



Pediatría Atención Primaria

ISSN: 1139-7632

ISSN: 2174-4106

Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria

Carrasco Azcona, M.^a Ángeles; Rodríguez Fernández-Oliva, Carmen Rosa;
Praena Crespo, Manuel; Asensi Monzó, M.^a Teresa; Montón Álvarez, José Luis
COVID-19, contaminación y asma
Pediatría Atención Primaria, vol. XXIII, núm. 91, 2022, Julio-Septiembre, pp. 105-129
Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=366673934019>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto



Colaboración especial

COVID-19, contaminación y asma

M.^a Ángeles Carrasco Azcona^a, Carmen Rosa Rodríguez Fernández-Oliva^b, Manuel Praena Crespo^c, Maite Asensi Monzó^d, José Luis Montón Álvarez^e

Publicado en Internet:
20-septiembre-2021

M.^a Ángeles Carrasco Azcona:
m.carrasco.pediatra@gmail.com

^aPediatra. CS Villa del Prado. Madrid. España • ^bPediatra. Coordinación Pediatría Atención Primaria-Atención Hospitalaria. Dirección General de Programas Asistenciales. Tenerife. España • ^cPediatra. CS La Candelaria. Sevilla. España • ^dPediatra. CS Serrería 1. Valencia. España • ^ePediatra. Madrid.

Resumen

En diciembre de 2019, comenzó en Wuhan, China, una pandemia cuya repercusión a nivel mundial aún está por determinar.

Al tratarse de un proceso infeccioso que afecta fundamentalmente a las vías respiratorias se propusieron en primera instancia dos vías de transmisión, fómites y gotas. La evolución de la enfermedad ha revelado el papel de los aerosoles en su propagación descubriendo así nuevas medidas para evitar la expansión del virus.

A diferencia de otras infecciones respiratorias, los pacientes con asma no han visto agravada su enfermedad, evaluándose en algunos estudios el posible efecto protector de los corticoides inhalados.

Tras analizar los factores de riesgo asociados a esta enfermedad, la contaminación ambiental vuelve a estar en el punto de mira como en brotes previos originados por el SARS-CoV-1. Algunos autores relacionan los niveles de contaminación y el aumento de la morbilidad por COVID-19, aunque reconocen que hacen falta otro tipo de estudios para demostrar causalidad ya que son múltiples los factores de confusión implicados.

Las medidas de: distanciamiento social, uso de mascarillas, equipos de protección individual, desinfección de superficies... han resultado eficaces en la protección frente al virus. La significativa reducción de los desplazamientos y la actividad industrial durante la pandemia ha demostrado la influencia del ser humano sobre la calidad del aire y nos conduce a reflexionar sobre la necesidad de seguir implementando medidas para mejorar el entorno ambiental.

Palabras clave:

- Contaminación ambiental
- Coronavirus
- COVID-19
- Dióxido de nitrógeno
- Partículas contaminantes
- Polución atmosférica
- SARS-CoV-2

Neuroleptic malignant syndrome in pediatrics. A case report

Abstract

In December 2019, a pandemic began in Wuhan, China, whose global impact has yet to be determined. It is an infectious process that mainly affects the respiratory tract. Two transmission routes, fomites and drops, were proposed in the first instance. The evolution of the disease has revealed the role of aerosols in its spread, thus discovering new measures to prevent the spread of the virus. Unlike other respiratory infections, patients with asthma have not seen their disease worsened, and the possible protective effect of inhaled corticosteroids has been evaluated in some studies. After analyzing the risk factors associated with this disease, environmental contamination is once again in the spotlight as in previous outbreaks caused by SARS-CoV-1. Some authors relate the levels of contamination and the increase in morbidity and mortality due to COVID-19, although they acknowledge that other types of studies are needed to demonstrate causality since there are multiple confounding factors involved. The measures of social distancing, use of masks, individual protection equipment, disinfection of surfaces ... have been effective in protecting against the virus. The significant reduction in travel and industrial activity during the pandemic has demonstrated the influence of human beings on air quality and leads us to reflect on the need to continue implementing measures to improve the environment.

Key words:

- Atmospheric pollution
- Coronavirus
- COVID-19
- Environmental pollution
- Nitrogen dioxide
- Polluting particles
- SARS-CoV-2

Cómo citar este artículo: Carrasco Azcona MA, Rodríguez Fernández-Oliva CR, Praena Crespo M, Asensi Monzó M, Montón Álvarez JL. COVID-19, contaminación y asma. Rev Pediatr Aten Primaria. 2021;23:e105-e129.

INTRODUCCIÓN

Durante el siglo XX se han publicado múltiples estudios en relación con la contaminación ambiental y su posible relación con los problemas respiratorios. Se encuentran registros sobre la elevada morbilidad cardiopulmonar que se produjo durante episodios históricos de contaminación del aire en Bélgica (1930), Pensilvania (1948) e Inglaterra (1952). Los estudios posteriores proporcionaron evidencia adicional de que el aumento de la contaminación ambiental, incluso moderada, contribuye a elevar la morbilidad cardiopulmonar. En estudios transversales de poblaciones estadounidenses se observó que las concentraciones medias a largo plazo de contaminación del aire se asociaban con mayores tasas de mortalidad. El cambio legislativo en políticas ambientales, reduciendo la contaminación en los EE. UU. entre 1980 y 2000 se asoció con mejoras en la esperanza de vida. Investigaciones realizadas en China comprobaron recientemente una reducción en la esperanza de vida relacionada con niveles elevados de contaminación¹.

Hay estudios que se dirigen a resolver la cuestión de si la contaminación ambiental aumenta la prevalencia de asma y otros que intentan discernir si la contaminación ejerce un efecto gatillo sobre la incidencia de los síntomas y el riesgo de hospitalización.

Los estudios de cohorte representan la mayor evidencia disponible para valorar la prevalencia de asma relacionada con la contaminación ambiental, obteniendo los mejores resultados cuando se combinan varios de ellos². Sin embargo, existen algunas controversias cuando se estudian aspectos aislados. Un estudio realizado en cinco cohortes de nacimiento europeas no encontró una asociación significativa entre la exposición a la contaminación del aire y la prevalencia del asma infantil³.

Los efectos de la contaminación del aire en los ingresos hospitalarios por asma u otras afecciones respiratorias, son más intensos en las estaciones frías en comparación con las más cálidas, quizás por la coexistencia de otros factores como las in-

fecciones respiratorias, más frecuentes en los meses fríos en los que hay mayor posibilidad de contagio en ambientes cerrados⁴. Sin embargo, el impacto en la población no es en todos los sujetos sino en parte de ellos. En esta variabilidad hay factores que deben ser tenidos en cuenta, como es la susceptibilidad que pueden presentar las personas afectadas, en función de sus características relacionadas con polimorfismos genéticos, que pueden interaccionar al mismo tiempo con cambios epigenéticos que la contaminación origina en los individuos. Estudios de genoma completo realizados en sujetos procedentes de estudios de cohortes, apoyan esta hipótesis⁵.

La aparición en los últimos meses de la pandemia por el SARS-CoV-2 ha originado gran preocupación en la comunidad científica, al ser un virus respiratorio que en teoría podría originar una mayor repercusión en pacientes con enfermedad respiratoria crónica como el asma. Sin embargo, los datos preliminares de las series estudiadas no muestran una mayor incidencia en población infantil asmática, sino incluso una menor incidencia⁶. Las formas graves de la enfermedad parecen estar en relación con determinadas características genéticas⁷.

Se ha observado como la contaminación ambiental parece originar una mayor gravedad en las personas con COVID-19. Hay que tener en cuenta factores de índole socioeconómico que conllevan una alimentación deficiente, viviendas peor ubicadas con mayor contaminación ambiental de interior y exterior y mayor hacinamiento, con probabilidad de una mayor transmisión de infecciones respiratorias⁸. Por tanto, la prevalencia e incidencia de las enfermedades respiratorias son de índole multifactorial en las que se combinan características genéticas (genoma) y procesos ambientales de tipo fisicoquímico y biológico (exposoma), que en conjunto van a determinar las formas de enfermar. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la información disponible sobre la contaminación medioambiental y su posible relación con la enfermedad por COVID-19 (*coronavirus disease*) y la enfermedad crónica más prevalente en la infancia, el asma.

METODOLOGÍA

Búsqueda bibliográfica: entre el 1 de enero al 30 de septiembre de 2020. Términos de búsqueda: coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, contaminación del aire, contaminantes, material particulado, dióxido de nitrógeno.

¿QUÉ SE ENTIENDE POR CONTAMINACIÓN AMBIENTAL?

El aire está compuesto por un 78% de nitrógeno, un 21% de oxígeno y un 1% de otros gases. La industrialización y el progreso humano están introduciendo en el aire algunas sustancias que pueden ser nocivas para el medio ambiente y la salud humana.

La calidad del aire guarda relación con las concentraciones de gases como el dióxido de nitrógeno (NO_2), ozono troposférico (O_3), monóxido de carbono (CO), el material particulado ($\text{PM}_{2.5}$, PM_{10}), azufre (SO_2) y otros compuestos volátiles derivados principalmente del tráfico, diferentes emisiones industriales y calefacciones de carbón y gas⁹.

El dióxido de nitrógeno (NO_2) se forma fundamentalmente por la combustión de vehículos a motor, de modo que el 80% de las emisiones de este contaminante proceden del tráfico rodado y plantas de energía. Forma parte del grupo de gases muy tóxicos conocidos como óxidos de nitrógeno (NO_x). En este grupo están incluidos el ácido nitroso y ácido nítrico. Los componentes de este grupo (NO_x) reaccionan con otros productos químicos del aire formando material particulado y ozono. También interactúan con el agua y el oxígeno contribuyendo a la lluvia ácida. Estas partículas también participan en la neblina y poca visibilidad de las ciudades contaminadas¹⁰.

El ozono troposférico (O_3) es el resultado de reacciones químicas en presencia de la luz solar, entre los NO_x y los compuestos orgánicos volátiles (pinturas, barnices y ceras). En verano, por efecto de la luz solar, se obtienen las mayores concentraciones de este gas. Su inhalación afecta principalmente a

niños y ancianos, sobre todo a pacientes con enfermedades pulmonares.

El monóxido de carbono (CO) es un gas incoloro e inodoro que resulta muy peligroso al ser inhalado. Se produce al quemarse deficientemente gasolina, queroseno, carbón, madera, etc. Su inhalación mantenida produce la muerte por envenenamiento al tener 250 veces más afinidad con la hemoglobina que el oxígeno, como sucede en los recintos reducidos y menos probable en el exterior¹¹.

