate whether this association exists.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Post-Acute COVID-19 Syndrome, Asthma, cough

1. INTRODUCCIÓN

Después de 100 años de la gripe española, que causó entre 21 a 50 millones de muertos en el mundo, más que los 10 millones de fallecidos durante la primera guerra mundial, en la segunda década del siglo XXI, ha aparecido la enfermedad por el virus del SARS-CoV-2. El mundo está sufriendo una pandemia que ha generado una crisis sanitaria y económica que ha dejado hasta 15 de diciembre del 2022, aproximadamente 6,55 millones de muertos y 620 millones de personas infectadas. Se ha nombrado esta como enfermedad por coronavirus 2019, (COVID-19, por en inglés Coronavirus Disease 2019). En nuestro país para el mismo periodo hemos tenido 217,704 muertos con 4,37 millones de personas enfermas, con una tasa de recuperación de 91,6% y de letalidad de 4,97%. (1)

El SARS-CoV-2 presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas desde la infección asintomática hasta enfermedad crítica. La infección asintomática se presenta entre el 30 a 50% de casos, y el cuadro severo llega hasta el 20% de los que padecen la enfermedad. COVID-19 compromete todos los sistemas y órganos, siendo el aparato respiratorio el que determina la evolución del paciente. (2) Tras la resolución de un cuadro agudo de COVID-19 se han reportado diversos síntomas y signos, como fatiga, artralgia, mialgia, disnea, malestar torácico, tos, presentes hasta por varios meses después del alta, (3) y se conoce como el síndrome post-COVID-19, en inglés Long COVID, que es una afección multisistémica que comprende síntomas leves a graves que persisten a una infección por SARS-CoV-2. (4) Al menos 65 millones de personas en todo el mundo tienen el síndrome post COVID-19 que corresponde a un 10% de los infectados y es probable que el número

sea mucho mayor debido a muchos casos no documentados. La incidencia se estima en un 10-30% de los casos no hospitalizados, un 50-70% de los casos hospitalizados y un 10-12% de los casos vacunados. (5) El síndrome post COVID-19 se asocia con todas las edades y gravedades de la enfermedad en fase aguda, especialmente en pacientes no hospitalizados con una enfermedad aguda moderada. (3) Éste abarca múltiples resultados adversos, con condiciones comunes de aparición de Novo como enfermedad cardiovascular, trombótica y cerebrovascular, diabetes tipo 2, encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (ME/SFC) y disautonomía, especialmente síndrome de taquicardia ortostática postural (STOP), síntomas que pueden durar años o de por vida. (6) El virus SARS-CoV-2 ingresa por el aparato respiratorio, por ende, secuelas frecuentes son las respiratorias. Tos seca y molesta es un síntoma residual, que puede desaparecer, pero hay personas en que dura más allá de las 8 semanas. (6) La etiología de esta tos crónica residual puede deberse a múltiples causas, una de ellas podría ser la aparición de asma bronquial. Se sabe que agentes virales respiratorios, como VSR, rinovirus, adenovirus, metaneumovirus y el coronavirus no SARS-CoV, generan o exacerban asma bronquial. Muy probablemente, las alteraciones en la respuesta inmune frente a las infecciones virales en sujetos genéticamente predispuestos sean los principales factores implicados en la asociación virus-asma. (7)

El síndrome post COVID-19 es una nueva manifestación multisistémica generada por el virus SARS-CoV-2. La tos y las otras manifestaciones respiratorias seculares se tratan con diversos medicamentos como antitusígenos, mucolíticos, antibióticos, antiinflamatorios, corticoides, B2-agonistas por inhaladores, sin saber cuál es la fisiopatología específica sino como un tratamiento empírico sintomático. Sin

embargo, el asma como síndrome post COVID-19, es una posible causa de la tos y de las manifestaciones respiratorias, que no ha sido descrita y que tiene un tratamiento específico perfectamente conocido. Por esta razón, presentamos una serie de casos de pacientes con tos crónica post COVID-19 en quienes los estudios adecuados determinaron que son portadores de asma bronquial de Novo.

2. OBJETIVOS

Objetivo general: Describir pacientes atendidos en un consultorio de neumología con asma de Novo posterior a la infección por SARS-CoV-2 como parte del síndrome post COVID-19.

Secundarios: Describir las características clínicas de los pacientes con asma de Novo por SARS-CoV-2.

3. MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo serie de casos que consistió en la recolección y revisión de historias clínicas de los pacientes con asma bronquial de Novo post-COVID-19 que fueron atendidos en un consultorio de neumología por síntomas respiratorios entre julio del 2020 a diciembre 2022.