Las mayores fuentes de emisiones de SO_2 provienen de la quema de combustibles fósiles de centrales industriales, sobre todo eléctricas, que contribuyen de forma importante a la formación de la lluvia ácida. La exposición a corto plazo al SO_2 pueden afectar al aparato respiratorio, especialmente los niños asmáticos.

El material particulado es una mezcla de partículas sólidas y gotas líquidas que se encuentran en el aire. Constituyen un contaminante atmosférico procedente tanto de fuentes naturales (tormentas de arena, volcanes, incendios forestales) como de la actividad humana (tráfico, calefacciones de carbón, incineradoras, minería, procesos industriales). Algunas de ellas tienen un tamaño de 10 μm (PM_{10}) y otras mucho más pequeñas alcanzan 2,5 μm ($\text{PM}_{2.5}$). Las más pequeñas pueden llegar hasta los alveolos alterando el intercambio gaseoso e incluso pasar al torrente sanguíneo. Las $\text{PM}_{2.5}$ y PM_{10} son los contaminantes que más afectan a la salud y sus niveles los que en mayor proporción determina la calidad del aire. Son las causantes de la disminución de la visibilidad en las grandes ciudades¹².

Desde hace varias décadas se conocen también las partículas ultrafinas (UFP), con tamaño inferior o igual a 0,1 μm (100 nm)¹³, que constituyen una importante proporción de la masa total de $\text{PM}_{2.5}$ y PM_{10} , y provienen principalmente del tráfico rodado (50%), de la calefacción (20%) y de la industria (16%)¹⁴. Se producen por la combustión de biomasa (quemar tabaco, leña, incienso) o combustibles fósiles (carbón, gas natural, diésel). Los niveles son más elevados en las cercanías de la fuente de combustión y disminuyen con la distancia. Por su pequeño tamaño pueden depositarse en los bron-

quiolos y alvéolos, además, se eliminan con mayor dificultad y pueden absorber otras sustancias químicas y metales. Estas características podrían ser las responsables de muchos de los efectos en la salud observados en la población cuando estas partículas son inhaladas¹⁵ (Fig. 1).

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN SOBRE LA SALUD?

La contaminación afecta directamente a la capacidad de los pulmones para eliminar los patógenos. La capa de moco y células ciliadas son la primera línea de defensa importante contra los contaminantes que llegan al tracto respiratorio superior. Se ha demostrado que pequeñas concentraciones de NO₂ afectan a la función pulmonar y la exposición a largo plazo aumenta el riesgo de infecciones respiratorias al disminuir la movilidad de los cilios alterando el aclaramiento mucociliar especialmente a nivel de la vía aérea inferior. Del mismo modo, altas concentraciones de dióxido de azufre inhiben también el aclaramiento mucociliar¹⁶.

Aunque los mecanismos moleculares por los que se afecta su estructura y función son desconocidos, publicaciones recientes revelan que algunas proteínas reguladoras redox (proteína fosfatasa 2A, proteína quinasa A, proteína quinasa C, guanilil-ciclasa soluble y dineína ATPasa) pueden sufrir un desequilibrio por los oxidantes de los contaminantes ambientales y alterar así el funcionamiento ciliar¹⁷.

Por otro lado, los contaminantes pueden afectar a las terminaciones de las células sensoriales de los epitelios a lo largo del tracto respiratorio, afectando al músculo liso y dando lugar a hiperreactividad o a un aumento en la secreción de moco, causando la aparición de tos o flemas (Fig. 2).

La contaminación altera la respuesta del sistema inmune innato. Existen múltiples estudios tanto en animales como en humanos que demuestran el efecto del material particulado y otros contaminantes sobre la inmunidad (Tabla 1). Niveles elevados de NO₂ pueden inducir la **síntesis de citoquinas proinflamatorias de células epiteliales de las vías respiratorias**¹⁸. El material particulado (PM_{2,5},

Figura 1. Comparativa entre los diferentes tamaños del material particulado con algunos virus

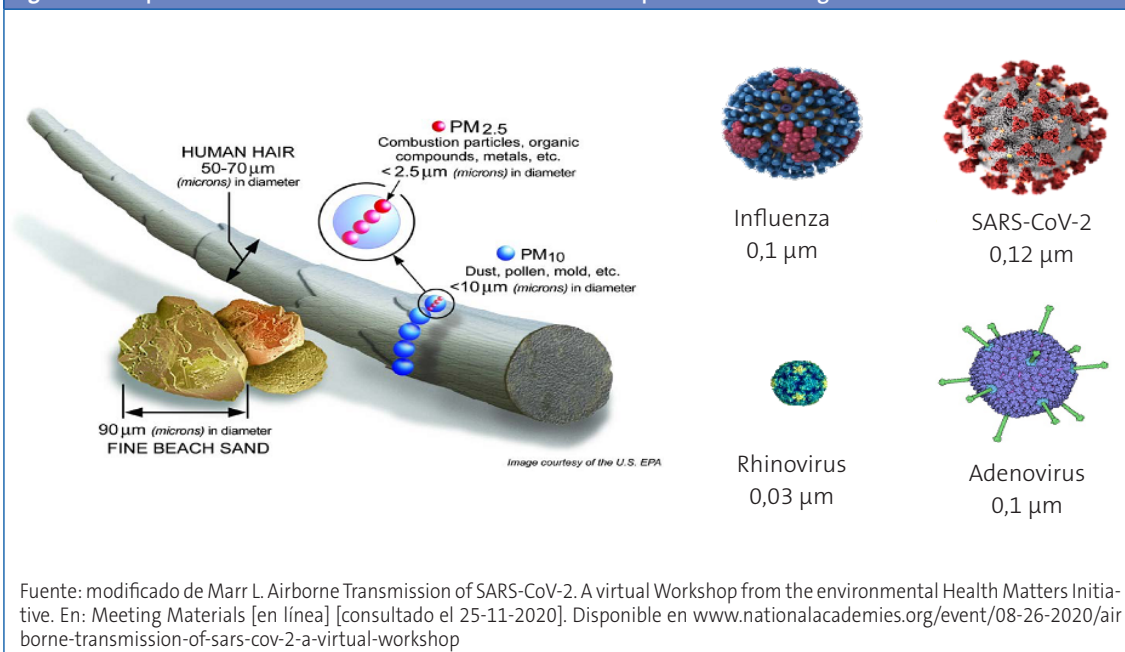
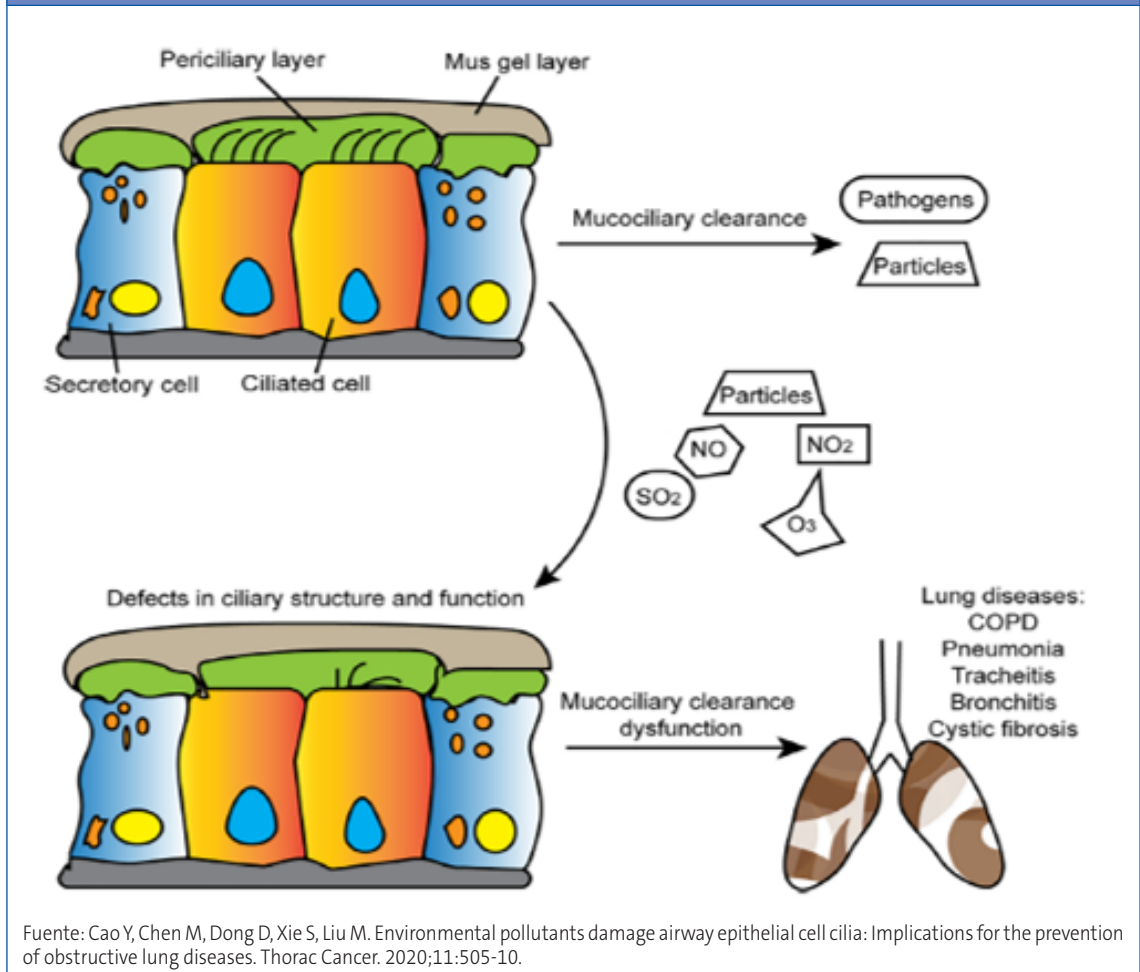


Figura 2. Influencia de las partículas contaminantes sobre la función ciliar y la secreción de moco

PM₁₀) conduce a una hiperactivación de la inmunidad innata regulada genéticamente, provocando una inflamación sistémica con una sobreexpresión de PDGF, VEGF, TNF α , IL-1 e IL-6 incluso en sujetos sanos, no fumadores y jóvenes directamente relacionados con la duración de la exposición al contaminante¹⁹.

¿CUÁLES SON LAS REPERCUSIONES DE LA CONTAMINACIÓN SOBRE EL SISTEMA SANITARIO?