Debían tener síntoma(s) respiratorio(s) como secuela de la enfermedad por SARS-CoV-2 y una espirometría pre y post broncodilatador con una mejoría de más de 12% y 200 ml en la capacidad vital forzada (CVF) y/o en el volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF1). La reversibilidad en la espirometría califica al paciente como portador de asma bronquial. (8) Se excluyó a las personas menores de 18 años y a las que tenían diagnóstico de asma desde antes de haber hecho COVID-19. Además, para garantizar la calidad de las pruebas realizadas, cada una de ellas fue validada bajo los siguientes criterios:

1. La validación del equipo EasyOne Connect actualizado con la versión 03.09.04.09 que cumple los estándares de la ATS y la ERS de 2005).
2. El control de calidad mediante la calibración del equipo y la actualización del software.
3. La educación del paciente, con capacitaciones de las maniobras a realizar.
4. El correcto procedimiento de la medición que incluye 0,25s a 1s de inspiración previo a la exhalación y una exhalación que tenga por lo menos 6s de duración hasta 15s con variaciones de volumen entre CVF y VEF1

más grande y la siguiente más grande que sea menor igual a 0.150 L en 3 ocasiones.

5. Las pruebas no deben presentar una segunda inspiración, tos o maniobras de Valsalva durante la prueba
6. Las pruebas no deben presentar una obstrucción de flujo por la lengua o por los aparatos bucales.

Solo si las pruebas cumplieron todos los criterios de aceptabilidad y de repetibilidad fueron evaluados e interpretados para el estudio.

La enfermedad por COVID-19 que habían tenido los pacientes fue clasificada en tres estadios (9): 1. Leve cuando (síntomas respiratorios altos sin neumonía), 2. moderado (neumonía leve sin insuficiencia respiratoria aguda ni respuesta inflamatoria) y 3. severo (neumonía con insuficiencia respiratoria aguda, inflamación o hipercoagulabilidad). Se clasificó el proceso obstructivo según el valor del VEF1 en leve (>70%), moderado (60-69%), moderadamente grave (50-59%), grave (35-49%) y muy grave (<35%). (10)

El muestreo fue de tipo no probabilístico por conveniencia. La secretaría proporcionó las historias clínicas de los pacientes que habían tenido COVID-19 y que después hicieron asma. El tamaño de la muestra fue el de todos los pacientes que en el período de 30 meses entre julio del 2020 a diciembre del 2022 cumplieran los criterios de selección al estudio. De las historias clínicas se obtuvo la edad, género, severidad de cuadro del COVID-19, síntomas y datos de la espirometría.

La presente investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Universidad
Peruana Cayetano Heredia (UPCH).

4. RESULTADOS

A 17 pacientes que se les diagnosticó asma bronquial de Novo posterior a la enfermedad por COVID-19. (Tabla 1) Fueron 12 hombres (70%) y 5 mujeres (30%), con edad promedio de 59 años, 65 años para los hombres y 44 para las mujeres. 10 (59%) fueron adultos mayores, 6 (35%) adultos y 1 (6%) adulto joven. (Tabla 2) Cuando hicieron COVID-19, su enfermedad fue de gravedad leve en 8 (47%), moderada en 5 (30%) y severa en 4 (23%). (9) (Tabla 2) Posteriormente, cuando acudieron a la consulta con los síntomas seculares como el síndrome post COVID-19, después de 2 meses, tomando en cuenta la mediana, el 17 (94%) tenía tos, 10 (59%) disfonía, 7 (41%) disnea, 5 (30%) disfagia, 2 (12%) dolor torácico, 2 (12%) lumbalgia, 2 (12%) cefalea y 1 (6%) insomnio. (Tabla 2)

Con respecto a la espirometría, el promedio de total de la muestra, la CVF basal fue de 2958 ml (75% de lo esperado) y del VEF1 de 2180 ml (72% de lo esperado), mientras que el de la CVF post-broncodilatador fue de 3336 ml (86%) y del VEF1 post-broncodilatador de 2482 ml (85%). El promedio de los hombres, la CVF basal fue de 2963 ml (72%) y del VEF1 de 2097 ml (68%), mientras que las mujeres, la CVF basal fue de 2946 ml (82%) y del VEF1 de 2382 ml (80%) con menos compromiso que los hombres. Además, luego de la aplicación del broncodilatador el promedio de los hombres de la CVF post-broncodilatador fue de 3348 ml (85%) y del VEF1 post-broncodilatador de 2402 ml (82%) y de las mujeres de la CVF post-broncodilatador fue de 3308 ml (93%) y del VEF1 post-broncodilatador de 2674 ml (93%). También, el porcentaje promedio de mejoría de la CVF fue de 378 ml (11%) y del VEF1 de 302 ml (13%). (Tabla 3)

En el análisis de los patrones espirométricos que presentan los pacientes, el índice VEF1/CVF menor a 70% que muestra patrón obstructivo está presente en 4 (24%) y 2 (12%) de ellos con patrón restrictivo acompañado, por ende, presentan patrón mixto, 7 (41%) presentan patrón restrictivo y patrón obstructivo sugerentes; en consecuencia, son de patrón mixto sugerente y 6 (35%) no presentan un patrón en la espirometría basal; por ende, son sugerentes de patrón obstructivo por la reversibilidad que presentan. (10) Sin embargo, los 17 (100%) en totalidad presentan la reversibilidad con el broncodilatador. Según el VEF1 de la espirometría basal. 11 (65%) pacientes tenían obstrucción leve, 2 (12%) moderada y 4 (23%) moderadamente grave. (Tabla 1)

5. DISCUSIÓN

Diecisiete pacientes que hicieron COVID-19 presentaron síntomas respiratorios y un broncoespasmo reversible por la espirometría. Esta serie de casos es la primera que presenta pacientes adultos con asma bronquial de Novo en pacientes con post-COVID-19. En Irán se hizo un estudio en niños que tuvieron COVID-19 que fueron seguidos hasta seis meses después encontrándose que el 66.7% de los diagnosticados con síntomas de asma no habían tenido previamente el diagnóstico de asma. (11) El asma no está en la lista de complicaciones respiratorias post-COVID-19. Quizás se deba a que otros grupos perdieron la oportunidad de hacer el diagnóstico de asma bronquial porque no hicieron espirometrías después de dar a sus pacientes broncodilatadores, tal como está normado internacionalmente. (8) A pesar de la pequeña muestra en nuestra serie de casos se encontró que 12 hombres y 5 mujeres desarrollaron asma bronquial de Novo. Las enfermedades respiratorias post-COVID-19 más reportadas son fibrosis pulmonar, neumonitis, pleuresía, infección bacteriana secundaria y embolia pulmonar. (12) La fibrosis pulmonar es la complicación respiratoria post-COVID-19 más invalidante. Es por eso que la disnea es el síntoma persistente más frecuente del síndrome post-COVID-19, con una prevalencia entre 42 y 66% luego de 60 a 100 días de seguimiento. (13) Pero entre nuestros pacientes sólo el 29% se quejó de disnea y un 53% presentó una CVF menor a 80% que sería o por un proceso restrictivo o por un proceso mixto. (10) En sobrevivientes de COVID-19 no críticos se halló que los con disnea persistente tenían una mayor restricción en la espirometría, una DLCO más baja, una capacidad funcional reducida y un aumento de la desaturación y los síntomas en los cuestionarios de esfuerzo. Su CVF % fue 80 ± 18 % entre los con y 85 ± 18 % entre

los sin disnea; su VEF1% fue 84 ± 18 % en los con y 90 ± 18 % en los sin disnea. Tos la presentaba el 30% de todos los estudiados. (14) En cambio entre nuestros pacientes la tos fue el síntoma más frecuente que la tuvo el 94%; su CVF% pre-BD fue de 75 ± 24 % y post-BD fue de 86 ± 24 %; su FEV1% pre-BD fue de 72 ± 21 % y post-BD fue de 85 ± 22 %, con una mejoría en ambos valores del 12%.

Una persona puede tener tos crónica por un cuadro de asma bronquial. Y esta puede durar meses si no se plantea este diagnóstico y pueden los pacientes no tener al examen sibilancias, (15) como fue entre nuestros pacientes en que ninguno tuvo sibilancias al examen clínico. Y además no presentarse ante su médico en un cuadro de asma bronquial aguda, como también ocurrió con nuestros pacientes. Cuando se ha seguido a adultos con tos por más de 8 semanas se ha hallado que el 25% presenta tos variante asma. (16) Se caracteriza a este fenotipo de asma como la presencia de tos crónica como único síntoma, pruebas funcionales normales, pero las de provocación como la de metacolina positivas, con respuesta al tratamiento usual del asma. (15) Nuestros pacientes tuvieron una respuesta positiva broncodilatadora, y hay grupos que han hecho el diagnóstico de tos variante asma cuando la respuesta broncodilatadora del VEF1 ocurre después de 4 semanas de tratamiento por asma con mejoría de síntomas. (16) Las infecciones virales respiratorias son los desencadenantes más importantes de las exacerbaciones del asma. (11) La infección viral del tracto respiratorio activa las células epiteliales de las vías respiratorias para producir citocinas inflamatorias tipo 2, incluidas IL-25, IL -33, o TSLP (del inglés linfopoyetina estromal tímica) que inicia una cascada que lleva al desarrollo del asma infantil. El rinovirus (RV) es un factor de riesgo para el asma atópica, mientras que el virus sincicial respiratorio (RSV) se asocia más con el asma no atópica. (17)