A continuación, se enumeran las posibles repercusiones sobre el sistema sanitario:

- Es responsable de ingresos hospitalarios relacionados principalmente con PM_{2.5}, PM₁₀ y NO₂, según reflejan estudios canadienses^{20,21} y nacionales como el realizado en Madrid, donde se comprobó que cuando los niveles atmosféricos de PM_{2.5} alcanzaban los de 25 mg/m³ aumentaban bruscamente los ingresos hospitalarios de forma lineal²².
- La mortalidad prematura por enfermedades respiratorias agudas causadas por NO₂, PM_{2.5} y PM₁₀, azufre y ozono alcanza los dos millones de personas en Europa, de los cuales 45 000 pertenecen a Italia²³.
- Se asocia con un aumento en el número de visitas médicas o asistencia a urgencias como lo

Tabla 1. Resumen de estudios que relacionan la exposición a contaminantes y alteraciones de la inmunidad tanto en humanos como en animales

Estudio	Conclusión
Ratones expuestos 3 meses a PM _{2,5}	Incremento significativo de IL-4, TNF α , TGF- β 1, leucocitos y macrófagos
Ratones expuestos a PM _{2,5} y PM ₁₀	Afecta la función cardíaca
PM _{2,5} como PM ₁₀ en sujetos sanos, no fumadores y jóvenes	Conduce a inflamación sistémica con sobreexpresión de PDGF, VEGF, TNF α , IL-1 e IL-6
PM _{2,5} como PM ₁₀	Conduce a inflamación sistémica relacionado con la duración de la exposición al contaminante
Exposición <i>in vitro</i> a PM ₁₀ de macrófagos alveolares (AM)	Incrementan los niveles de IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF α
Estudio en Milán (Lombardía, Italia) Niveles de PM _{2,5} en invierno y PM ₁₀ en verano	células bronquiales humanas presentan <i>in vitro</i> una producción elevada de IL-6 e IL-8
NO ₂ y partículas	Inducción de hiperexpresión de IL-6
NO ₂ y partículas	Aparición de estado inflamatorio incluso en una población pediátrica
O ₃ y SO ₂	inducción de inflamación a través de IL-8, IL-17, TNF α , tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i>

Fuente: elaboración propia a partir de Conticini E. Can atmospheric pollution be considered a co-factor in extremely high levels of SARS-CoV-2 lethality in Northern Italy? *Environmental Pollution*. 2020;261:114465.

demuestra un estudio llevado a cabo en Chile²⁴. En España, se han realizado estudios que indican que reducir los niveles de exposición de partículas menores de 10 micras (PM₁₀) representaría una ganancia en esperanza de vida de 14 meses. En la infancia, habría 31 000 casos menos de

bronquitis aguda, y en la población general (todas las edades) 54 000 casos menos de crisis asmáticas. Además, los beneficios económicos ascenderían a 6400 millones de euros anuales²⁵ (Tabla 2).

Tabla 2. Efectos de la contaminación sobre la salud

Efectos de las PM (PM _{2,5} y PM ₁₀)	Efectos pulmonares y cardiovasculares Prenatales Cognitivos Del desarrollo Aterosclerosis Hipertensión y diabetes PM o PM _{10-2,5} que tienen efectos respiratorios y cardiovasculares específicos distintos de PM _{2,5} PM ultrafino, quizás, cuyos efectos corto plazo y largo plazo aún deben especificarse debido a exposiciones heterogéneas e imprecisas*
Efectos del ozono	A corto plazo se confirma mayor mortalidad para todas las causas (cardiorrespiratorias e ingresos hospitalarios) A largo plazo existe mayor mortalidad entre los pacientes con enfermedades crónicas (pulmonares, cardíacas, diabetes) con asma (incidencia o gravedad) o disminución del desarrollo pulmonar entre la población infantil Probable deterioro cognitivo y salud reproductiva
Efectos del NO ₂	A corto plazo, mayor mortalidad, ingresos hospitalarios y síntomas respiratorios. A largo plazo, mayor mortalidad cardiorrespiratoria en adultos y mayor morbilidad respiratoria en la infancia (síntomatología bronquítica y prevalencia de asma)

* Partículas ultrafinas (UFP) sus efectos a corto y largo plazo son en gran medida distintos y probablemente tienen diferentes mecanismos de producción.

PM (PM_{2,5} y PM₁₀): material particulado.

Fuente: Elaboración propia a partir de WHO. Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project Technical Report. WHO Regional Office for Europe; 2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361805/>

CONOCIENDO AL SARS-COV-2

Mecanismos de transmisión

Cuando una persona habla, estornuda o tose se generan unas gotas cuyo tamaño va a hacer que se depositen a mayor o menor distancia y persistan en el ambiente o en las superficies mayor o menor tiempo (**Fig. 3**).

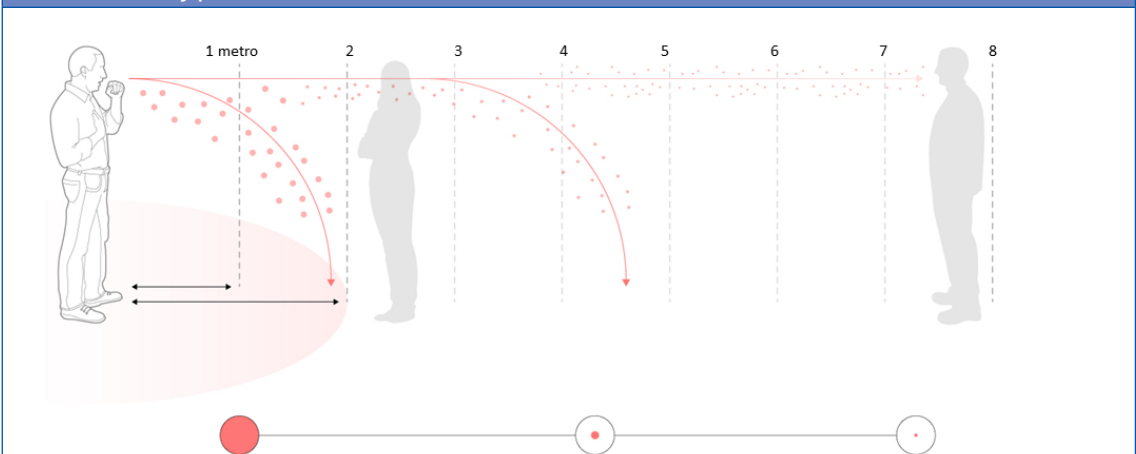
La transmisión directa de SARS-CoV-2 se realiza principalmente por tres vías; por contacto con superficies (fómites), por contacto cercano entre individuos (gotitas) y por aerosol (larga distancia) (**Fig. 4**):

- La transmisión por fómites se produce al tocar una superficie contaminada, por ejemplo, el manillar de una puerta o un interruptor de la luz. La infección se produciría al tocarlos y posteriormente llevarnos las manos a la boca, la nariz o a los ojos. Por esto es importante la desinfección de superficies (**Tabla 3**).
- La transmisión por gotículas, gotas de Flügge o gota balística, se produce cuando una persona sintomática tose, estornuda, habla o exhala, sobre la conjuntiva o las membranas mucosas de un huésped susceptible^{26,27}.

- Estas gotas vuelan balísticamente como un proyectil e infectan al impactar sobre el sujeto sano. En caso de no encontrar a alguien en su trayectoria caen al suelo a una distancia entre 1-2 metros, de ahí la importancia de la distancia social. Las gotas oscilan entre 100 a 1000 μm (0,1 a 1 mm). Un golpe de tos produce 3000 gotitas aproximadamente y un estornudo 40 000.
- Pero la transmisión por gotas balísticas estaría poco justificada en caso de personas asintomáticas que no tosen o lo hacen muy esporádicamente, lo que nos conduce a la transmisión por aerosoles. Los aerosoles son también partículas de saliva o líquido respiratorio, pero inferiores a 100 μm , se emiten junto a las gotículas y debido a su reducido tamaño pueden permanecer en el aire por periodos más largos de tiempo e incluso unirse a material particulado y recorrer distancias mayores. Estos aerosoles serían inhalados por el huésped susceptible (**Fig. 5**). Un error común consiste en fijar la frontera entre gotas y aerosoles en 5 μm . Sin embargo, esta cifra se refiere al tamaño que debe tener la partícula para alcanzar la vía aérea inferior.

El SARS-CoV-2 puede permanecer infeccioso en aerosoles durante 3 a 16 horas y sobrevivir a tempe-

Figura 3. Cuando se habla o se tose se expulsan micropartículas que varían de tamaño y volumen según el tono de la voz. Estas están entremezcladas y se producen en un flujo continuo. Las partículas más voluminosas (de más de 500 μm de diámetro) caen al suelo en los primeros metros. Las gotas <100 μm , son aerosoles y pueden extenderse hasta 6-8 metros y permanecer en el aire hasta una hora



Fuente: *El País* (con autorización) [en línea] [consultado el 15/09/2021]. Disponible en <https://elpais.com/ciencia/2020-06-13/se-transmite-por-el-aire-el-coronavirus.html>

Tabla 3. Viabilidad del SARS-CoV-2 en diferentes superficies

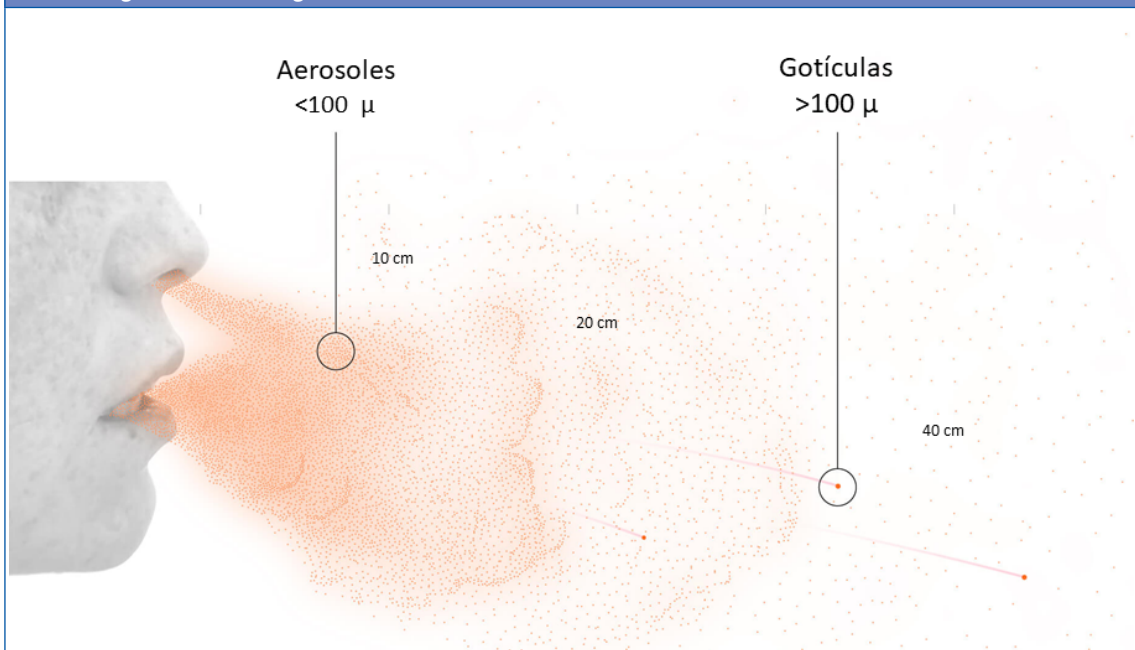
Superficie valorada		Viabilidad del SARS-CoV-2
Acero inoxidable		48-72 h
Cartón/cajas		24 h
Cobre		4-8 horas
Copas/vasos de cristal		4 días
Dinero	En papel	2 días
	Moneda	3 horas
Mesas de madera		4 días
Mascarilla quirúrgica	Cara Interna	4 días
	Cara externa	7 días
Plástico		3-7 días

Fuente: elaboración propia a partir de Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe*. 2020;1:e10; Aboubakr HA, Sharafeldin TA, Goyal SM. Stability of SARS-CoV-2 and other coronaviruses in the environment and on common touch surfaces and the influence of climatic conditions: A review. *Transbound Emerg Dis*. 2021;68:296-312.