La epigenética podría explicar el desarrollo del asma por infección viral. El RV causa modificaciones en la metilación del ADN involucradas en el desarrollo y la persistencia del asma. (18) Las sibilancias inducidas por RV son un factor de riesgo importante para el asma solo cuando hay atopia. El RSV, por otro lado, es un factor de riesgo más importante para el asma no atópica, y las infecciones graves confieren un mayor riesgo. (19) Los coronavirus reportados como agentes causales de enfermedad respiratoria aguda han sido previamente asociados al desarrollo de asma bronquial. (7) Nuestros hallazgos harían incluir al SARS-CoV-2 como otro virus causante de asma bronquial. Inmediatamente después de la infección, el virus SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2). La proteína del receptor ECA2 se localiza sólidamente dentro de los cilios móviles de las células epiteliales de las vías respiratorias, lo que probablemente representa el sitio subcelular inicial de la entrada viral del SARS-CoV-2. (20) Cuando la fracción Spike-Fc del virus SARS-CoV-2 se une con su receptor celular, la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2), el complejo resultante ingresa a la célula y disminuye ECA2, con lo que se incrementa la angiotensina II (Ang-II). Y a través de retroalimentación negativa habrá una disminución de la actividad de la ECA. (21) Al disminuir los niveles de ECA y de ECA2 aumentan los de bradiquinina, que estimula a las neuronas ganglionares parasimpáticas de las vías respiratorias, lo que proporciona un mecanismo alternativo para regular el tono parasimpático de las vías respiratorias produciendo broncoconstricción. (22) La bradiquinina y su metabolito des-Arg⁹-BK activan el eje DABK/BKB1R, liberándose quimiocinas proinflamatorias como CXCL5 (del inglés C-X-C motifchemokine 5), MIP2 (del inglés macrophage inflammatory protein-2), KC (del inglés C-X-C motifchemokine

1) y TNF- α del epitelio de las vías respiratorias, aumentando la infiltración de neutrófilos, e inflamación y lesiones pulmonares exageradas, lo que ya había sido observado antes del COVID-19 con el SARS-CoV y el virus de influenza. (23)

La bradiquinina estimula la liberación de prostaglandinas en la laringe y la tráquea y activa a las fibras nerviosas nociceptivas en las vías respiratorias provocando la tos, opresión en el pecho, ambos síntomas de asma. La liberación de prostaglandinas aumenta la producción de mucus. (22) La inhalación de bradiquinina en asmáticos produce sibilancias, opresión en el pecho, tos y, a veces, picazón debajo del mentón, manifestaciones sensoriales comunes durante una exacerbación del asma. (24) Estos mecanismos de broncoconstricción, inflamación y aumento de mucus exacerban la obstrucción de la vía aérea que es un mecanismo principal de asma bronquial. La bradiquinina activa las células epiteliales, endoteliales e inmunitarias, las neuronas y las células mesenquimales (como fibroblastos, miofibroblastos y células de músculo liso), que están implicadas en el desarrollo de la inflamación crónica, la capacidad de respuesta y la remodelación de las vías respiratorias, que es una característica importante del asma grave. (25) La bradiquinina puede desempeñar un papel central en la conducción de las actividades de los fibroblastos/miofibroblastos bronquiales de los asmáticos que están potencialmente involucrados en la remodelación de las vías respiratorias. La bradiquinina participa activamente en la proliferación y diferenciación de fibroblastos bronquiales asmáticos, a través de las vías MAPK y la transactivación del receptor EGF, por lo que la bradiquinina puede contribuir a la remodelación de las vías respiratorias en el asma. (21) La bradiquinina en el asma promueve el movimiento celular de la sangre a los tejidos y activa los mastocitos, los

fibroblastos, los macrófagos y los músculos lisos de los órganos. (22) La bradiquinina se genera en las vías respiratorias de los asmáticos por la acción de varias quininogenasas generadas en la respuesta inflamatoria sobre cinógenos de alto peso molecular presentes en el plasma exudado y sobre cinógenos de bajo peso molecular secretados en las vías respiratorias. La degradación de la bradiquinina puede verse afectada en las vías respiratorias si la endopeptidasa neutra se regula a la baja en las vías respiratorias de los asmáticos o si se produce desprendimiento epitelial. (24)