Existen circunstancias especiales que pueden favorecer la transmisión del virus: los espacios cerrados, donde una persona infectada permanece durante un tiempo respirando y tocando objetos; prácticas como cantar, hacer ejercicio, o gritar (Fig. 6) y lugares con poca ventilación donde quedan

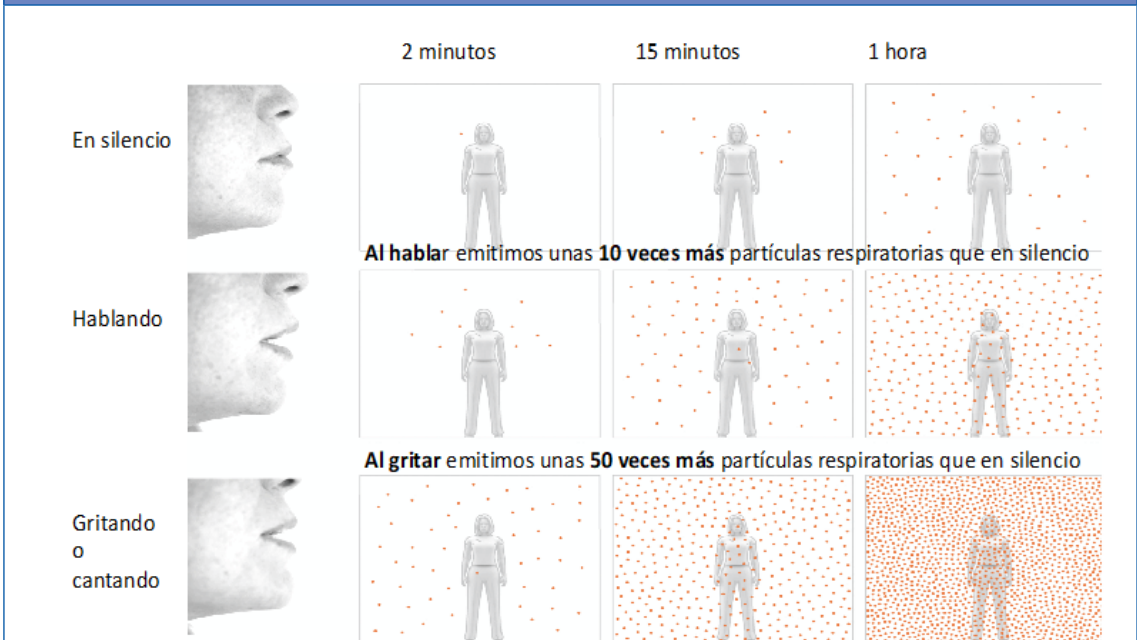
suspendidas durante más tiempo gotas y partículas respiratorias²⁹⁻³¹ (Fig. 7). Ello preocupa especialmente en colegios, donde se debería promover la ventilación natural, especialmente una ventilación cruzada (ventanas y puertas en lados opuestos abiertas) (Fig. 8).

Figura 5. Los aerosoles son partículas inferiores a 100 micras de diámetro que pueden quedar suspendidas en el aire durante horas. Las gotículas son partículas superiores a 100 micras que vencen la resistencia al aire y caen al suelo en segundos. Por cada gotícula liberamos alrededor de 1200 aerosoles



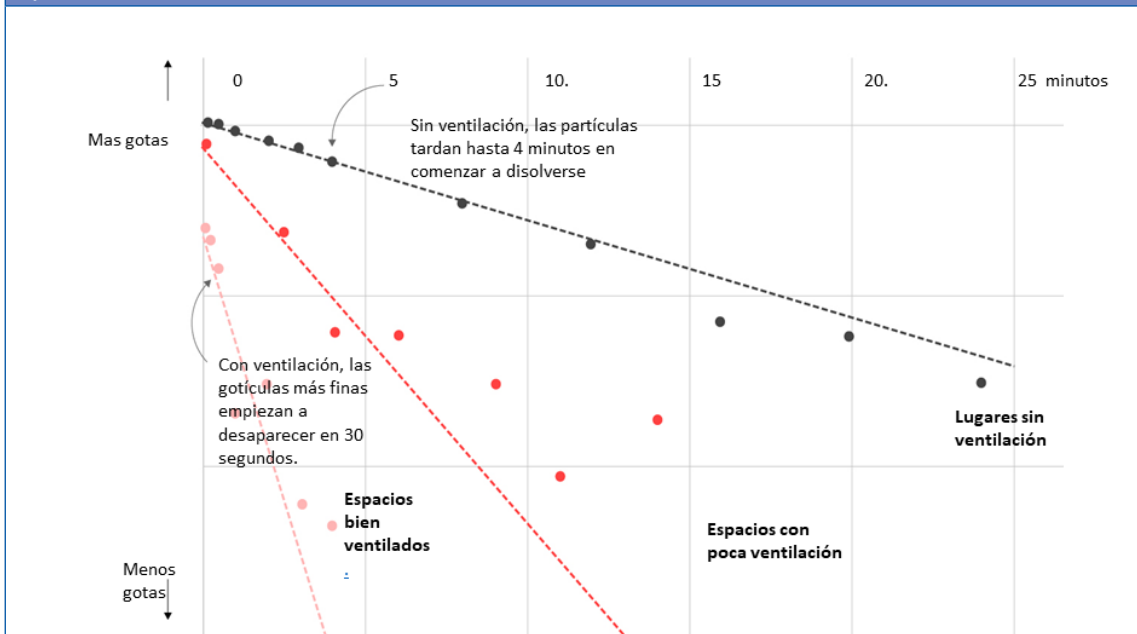
Fuente: modificado de *El País* (con autorización) [en línea] [consultado el 15/09/2021]. Disponible en <https://elpais.com/ciencia/2020-10-24/un-salon-un-bar-y-una-clase-asi-contagia-el-coronavirus-en-el-aire.html>

Figura 6. Cada punto naranja representa una dosis de partículas capaz de infectar al ser inhalada. Al gritar o cantar durante una hora en un espacio cerrado, un infectado liberaría 1500 dosis infecciosas



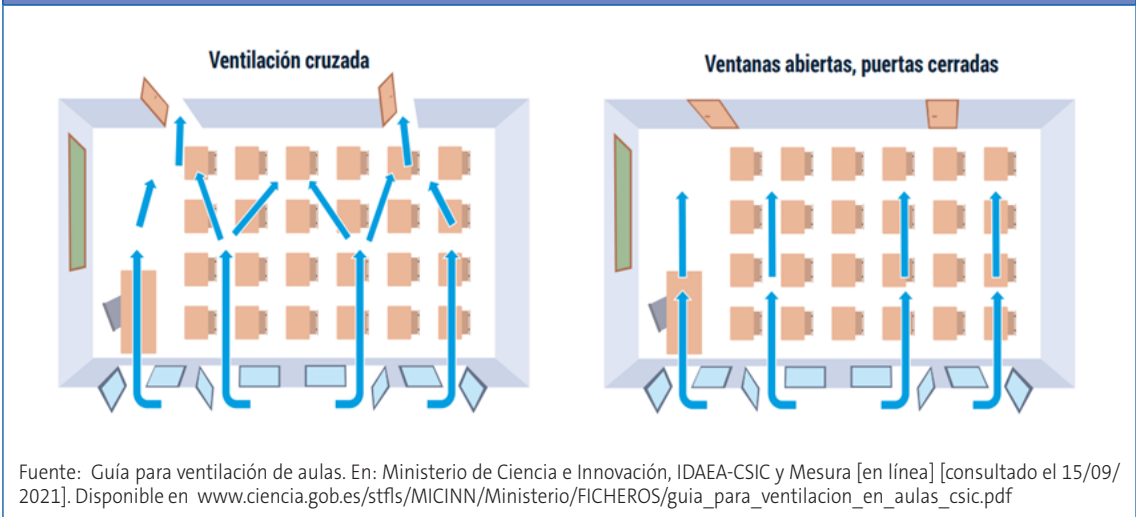
Fuente: modificado de *El País* (con autorización) [en línea] [consultado el 15/09/2021]. Disponible en <https://elpais.com/ciencia/2020-10-24/un-salon-un-bar-y-una-clase-asi-contagia-el-coronavirus-en-el-aire.html>

Figura 7. Importancia de la ventilación. Estar en un lugar ventilado favorece que las gotículas desaparezcan rápidamente



Fuente: *El País* (con autorización) [en línea] [consultado el 15/09/2021]. Disponible en <https://elpais.com/ciencia/2020-06-13/se-transmite-por-el-aire-el-coronavirus.html>

Figura 8. Ventilación cruzada frente a ventilación con ventanas abiertas y puertas cerradas: más efectiva la ventilación cruzada



Si no es suficiente se puede recurrir a sistemas de ventilación individual forzada. Estos pueden introducir aire del exterior (impulsión) o tomar el aire del aula y sacarlo (extracción). En otras ocasiones se pueden utilizar sistemas de ventilación centralizados, en estos casos hay que maximizar la cantidad de aire exterior con respecto al aire recirculado, que se puede filtrar. Otra alternativa es la purificación del aire mediante filtro de alto rendimiento, generalmente filtro HEPA (*high efficiency particulate air*), que retiene las partículas y proporciona aire “limpio”. Para poder monitorizar la calidad del aire interior se recomiendan detectores de CO₂. Para considerar un espacio bien ventilado, debe permanecer por debajo de 700 ppm (la concentración de CO₂ del aire exterior normal es de 400 ppm).