La infección por el virus SARS-CoV-2 activa al sistema inmune innato y al adaptativo. Hay un incremento de neutrófilos, los que pueden formar una trampa extracelular de neutrófilos (NET), en específico los neutrófilos hipersegmentados que tienen una vida más larga, y producir mieloperoxidasa (MPO) y metaloproteinasa de matriz (MMP). (26) Los NET aumentan significativamente la expresión superficial de moléculas coestimuladoras (CD40, CD80, CD86) en las DC combinadas con la secreción de citoquinas de IFN- α , IL-6 e IL-12/p70 y diferencian aún más las células T CD4⁺ en varios subtipos como Th1 y células Th17 en ratones expuestos al humo del cigarrillo, lo que produce inflamación de las vías respiratorias y promueve el desarrollo de asma. (27) La inflamación genera remodelación de la vía respiratoria con metaplasia mucosa, engrosamiento de la membrana basal reticular, aumento de células caliciformes e hipersecreción de moco, desprendimiento de células epiteliales, infiltración submucosa de células inflamatorias, depósito de matriz extracelular, hiperplasia de células del músculo liso de las vías respiratorias (ASM) e hipertrofia generando el asma neutrofílica. (28)

Se debe sospechar asma inducida por ERGE cuando se inicia en la edad adulta, como en nuestros pacientes. La prevalencia de ERGE entre 25,7 millones de personas con asma se estimó del 32 al 82%. (29) Pero en asma ERGE es subdiagnosticada porque acidez estomacal y regurgitación, sus síntomas clásicos, pueden no estar presentes. ERGE silente es frecuente entre los asmáticos, y hay dos teorías para explicar cómo desencadena ERGE el asma. (30) La teoría del reflejo considera que el reflujo esofágico distal induce la estimulación del nervio vago que conduce a la broncoconstricción. (31) El esófago y la tráquea se desarrollan a partir de una única estructura embrionaria: el tubo del intestino anterior, por lo tanto, compartirían una inervación similar. (32) En cobayos la instilación intraesofágica de HCl produjo la fuga microvascular en las vías respiratorias, lo que implica la liberación de ACh desde las terminaciones del nervio vago. Los receptores M1 y M3 desempeñan un papel importante en la fuga microvascular mediada por colinérgicos, mientras que los receptores M3 están implicados principalmente en la broncoconstricción inducida por ACh. (33) El reflujo ácido esofágico puede causar un aumento del tono vagal con estimulación de los reflejos vagales por 2 mecanismos diferentes. Uno es la estimulación de los receptores esofágicos para el pH, la osmolalidad o la presión, lo que da como resultado la transmisión de una respuesta aferente vagal típica al núcleo del tracto solitario en el mesencéfalo. El segundo mecanismo posible es el efecto de sustancias nocivas ácido gástrico, pepsina, ácidos biliares y enzimas pancreáticas que ingresan al esófago y de allí a todo el árbol tráqueo-bronquial que forman estímulos dolorosos que desencadenan un reflejo axónico con consecuencias neuroinflamatorias y su pH disminuido (34) En niños con asma recurrente difícil de tratar, porque sus síntomas respiratorios no

mejoraron a pesar del tratamiento por al menos 6 meses, se halló en el lavado bronco-alveolar (BAL) signos sugestivos de aspiración gástrica. Comparado con los controles, el índice de macrófagos cargados de lípidos (LLM), la proporción de neutrófilos, interleucina (IL)-8, mieloperoxidasa (MPO) y elastasa fueron mayores en un ambiente de pH bajo. (35) La aspiración crónica puede iniciar una respuesta inflamatoria consistente en macrófagos y células T y caracterizada por un aumento de TGF-beta, TNF-alfa, IL-1alfa, IL-1beta, IL-2 y fibrosis en el pulmón. El aumento de la producción de citoquinas TGF-beta y TH1 después de eventos de aspiración repetitivos sugiere además que la aspiración crónica aumenta la lesión pulmonar. Estas observaciones brindan más apoyo al papel de la aspiración crónica en el desarrollo de fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante y asma. (36) La asociación ERGE con el coronavirus fue detectada desde la epidemia del SARS, en que ratones tenían los cambios patológicos en el parénquima pulmonar como la elastancia causados por la fracción Spike-Fc del virus SARS-CoV aumentaban cuando hubo administración simultánea intrapulmonar de ácido, y esto se evidencio en los ratones a traves de los cambios patológicos en el parénquima pulmonar como la elastancia causados por la fracción Spike-Fc del virus SARS-CoV aumentaban cuando hubo administración simultánea intrapulmonar de ácido. (37) ERGE en los pacientes se manifiesta con cambios de tono de voz como uno de los síntomas mas comunes. Durante la pandemia por SARS-CoV-2, en Egipto el 79% de los pacientes con post COVID-19 presentaron disfonía y un 19% adicional con fonestenia. (38) En los pacientes que han tenido COVID-19 que nosotros hemos atendido la mayoría presentaba diversos grados de compromiso del timbre de la voz en un 59%, desde una leve disfonía a una marcada afonía. Al inicio la disfonía en el síndrome post-