Otras vías de transmisión:

- Aunque inicialmente no se consideró la transmisión por vía fecal-oral, estudios posteriores han encontrado partículas de ARN viral en los inodoros y lavabos de hospitales y en aguas residuales, lo que explicaría los síntomas gastrointestinales en algo más del 10% de los pacientes. La recogida de muestras anales de pacientes ha confirmado posteriormente esta vía de transmisión³²⁻³⁴.

- No hay evidencia de transmisión intrauterina, ni a través de la leche materna ya que, aunque se han aislado fragmentos de ARN viral en muestras de leche materna de madres infectadas con SARS-CoV-2, no se ha detectado virus viable.

Cuál es el principal mecanismo de transmisión continúa siendo controvertido, todos estos procesos y formas de transmitir la enfermedad se entremezclan entre sí en la mayoría de los casos, aunque la vía de los aerosoles parece adquirir mayor relevancia según una revisión de la evidencia (**Tabla 4**). Se ha especulado con la idea de si SARS-CoV-2 pudiese adherirse a las partículas contaminantes basándose en la hipótesis inicial de que las zonas más contaminadas en China (Wuhan...) y Europa (Lombardía, Madrid) fueron altamente infectadas, aunque hay que tener en cuenta el elevado número de viajes internacionales de estas ciudades europeas con China (tanto de turismo como profesionales, que podrían actuar como puerta de entrada del virus) y que podría explicar junto con los demás factores la elevada incidencia en estas zonas.

De lo anteriormente expuesto se desprende que la mejor forma de disminuir la transmisión, sobre todo en situaciones de mayor riesgo, es el mantener un ambiente lo más limpio posible y menos contami-

Tabla 4. Resumen de la evidencia frente a mecanismos de transmisión del SARS-CoV-2 en cada una de las tres vías de transmisión. Aerosoles tiene la mayor evidencia de apoyo. Fómites tiene evidencia de apoyo significativa. Las gotas balísticas tienen muy poca evidencia de apoyo

	Gotas	Fómites	Aerosoles
Aire libre < interior	X	+	++
Virus similares demostrados	SE	+	+
Modelos animales	?	+	+
Eventos de superpropagación	SE	SE	++
Patrón similar en enfermedades conocidas por aerosoles	NA	NA	+
Importancia de la proximidad	+	SE	++
Consistencia de proximidad cercana vs nivel de habitación	SE	SE	+
Plausibilidad física (hablando)	X	+	+
Plausibilidad física (tos, estornudo)	+	+	+
Impacto de la ventilación reducida	SE	SE	+
Infectividad demostrada en el mundo real	SE	SE	+
Infectividad demostrada en laboratorio	SE	+	+
El equipo de protección personal "gotita" funciona razonablemente bien	+	+	+
Transmisión por a-/presintomáticos (sin tos)	SE	+	+
Infección a través de los ojos	+	+	+
Modelos de riesgo de transmisión	+	+	+

+: evidencia; ++: fuerte evidencia; SE: sin evidencia; X: evidencia en contra; NA: no aplicable.

Fuente: Marr, L, Miller S, Prather K, Haas C, Bahnfo *et al.* FAQs on Protecting Yourself from COVID-19 Aerosol Transmission. Versión 1.86, 25 Nov 2020. Disponible en <https://tinyurl.com/FAQ-aerosols>

nado con una combinación de las medidas de distanciamiento social, uso de mascarillas quirúrgicas desechables o mascarillas de algodón reutilizables de 12 a 16 capas y otras medidas básicas como la higiene de manos y la protección ocular, como han comprobado algunas revisiones sistemáticas y metaanálisis³⁵⁻³⁷ (Fig. 9).

Factores ambientales asociados con la transmisión del virus

La transmisión del virus SARS-CoV-2 a través del aire puede verse afectada por la composición de este y por los factores climáticos (viento, presión atmosférica, humedad...), los más estudiados hasta la fecha son la temperatura, la humedad relativa y los rayos ultravioletas (RUV)³⁸.

Figura 9. Ejemplo del queso suizo como defensa de los virus respiratorios. Los procesos preventivos tienen sus errores (orificios), la combinación de varias medidas mejora la defensa frente al virus

Fuente: Plaza Moreno E. En: Urgencias y Emergencias [en línea] [consultado el 15/09/2021]. Disponible en www.urgenciasyemergen.com/aerosoles-y-covid-19-la-transmision-aerea-del-sars-cov-2/

Influencia de la temperatura, la humedad y los RUV

El estudio de la influencia de los factores geoclimáticos sobre el desarrollo de COVID-19 ha resultado controvertido. Existen cierto consenso en que las temperaturas elevadas en un ambiente seco podrían disminuir la adherencia de SARS-CoV-2 a las superficies.

El análisis del efecto de la latitud sobre la propagación del virus demuestra que los países que se encuentran entre el Trópico de Cáncer y el Trópico de Capricornio tienen un 6,5% de casos, mientras que los que pertenecen a una zona templada acumulan el 93,5% de casos, encontrándose unos resultados inversos en función de la temporada, cuando existe un elevado número de casos en el hemisferio norte, es menor la epidemia en el hemisferio sur y viceversa. Los diez países más afectados (China, Italia, Irán, República de Corea, Francia, España, Alemania, EE. UU., Suiza y Japón) se encuentran entre 35° y 45° de latitud Norte. Sin embargo, una revisión Cochrane comprobó que la expansión epidémica de COVID-19 no se asoció con la latitud ni con la temperatura de las áreas estudiadas, pero podría estar débilmente asociada con la humedad. Por lo tanto, la estacionalidad desempeñaría un papel menor, sobre todo al comparar la influencia de los factores geoclimáticos con un mayor número de intervenciones de salud pública que han demostrado más efectividad frente a la pandemia (restricciones de reuniones masivas, medidas de distanciamiento social, uso de mascarilla, amplia ventilación de espacios cerrados...) que sí se asociaron fuertemente con un menor crecimiento epidémico^{39,40}.

La influencia de la humedad podría deberse a que con bajas temperaturas el aire es más seco (en términos de humedad absoluta) y contiene menor cantidad de vapor de agua, ello determina una disminución en el tamaño de las gotas de aerosol debido a la evaporación. Estas gotitas infectadas permanecerían mayor tiempo en el aire aumentando la posibilidad de expandirse y contagiar a nuevos huéspedes. Según el mismo principio químico, aumentar la humedad en los ambientes con calefacción disminuiría la transmisión viral⁴¹.

La luz del sol es muy eficaz para desactivar el virus pasando de sobrevivir de una hora (a 21 °C y 40% de humedad relativa) a solo 10 minutos con un índice UV de 2 y a 2 minutos con un índice UV de 10 (a pleno sol). Esto tiene relevancia para la transmisión del virus en superficies al aire libre⁴² (Fig. 10).

Composición del aire

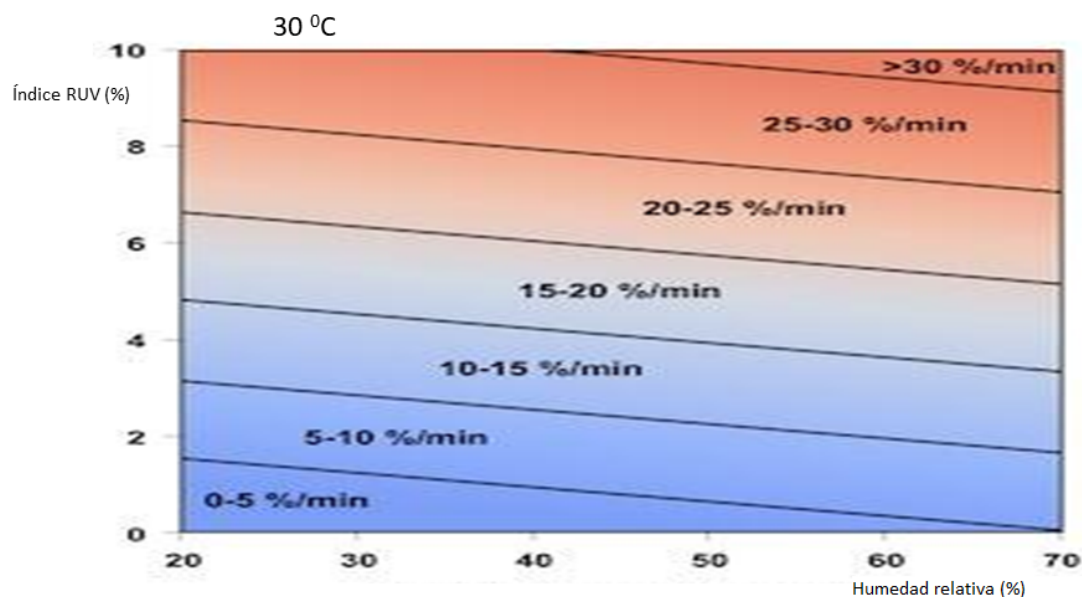
Las partículas de polvo suspendidas en el aire ofrecen una superficie fácil para cualquier virus, pudiendo interactuar en función de la temperatura y la humedad ambientales. El ARN viral transportado por el aire puede esparcirse y permanecer adherido a las partículas contaminantes. Se ha encontrado como valores elevados de PM₁₀ en el aire se asocian a un mayor número de casos de COVID-19 lo que sugiere que el virus podría llegar a las vías respiratorias adherido al material particulado⁴³.

Al analizar el efecto del NO₂ hay que tener en cuenta no solo la concentración del gas, sino la capacidad de la atmósfera para dispersarlo. Dicha capacidad de dispersión se obtiene midiendo los flujos de aire vertical que están expresados por el valor de omega (medida en Pa/s). Flujos de aire a la baja dan valores positivos de omega mientras que flujos de aire altos dan valores negativos. Esto se traduce en que regiones donde se observa una omega positiva, la atmósfera obliga al NO₂ a permanecer cerca de la superficie lo que conduce a una mayor exposición. Por el contrario, en regiones con omega bajo, las condiciones atmosféricas dispersarán el gas aún más lejos y a altitudes más altas. En estas regiones, la población está menos expuesta a la contaminación atmosférica y a sus riesgos asociados para la salud⁴⁴.

¿CÓMO INTERACCIONAN CONTAMINACIÓN Y SARS-COV-2?

Efecto de las medidas de confinamiento sobre la calidad del aire

Las zonas más contaminadas coinciden con las áreas más pobladas e industrializadas, lo que conlleva mayor densidad de población y mayor inte-

Figura 10. Tasa de descomposición de la viabilidad del virus SARS-CoV-2 en función de la humedad relativa y la luz ultravioleta

Fuente: FAQs on Protecting Yourself from COVID-19 Aerosol Transmission [en línea] [consultado el 15/09/2021]. Disponible en: <https://tinyurl.com/FAQ-aerosols>

racción entre personas, factores muy importantes para tener en cuenta a la hora de valorar la relación entre contaminación y COVID-19. En contrapartida, el confinamiento conlleva una disminución de la contaminación ambiental como consecuencia de una menor circulación de vehículos y del importante parón industrial, además de un menor contacto interpersonal, lo que también contribuye a disminuir los contagios.

El Ministerio para la Transición Ecológica y el reto demográfico de España, para determinar la evolución de la calidad del aire durante el año 2020 y las implicaciones del confinamiento, ha utilizado, la concentración media semanal de NO_2 y de PM_{10} en los términos municipales españoles con más de 200 000 habitantes durante la primera semana del año 2020 hasta la semana 27 (5 de julio), una semana después del momento en el cual la mayoría del territorio nacional se encontraba en fase de “nueva normalidad” detectando un descenso en las concentraciones de NO_2 (Fig. 11).

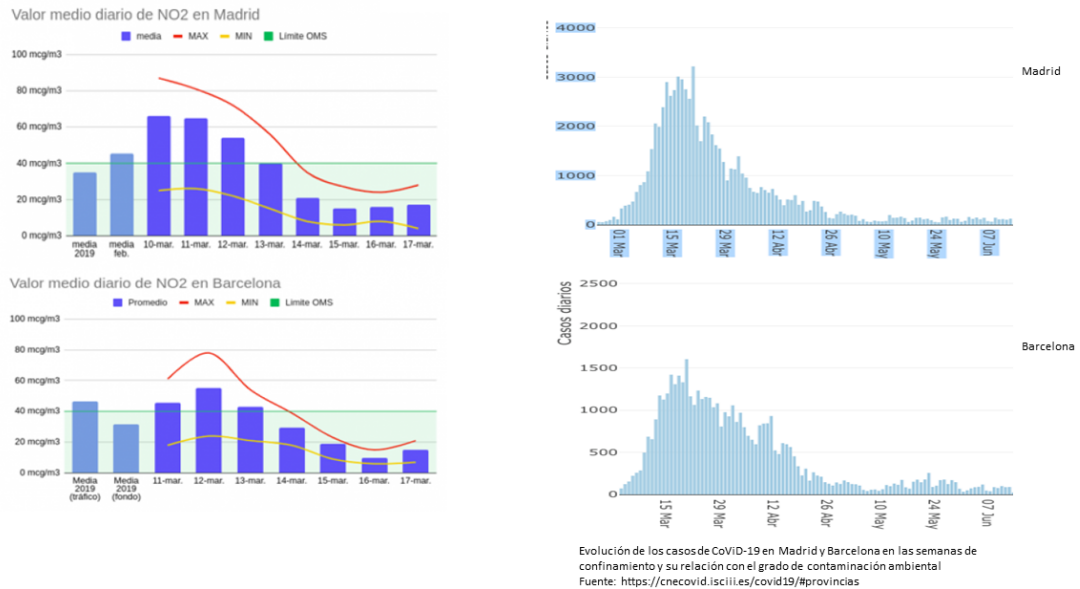
Este fenómeno también fue observado en ciudades asiáticas (Wuhan en China, Daegu en Corea del Sur y Tokio en Japón), en las que monitorizaron las reducciones de los niveles de NO_2 y $\text{PM}_{2.5}$, coincidiendo con las medidas de confinamiento y cierre de las ciudades por la pandemia. Este estudio llegó a demostrar un menor depósito a nivel de bronquiolos y espacio alveolo intersticial de las partículas $\text{PM}_{2.5}$ debidas al confinamiento y el correspondiente retraso en la aparición de inflamación alérgica de la vía aérea en niños de diez años⁴⁵.

La contaminación aumenta la mortalidad por el virus

Al observar el diferente comportamiento de la COVID-19 en distintas partes del mundo, se propuso la asociación entre las tasas de mortalidad más altas y los niveles de concentración de partículas contaminantes⁴⁶.

La relación entre coronavirus y contaminación atmosférica fue evaluada en el brote de SARS en Chi-

Figura 11. Valores medios de NO₂ en Madrid y Barcelona antes y después del confinamiento y evolución de los casos de COVID-19 en las semanas de confinamiento



Fuente: Así ha bajado la contaminación durante el estado de alarma por coronavirus. En: Greenpeace [en línea] [consultado el 15/09/2021]. Disponible en <https://es.greenpeace.org/es/noticias/asi-ha-bajado-la-contaminacion-durante-el-estado-de-alarma-por-el-coronavirus/>

na (2003), donde se observó una asociación entre el índice de contaminación del aire (CO, NO₂, SO₂, O₃ y PM₁₀) y el aumento de la morbilidad respiratoria⁴⁷.

En Europa, se detectó la presencia del virus inicialmente en el norte de Italia, principalmente Lombardía, y en el área metropolitana de Madrid, ambos lugares presentaron un elevado índice de morbilidad que se ha relacionado con elevados índices de NO₂ detectados vía satélite desde la troposfera. Ajustando la temperatura y la humedad, existe una correlación significativa entre los niveles de contaminación del aire (nivel de NO₂) con tasas elevadas de morbilidad y mortalidad de la COVID-19. De forma que la contaminación favorece su propagación y letalidad según ha demostrado una revisión sistemática⁴⁸.

Un estudio de la Escuela de Salud Pública de Chan Harvard TH que utilizó los datos recopilados de

aproximadamente 3000 condados de EE. UU., reveló que el aumento de solo 1 µg/m³ en la exposición crónica a PM_{2.5}, aumentó la tasa de mortalidad en un 15%⁴⁹.

Sin embargo, algunos autores como Fabrizio Bianchi, director de la Unidad de investigación de epidemiología ambiental de Pisa, Italia, considera que estos estudios son correlaciones geográficas y no implican causalidad, ya que una correlación entre dos variables a veces ocurre cuando se producen cambios sociales, económicos o tecnológicos que tienen la misma tendencia a lo largo del tiempo que las causas de incidencia o mortalidad, por ello sugiere estudios de tipo etiológico⁵⁰. Así, los casos registrados en las regiones europeas de Lombardía y Madrid podrían deberse tanto a los altos índices de contaminación, como a la influencia del elevado número de viajes internacionales de estas ciudades europeas y China.

La contaminación, las diferencias socioeconómicas y mortalidad por COVID-19

Varias publicaciones comprobaron inicialmente como una elevada concentración de contaminantes atmosféricos ($PM_{2.5}$ y PM_{10}) influyen directamente tanto en la transmisión como en la tasa de infección ajustadas a la densidad de población⁵¹.

En un estudio realizado en los estados más afectados de los EE. UU. (Nueva York y Michigan), detectaron altos niveles promedios de material particulado $PM_{2.5}$, así como una mayor proporción de fallecidos en raza negra ajustando por porcentaje de población. Los autores profundizaron aún más en el estudio y se preguntaron por qué el Bronx tenía el doble de casos y muertes por COVID-19 que el cercano Manhattan. Encontraron múltiples respuestas: como unas condiciones de vivienda adversas, entornos de vida abarrotados, pobre acceso a los recursos que promueven la salud (por ejemplo, atención médica y opciones de una alimentación saludable), uso de servicios públicos de transporte, empleos que requieren atención presencial y también una mayor exposición a la contaminación del aire. Concluyeron que las comunidades de color con bajos ingresos económicos han tenido exposiciones históricas a niveles elevados de contaminación del aire y esta exposición crónica empeora las enfermedades subyacentes, muchas de las cuales representan factores de riesgo para un COVID-19 grave⁵².

Esta misma conclusión sobre el efecto a la exposición crónica se recoge en un estudio realizado en 71 provincias italianas, en el que se relacionan los casos confirmados de COVID-19 con los datos de calidad del aire correspondientes a las concentraciones promedio en los últimos 4 años de NO_2 , $PM_{2.5}$ y PM_{10} y el número de días que exceden los límites admitidos (promedios de los últimos 3 años) para O_3 y PM_{10} . Concluyen que, la cronicidad a la exposición proporciona un contexto favorable para la propagación y virulencia del SARS-CoV-2 en una población sujeta a una mayor incidencia de enfermedades respiratorias y afecciones cardíacas⁵³.

CONTAMINACIÓN Y ASMA

La contaminación atmosférica urbana (CAU) es una de las principales amenazas para la salud medioambiental de la infancia por su exposición desde la etapa preconcepcional a la adolescencia.

Los efectos a largo plazo en el sistema respiratorio a menudo se investigan en niños por ser más susceptibles a los efectos de la contaminación del aire que los adultos, por diversas razones:

- Los niños son más activos y hacen más actividades al aire libre.
- Respiran más rápido que los adultos y su tasa metabólica es mayor.
- El sistema inmunitario de los niños no está completamente desarrollado, por lo que la incidencia de infecciones respiratorias es alta.
- Los pulmones siguen creciendo y cualquier deficiencia en el crecimiento será relevante para toda la vida del niño.

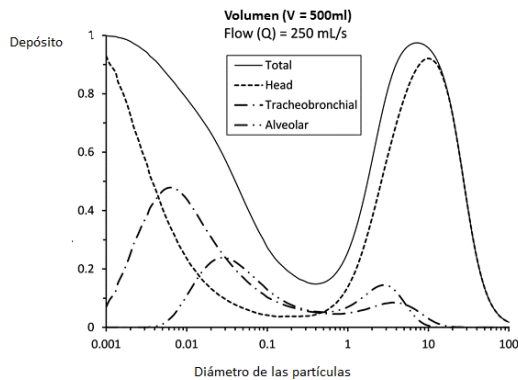
Además, en los niños están en gran medida ausentes algunos factores de confusión como el tabaquismo activo, la exposición ocupacional al polvo y el humo o tratamientos médicos de enfermedades. La exposición prolongada a la contaminación del aire exterior también puede causar una aparición de nuevas enfermedades de las vías respiratorias.

La Agencia de Protección Ambiental de EE. UU. ha aceptado que las exposiciones a corto plazo a $PM_{2.5}$, O_3 , NO_2 y SO_2 , causan efectos adversos agudos para la salud respiratoria. Las partículas contaminantes se depositan en la vía aérea según su tamaño (Fig. 12).

La preocupación sobre la contaminación ambiental se centra sobre todo en las repercusiones que tiene en la mortalidad y la incidencia de las hospitalizaciones. Sin embargo, esto representa solo la punta del iceberg de un conjunto de consecuencias entre las que se incluye la patología respiratoria (Fig. 13).

Existen datos que apoyan la asociación entre la contaminación del aire y la evolución de la enfermedad asmática en la infancia (Tabla 5 y Fig. 14).