COVID-19 parecía estar relacionada con la disfunción respiratoria y la coordinación neumofónica, que se agudizaba en los pacientes que requerían ventilación mecánica. Sin embargo, también en los pacientes no hospitalizados por COVID-19 se ha hallado que posteriormente el 90% de los con síndrome post-COVID-19 presentó disfonía. (39) Entonces, se ha encontrado que ERGE era la causa de disfonía en el 49% de los pacientes, aumentando a 73% cuando se hacían estudios de pHmetría. (40) Esto explica que disfonía como síntoma posterior a la infección por SARS-CoV-2, es común en los pacientes leves a severos, y es causado por ERGE en estos grupos que se exacerba durante la infección por el virus.

En nuestro estudio presentamos diecisiete pacientes que desarrollaron asma bronquial de Novo posterior a la enfermedad por SARS-CoV-2, para lo cual existen tres posibles mecanismos, que se deben verificar a través de estudios analíticos detallados: 1. Mediado por bradicinina, 2. Inflamación neutrofílica, 3. El reflujo gastroesofágico, pudiendo estar los tres combinados o dos de ellos, o sólo uno, implicado en la presencia de esta enfermedad. La susceptibilidad para el desarrollo de asma bronquial de Novo depende de la respuesta inmune de cada individuo. (7)

La principal limitación de este trabajo es que, al ser una serie de casos, que es un estudio descriptivo, no permite realizar asociaciones estadísticas por la ausencia de un grupo de comparación y sus resultados no permiten elaborar explicaciones generales.

6. CONCLUSIONES

A pacientes que curaron de COVID-19 y que persisten con tos y otros síntomas respiratorios se les encontró asma bronquial de Novo. Son necesarios estudios analíticos para demostrar si esta asociación existe.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COVID - Coronavirus Statistics - Worldometer [Internet]. [cited 2023 Mar 6]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, Sheykhsaran E, Alinezhad F, Mohammadzadeh N, Hemmat N, et al. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Nov 4;103(5):1783–96.
3. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection.* 2021 Dec;49(6):1163–86.
4. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2023 Jan 13 [cited 2023 Mar 6]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41579-022-00846-2>
5. Ayoubkhani D, Bosworth ML, King S, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, et al. Risk of Long Covid in people infected with SARS-CoV-2 after two doses of a COVID-19 vaccine: community-based, matched cohort study [Internet]. *Epidemiology*; 2022 Feb [cited 2023 Mar 6]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.02.23.22271388>
6. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101019.

7. Garcia-Garcia ML, Calvo Rey C, del Rosal Rabes T. Asma y virus en el niño. *Arch Bronconeumol*. 2016 May;52(5):269–73.
8. Lung Function Testing: Selection of Reference Values and Interpretative Strategies. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Nov;144(5):1202–18.
9. Mendoza-Ticona A, Valencia Mesias G, Quintana Aquehua A, Cerpa Chacaliaza B, García Loli G, Álvarez Cruz C, et al. Clasificación clínica y tratamiento temprano de la COVID-19. Reporte de casos del Hospital de Emergencias Villa El Salvador, Lima-Perú. *ACTA MEDICA Peru* [Internet]. 2020 May 15 [cited 2023 Mar 6];37(2). Available from: <https://amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/968>
10. Rivero-Yeverino D. Espirometría: conceptos básicos. *Rev Alerg México*. 2019 Apr 4;66(1):76–84.
11. Esmailzadeh H, Sanaei Dashti A, Mortazavi N, Fatemian H, Vali M. Persistent cough and asthma-like symptoms post COVID-19 hospitalization in children. *BMC Infect Dis*. 2022 Dec;22(1):244.
12. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022 Mar 14;43(11):1157–72.
13. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601–15.

14. Cortés-Telles A, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Pou-Aguilar YN, Wong AW, Milne KM, et al. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnoea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021 Jun;288:103644.
15. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic Cough as the Sole Presenting Manifestation of Bronchial Asthma. *N Engl J Med*. 1979 Mar 22;300(12):633–7.
16. Corrao WM. Pearls and pitfalls in the diagnosis of cough variant asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2018 Nov 1;39(6):466–7.
17. Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol*. 2020 Feb;42(1):61–74.
18. Kim SR. Viral Infection and Airway Epithelial Immunity in Asthma. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 31;23(17):9914.
19. Mikhail I, Grayson MH. Asthma and viral infections. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Oct;123(4):352–8.
20. Lee IT, Nakayama T, Wu CT, Goltsev Y, Jiang S, Gall PA, et al. ACE2 localizes to the respiratory cilia and is not increased by ACE inhibitors or ARBs. *Nat Commun*. 2020 Oct 28;11(1):5453.
21. Rex DAB, Vaid N, Deepak K, Dagamajalu S, Prasad TSK. A comprehensive review on current understanding of bradykinin in COVID-19 and inflammatory diseases. *Mol Biol Rep*. 2022 Oct;49(10):9915–27.

22. Barnes PJ. Bradykinin and asthma. *Thorax*. 1992 Nov 1;47(11):979–83.
23. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, Prindle T, Fulton WB, Wang S, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg⁹ bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 2018 Jan 1;314(1):L17–31.
24. Ricciardolo FLM, Folkerts G, Folino A, Mognetti B. Bradykinin in asthma: Modulation of airway inflammation and remodelling. *Eur J Pharmacol*. 2018 May;827:181–8.
25. Sabatini F, Luppi F, Petecchia L, Stefano AD, Longo AM, Eva A, et al. Bradykinin-induced asthmatic fibroblast/myofibroblast activities via bradykinin B2 receptor and different MAPK pathways. *Eur J Pharmacol*. 2013 Jun;710(1–3):100–9.
26. Monteseirín J. Neutrophils and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(5):340–54.
27. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. *Trends Immunol*. 2017 Dec;38(12):942–54.
28. Yamasaki A, Okazaki R, Harada T. Neutrophils and Asthma. *Diagnostics*. 2022 May 8;12(5):1175.
29. Leggett JJ. Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Difficult Asthma *: Relationship to Asthma Outcome. *CHEST J*. 2005 Apr 1;127(4):1227.

30. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*. 2007 Dec 1;56(12):1654–64.
31. Vaezi MF. Therapy Insight: gastroesophageal reflux disease and laryngopharyngeal reflux. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec;2(12):595–603.
32. Katz JM, Malik A, Basit H. Embryology, Esophagus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Mar 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542304/>
33. Cui YY, Zhu L, Wang H, Advenier C, Chen HZ, Devillier P. Muscarinic receptors involved in airway vascular leakage induced by experimental gastro-oesophageal reflux. *Life Sci*. 2008 Apr;82(17–18):949–55.
34. Stein MR. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am J Med*. 2003 Aug;115(3):55–9.
35. Sacco O, Silvestri M, Sabatini F, Sale R, Moscato G, Pignatti P, et al. IL-8 and airway neutrophilia in children with gastroesophageal reflux and asthma-like symptoms. *Respir Med*. 2006 Feb;100(2):307–15.
36. Appel JZ, Lee SM, Hartwig MG, Li B, Hsieh CC, Cantu E, et al. Characterization of the innate immune response to chronic aspiration in a novel rodent model. *Respir Res*. 2007 Dec;8(1):87.

37. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nat Med.* 2005 Aug;11(8):875–9.
38. Azzam AAA, Samy A, Sefein I, ElRouby I. Vocal Disorders in Patients with COVID 19 in Egypt. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022 Oct;74(S2):3420–6.
39. Miles A, McRae J, Clunie G, Gillivan-Murphy P, Inamoto Y, Kalf H, et al. An International Commentary on Dysphagia and Dysphonia During the COVID-19 Pandemic. *Dysphagia.* 2022 Dec;37(6):1349–74.
40. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of Reflux in 113 Consecutive Patients with Laryngeal and Voice Disorders. *Otolaryngol Neck Surg.* 2000 Oct;123(4):385–8.