Figura 12. Modelo matemático de depósito de partículas a través de la respiración nasal en todo el tracto respiratorio. Solo se inhalan partículas inferiores a 100 μm . Los aerosoles más grandes se depositan en la región de la cabeza. Solo aerosoles $\leq 5 \mu\text{m}$ llegan a región pulmonar profunda (alveolos)



Tamaño de la partícula	Grado de penetración en vías aéreas
>11 μm	Fosas nasales y tracto respiratorio superior
7-11 μm	Cavidad nasal
4,7-7 μm	Laringe
3,3-4,7 μm	Área bronquial de la tráquea
2,1-3,3 μm	Área bronquial secundaria
1,1-2,1 μm	Área bronquial terminal
0,65-1,1 μm	Bronquiolos
0,43-0,65 μm	Alveolos

Fuente: Particle Pollution and Your Patients' Health. Particle Pollution Exposure. En: EPA. United States Environmental Protection Agency [en línea] [consultado el 15/09/2021]. Disponible en: <https://www.epa.gov/pmcourse/particle-pollution-exposure>; Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. Front Public Health. 2021;8:14.

En una revisión y metaanálisis de 87 publicaciones⁵⁴, se observó en 71 de ellos, un riesgo significativo mayor de ingreso hospitalario por asma asociados a la exposición a O_3 . Los resultados muestran cómo el nivel de CAU (O_3 y NO_2) a corto plazo, el sexo masculino y el invierno incrementan el riesgo

de ingresos por patología respiratoria. El efecto se observa sobre todo en el asma (O_3 y PM_{10}) y la bronquiolitis (NO_2).

Hay plausibilidad biológica de que los contaminantes del aire pueden incrementar la gravedad del asma y bronquiolitis, debido a su conocido efecto en la función pulmonar e inflamación de la vía aérea, aumentando el uso de medicamentos de rescate, el absentismo escolar y las visitas a urgencias. Las exposiciones a corto plazo de PM, O_3 , SO_2 y NO_2 se han asociado a un incremento de las exacerbaciones de asma. La relación de las partículas PM con las exacerbaciones de asma, se podría explicar por el estrés oxidativo inducido por la presencia de la PM en el epitelio, un aumento de la prostaglandina E que provoca una fagocitosis defectuosa de los macrófagos, inflamación, edema y citotoxicidad.

En las comunidades con altas concentraciones de O_3 , el riesgo relativo de desarrollar asma aumentó en los niños que practicaban tres o más deportes, en comparación con los niños que no practicaban ningún deporte. Sin embargo, la exposición prenatal al O_3 no se ha asociado con el asma infantil posterior.

Figura 13. Representación de la influencia de la contaminación ambiental sobre la salud y el sistema sanitario



Tabla 5. Estudios poblacionales de los efectos de la contaminación del aire en la infancia

Año	Características del estudio	Conclusión principal
2007	Estudio prospectivo en una cohorte de 4089 niños desde el nacimiento. 4 municipios suecos Medición ambiental de PM y NO ₂ inhalado Cuestionario a los 2 meses y 1, 2 y 4 años Evaluación a los 4 años, el 73% de los niños se sometieron a un examen clínico que incluía el flujo espiratorio máximo y las mediciones de IgE específica	Mayor riesgo de sibilancias persistentes y sensibilización a alérgenos inhalados a la edad de 4 años
2008	Estudio de cohorte desde el nacimiento Tamaño de la muestra: aproximadamente 4000 Duración: los primeros 4 años de vida Medición de los contaminantes del aire relacionados con el tráfico Evaluación de los síntomas asmáticos/alérgicos e infecciones respiratorias Cuestionario sobre sibilancias, tos seca nocturna, infecciones de oído/nariz/garganta y erupción cutánea	La exposición a la contaminación del aire en la primera infancia se asocia con la sensibilización a alérgenos alimentarios y los síntomas respiratorios a la edad de 4 años
2009	Estudio de cohorte desde el nacimiento Países participantes: Alemania, Suecia y Países Bajos Tamaño de la muestra: 3863 Duración: los 8 primeros años Medición de contaminantes: PM, NO ₂ , UFP	La exposición a la contaminación del aire relacionada con el tráfico parece causar asma en los niños monitoreados desde el nacimiento hasta los 8 años
2013	La cohorte de nacimiento sueca BAMSE (Niños, Alergia, Medio, Estocolmo, Encuesta Epidemiológica) incluye a 4089 niños que fueron seguidos con cuestionarios repetidos y muestras de sangre hasta los 12 años de edad. Se utilizaron direcciones residenciales, de guarderías y escuelas patrones de tiempo-actividad, bases de datos de emisión y modelos de dispersión para estimar la exposición individual a PM ₁₀ y NO _x del tráfico	Existe una asociación positiva moderada entre la exposición a la contaminación del aire relacionada con el tráfico en la infancia y el asma en niños de hasta 12 años, que posiblemente sea más fuerte en el caso del asma no alérgica

Fuente: Modificado de Esposito S, Tenconi R, Lelii M, Preti V, Nazzari E, Consolo S, et al. Possible molecular mechanisms linking air pollution and asthma in children. *BMC Pulm Med.* 2014;14:31.

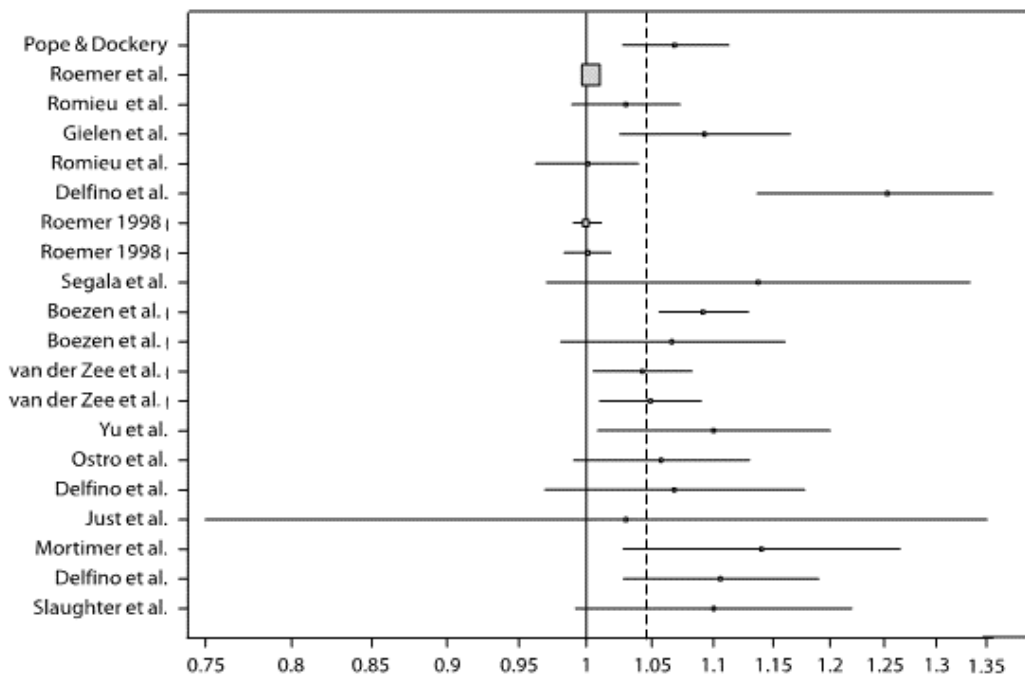
Por el contrario, la disminución de la CAU se ha asociado a beneficios en la salud pública, con disminución en el número de ingresos hospitalarios en niños por problemas respiratorios (hasta un 87% en ciudades que partían con altos niveles de contaminación), en el número de recién nacidos pretérmino y reducción de la inflamación pulmonar.

También se ha observado, en un estudio longitudinal multinivel durante una década (1993-2014), que la disminución de la contaminación del aire (disminuciones en el NO₂ ambiental y PM_{2.5}) se asoció significativamente con una menor incidencia de asma.

La contaminación del aire relacionada con el tráfico (TRAP), incluida la exposición prenatal, contribuye al desarrollo del asma infantil (Fig. 15).

La evidencia epidemiológica más sólida de una relación causal con el asma infantil de nueva aparición proviene de estudios que usaron NO₂ como la métrica TRAP. Es probable que ocurran efectos mayores en subgrupos (por ejemplo, individuos genéticamente susceptibles y minorías)⁵⁵.

Una revisión sistemática destacó que hay pocos estudios que evalúen los niveles de exposición a UFP en niños en todo el mundo, siendo aún más escasos los que evalúan la exposición personal. En general, los microambientes y actividades que más contribuyen a la exposición personal de los niños a las UFP son los relacionados con el transporte o los cercanos a las actividades de cocina y limpieza. La revisión destaca las amplias diferencias en los dispositivos de medición, la ausencia de datos uniformes y comparables y la falta de estudios que eva-

Figura 14. Resultados de algunos estudios sobre la exacerbación del asma en niños en relación con las sibilancias y PM_{10} 

Fuente: WHO. Effects of air pollution on children's health and development. Special programme on health and environment. A Review of the evidence. European Centre for Environment and Health Bonn Office; 2005.

lúen el rango de tamaño de partícula por debajo de 100 nm. Se necesitan más investigaciones que permitan un estudio preciso de la exposición personal a la UFP en los niños⁵⁶.

Las respuestas del asma a los contaminantes ambientales no son específicas y, por lo tanto, el tratamiento contra los efectos de esta contaminación es el mismo que el tratamiento para el asma en general⁵⁷.

De esta forma, mejorar los sistemas de monitorización ambiental y la puesta en marcha de medidas de control (transporte público, diseño urbano, evitar las quemas de rastrojos, estimular el uso de la bicicleta, limitar el uso de automóviles contaminantes, mejorar la monitorización de la contaminación y los efectos en grupos vulnerables...) contribuye a disminuir la tasa de ingresos hospitalarios en Pediatría⁵⁸.