8. TABLAS

Tabla 1. Características de los pacientes

Número de casos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Sexo*	M	M	F	F	F	M	M	F	M	M	M	F	M	M	M	M	M
Edad	61	76	18	35	68	41	73	59	55	69	73	39	53	83	67	68	60
Gravedad de COVID-19**	Sev	Lev	Lev	Mod	Sev	Lev	Sev	Lev	Lev	Lev	Sev	Mod	Mod	Mod	Lev	Mod	Lev
Desarrollo de síntomas***	2m	3m	1m	2m	4m	2m	2m	7m	12m	1m	2m	1m	1m	4m	9m	3m	1m
Síntomas																	
Tos	x		x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Disnea		x			x		x	x			x		x			x	
Disfonía	x			x			x		x	x	x		x	x		x	
Disfagia	x		x						x					x	x		
CVF basal (ml)	3280	3350	3280	2900	2370	3660	2390	3330	2420	4240	3930	2850	3230	2710	2870	1670	1810
CVF basal (%)	78%	92%	97%	80%	72%	82%	60%	97%	60%	79%	92%	80%	69%	66%	82%	48%	57%
VEF₁ basal (ml)	2480	2280	2710	2090	2010	2940	1870	2590	1770	1940	3030	2510	2010	1960	2070	1390	1420
VEF₁ basal (%)	77%	80%	84%	64%	77%	82%	61%	94%	59%	51%	96%	84%	58%	70%	78%	54%	55%
VEF₁/CVF basal (%)	76%	66%	83%	67%	85%	80%	78%	78%	73%	45%	75%	88%	62%	72%	82%	83%	78%
CVF post (ml)	4420	3930	3460	3130	2770	4060	2550	3770	2920	4930	4480	3410	2800	3120	2890	1910	2160
CVF post (%)	106%	108%	103%	76%	84%	91%	64%	110%	73%	95%	106%	99%	69%	81%	82%	56%	68%
VEF₁ post (ml)	2630	2510	3280	2360	2170	3040	2270	2760	2250	2230	3390	2800	2250	2440	2370	1660	1780
VEF₁(post) / %	82%	91%	99%	76%	84%	95%	74%	111%	73%	66%	110%	96%	70%	94%	90%	66%	69%
VEF₁/CVF (post / %)	59%	64%	92%	79%	78%	84%	89%	75%	77%	45%	75%	82%	80%	78%	75%	86%	82%

*Sexo M: Masculino. F: Femenino

**Gravedad de COVID-19 Lev: Leve. Mod: Moderado. Sev: Severo

***Desarrollo de síntomas m: meses

Tabla 2. Distribución por sexos

	Hombres		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	%
Sexo	12	70%	5	30%	17	100%
Edad promedio (Media)	67.5 años		39 años		61 años	
Grupo etario						
Adultos jóvenes (18-29 años)			1	20%	1	6%
Adultos (30-59 años)	3	25%	3	60%	6	35%
Adultos mayores (60 años a mas)	9	75%	1	20%	10	59%
Severidad de COVID-19						
Leve	6	50%	2	40%	8	47%
Moderado	3	25%	2	40%	5	29%
Severo	3	25%	1	20%	4	24%
Desarrollo de síntomas (Mediana)	2 meses		2 meses		2 meses	
Síntomas						
Tos	11	92%	5	100%	16	94%
Disnea	5	42%	2	40%	7	41%
Disfonía o afonía	9	75%	1	20%	10	59%
Disfagia o odinofagia	4	33%	1	20%	5	29%
Disconfort o dolor toracico	2	17%			2	12%
Lumbalgia			2	40%	2	12%
Cefalea	1	8%	1	20%	2	12%
Insomnio			1	20%	1	6%

Tabla 3. Promedio de los valores espirométricos

Función pulmonar (Espirometría) - Mediana	Hombres		Mujeres		Total	
	ml	%	ml	%	ml	%
CVF (pre)	3050ml (1670-4240ml)	74% (48-92%)	2900ml (2370-3330ml)	80% (72-97%)	2900ml (1670-4240ml)	79% (48-97%)
VEF₁(pre)	1985ml (1390-3030ml)	66% (51-96%)	2510ml (2010-2710ml)	84% (64-94%)	2070ml (1390-3030ml)	77% (51-96%)
VEF₁/FVC (pre)		76% (45-83%)		83% (67-88%)		78% (45-88%)
CVF (post)	30200ml (1910-4930ml)	82% (56-108%)	3410ml (2770-3770ml)	99% (76-110%)	3130ml (1910-4930ml)	84% (56-110%)
VEF₁(post)	2320ml (1660-3390ml)	78% (66-110%)	2760ml (2170-3280ml)	96% (76-111%)	2370ml (1660-3390ml)	84% (66-111%)
VEF₁/FVC (post)		78% (45-89%)		79% (75-92%)		78% (45-92%)