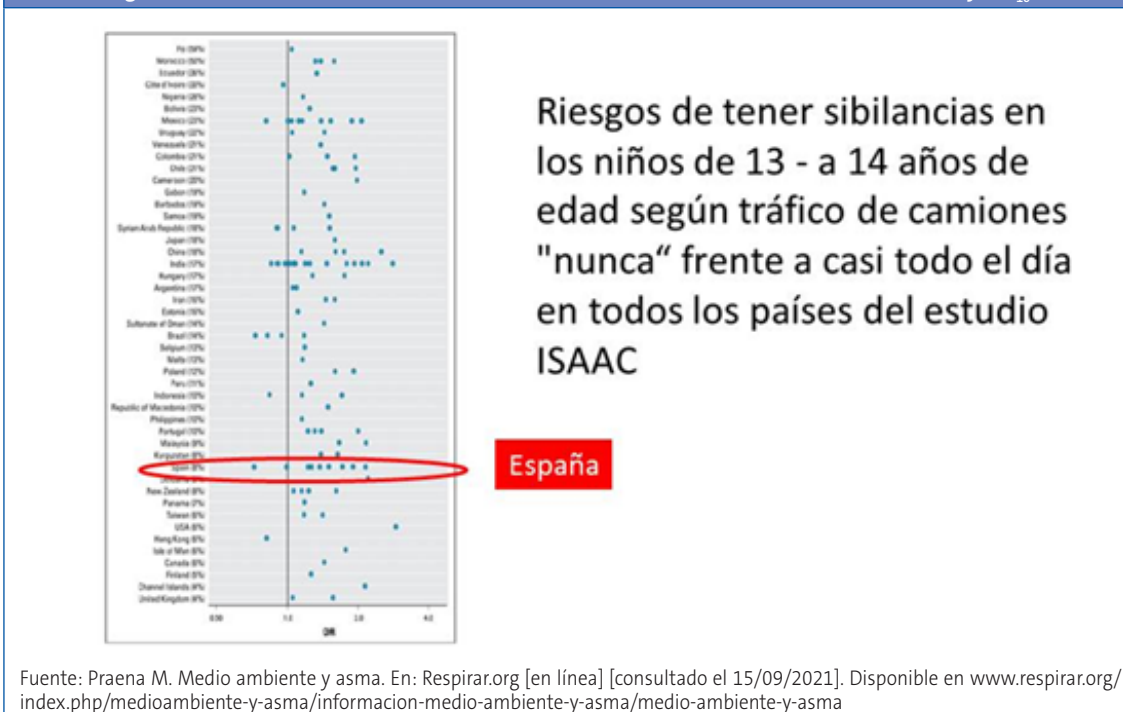
ASMA INFANTIL Y PANDEMIA COVID-19

El asma infantil en el contexto de la pandemia por COVID-19, presenta una serie de características, que es importante analizar.

El patrón que ha seguido el asma como comorbilidad ha sido homogéneo en todos los países donde se han publicado datos hasta la fecha. Desde las primeras publicaciones surgidas tras el inicio de la pandemia en China, se concluyó que las enfermedades alérgicas y el asma no han sido factores de riesgo para el SARS-CoV-2 a diferencia del EPOC^{59,60}. De los 171 niños tratados en el Hospital de Niños de Wuhan (Wuhan, China), 3 (1,8%) requirieron cuidados intensivos y ventilación mecánica, todos tenían enfermedades subyacentes, pero no había referencia de asma.

La incidencia de la infección por SARS-CoV-2 en la edad pediátrica ha sido muy baja y de forma espe-

Figura 15. Contaminación por tráfico y asma. Prevalencia de asma en los centros del estudio ISAAC (por países), con relación a la ubicación de las viviendas próximas o no a vías de alta densidad de tráfico rodado de camiones Itados de algunos estudios sobre la exacerbación del asma en niños en relación con las sibilancias y PM₁₀



cífica, en los niños con asma no hay datos que reflejen que hayan tenido una afectación significativa. Las comorbilidades se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes pediátricos que requirieron hospitalización en comparación con los que no ingresaron en el hospital, pero no se ha hecho referencia al asma como un factor de riesgo significativo⁶¹.

En brotes anteriores de SARS, los pacientes pediátricos con asma parecían ser menos susceptibles al coronavirus, con una tasa baja de exacerbaciones de asma y buen pronóstico en el seguimiento⁶². Por el contrario, durante las epidemias de influenza, el asma se asoció con una enfermedad más grave, incluida la necesidad de ventilación mecánica, no solo en los adultos sino también en niños⁶³. Aunque las razones se desconocen, se ha confirmado en la actual pandemia de coronavirus⁶⁴.

Se han observado mejores tasas de morbilidad, ingresos y visitas a consultas durante el período de pandemia, consecuencia posiblemente de una

mayor adherencia a los tratamientos por la inseguridad derivada de la situación y la disminución de la exposición a desencadenantes infecciosos por las normas de distanciamiento, uso de mascarillas, estrategias de reducir visitas presenciales y potenciar las consultas telefónicas y virtuales en la mayoría de los países durante la primera ola de la pandemia.

En revisiones realizadas en relación con población adulta, se refleja que ni el asma ni el uso de corticoides inhalados (CI) están asociados con un mayor riesgo de hospitalización por COVID-19⁶⁵. Por otra parte, la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología, señala que en el contexto de la pandemia actual, el tratamiento de una exacerbación de asma, resultado de no seguir el tratamiento de mantenimiento, puede requerir atención de urgencia, lo que incrementaría el riesgo de exposición a la enfermedad.

Los síntomas de presentación más comunes de COVID-19 (tos seca y dificultad para respirar) tam-

bién son semejantes a los de una exacerbación aguda del asma. La presencia de fiebre se asocia más comúnmente con COVID-19, pero podría estar presente con cualquier exacerbación del asma desencadenada por otro tipo de infección. Los protocolos de detección de COVID-19 deben aplicarse a cualquier persona que tenga un empeoramiento de los síntomas respiratorios, incluidos aquellos con asma, en vista de las variadas presentaciones clínicas de COVID-19. Quienes inicien la detección deben utilizar equipo de protección personal adecuado⁶⁶.

No hay evidencia clara de que los corticoides inhalados tengan un papel protector en la infección por SARS-CoV-2. Se han relacionado efectos beneficiosos de los CI por su acción sobre los receptores de ACE2, cuyo papel en la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 parece relevante. Los receptores de esta enzima son considerados la diana de la subunidad-1 de las espículas del coronavirus, es decir, la llave por la que el SARS-CoV-2 entra en las células alveolares y en los macrófagos alveolares⁶⁷.

Es necesario que los estudios epidemiológicos de COVID-19 puedan analizar una información más detallada sobre las comorbilidades y la medicación previa tanto en los pacientes pediátricos como en población adulta para permitir el análisis de posibles beneficios o daños de los corticoides inhalados u otro tratamiento^{68,69}.

Dentro del tratamiento de asma, existen una serie de cambios en las recomendaciones en el contexto de la infección por COVID-19.

Los nebulizadores pueden aumentar el riesgo de infección viral y depósito pulmonar y al estimular el reflejo de la tos puede aumentar el riesgo de transmisión a contactos sanos, por lo que no se recomiendan. En cuanto al uso de corticoides orales en la crisis de asma moderada o grave hasta la fecha, no existe evidencia en contra de su utilización.

Respecto al tratamiento con inmunoterapia en el paciente pediátrico, hay que considerar que la gravedad de la enfermedad se ha vinculado a una respuesta Th-1 sistémica que genera un proceso inflamatorio y una tormenta de citoquinas. Por esta razón, se recomienda interrumpirla en casos con-

firmados de COVID-19. Puede mantenerse como de costumbre, en niños alérgicos sin síntomas clínicos de COVID-19 y sin antecedentes de exposición a casos confirmados^{70,71}.

En otras líneas de trabajo se ha analizado la incierta relación entre los recuentos de eosinófilos y COVID-19. Sería necesario monitorizar los recuentos de eosinófilos entre los pacientes con asma que utilizan terapias biológicas (que conducen a una disminución del recuento de eosinófilos) y el curso clínico de COVID-19. Los niveles de eosinófilos en sangre son un predictor bien conocido de la inflamación T2 de las vías respiratorias y su medición en sangre se puede utilizar como un indicador accesible para la investigación de la asociación entre inflamación T2 de las vías respiratorias y los resultados de COVID-19^{72,73}. El asma del tipo 2 es una nomenclatura emergente para un subtipo común de asma que se caracteriza por la liberación de citoquinas IL-4, IL-5 e IL-13 de las células del sistema inmunológico innato y adaptativo.

Es continua la publicación de nuevos datos que actualizan rápidamente nuestra comprensión de este nuevo coronavirus, siendo fundamental que los pacientes con asma y otras enfermedades alérgicas como la rinitis alérgica o rinosinusitis mantengan su medicación de control, desde corticoides inhalados hasta productos biológicos e inmunoterapia con alérgenos, en el contexto de ausencia de datos de infección activa por coronavirus.

CONCLUSIONES

Se puede afirmar que la interacción de contaminación, asma y COVID-19 es de una elevada complejidad, interviniendo factores genéticos individuales y factores sociales que incrementan o atenúan su impacto.

Los pacientes con asma no tienen un riesgo mayor para enfermar o presentar una mayor gravedad frente a la infección por el SARS-CoV-2 que la población general.

La contaminación ambiental y en interiores, procedente del tráfico y la industria puede influir nega-

tivamente tanto en la transmisión como en la gravedad de la infección por el SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios.

Disminuir la contaminación ambiental y controlar la propagación de las infecciones respiratorias mediante medidas comunitarias e individuales, son objetivos para conseguir mejorar la salud de la población general y especialmente de las personas con asma.

REVISIÓN DEL TEXTO

Revisado por el Grupo de Vías Respiratorias (GVR) de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap): Isabel Mora Gandarillas (Asturias), Águeda García Merino (Asturias), José Antonio Castillo Laita (Aragón), Maite Callén Blecua (País Vasco), Isabel Úbeda Sansano (Valencia), M.^a Isabel Moneo Hernández (Aragón), Olga Cortés Rico (Madrid), Juan Carlos Juliá Benito (Valencia), Mar Duelo Mar-

cos (Madrid), Alberto Bercedo Sanz (Cantabria), Gímena Hernández Pombo (Cataluña), María Teresa Guerra Pérez (Andalucía), Pilar Ortiz Ros (Madrid).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

ACE-2: enzima convertidora de angiotensina 2 • **ARN:** ácido ribonucleico • **CAU:** contaminación atmosférica urbana • **CO:** monóxido de carbono • **COVID-19:** enfermedad por el virus SARS-CoV-2 • **HEPA:** *high efficiency particulate air* • **IL-1:** interleuquina 1 • **IL-6:** interleuquina 6 • **NO₂:** dióxido de nitrógeno • **O₃:** ozono troposférico • **Pa/s:** Pascal por segundo (unidad física de viscosidad dinámica) • **PDGF:** factor de crecimiento derivado de plaquetas • **PM:** material particulado (PM_{2.5}, PM₁₀) • **ppm:** partes por millón • **RUV:** radiación ultravioleta • **SARS-CoV-2:** virus del SARS tipo 2 • **SO₂:** óxido de azufre • **TNFα:** factor α de necrosis tumoral • **TRAP:** contaminación del aire relacionada con el tráfico • **UFP:** partículas ultrafinas • **UV:** ultravioleta • **VEGF:** factor de crecimiento del endotelio vascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pope CA III, Coleman N, Pond ZA, Burnett RT. Fine particulate air pollution and human mortality: 25+ years of cohort studies. *Environ Res.* 2020;183:108924.
2. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* 2017; 100:1-31.
3. Mölter A, Simpson A, Berdel D, Brunekreef B, Custovic A, Cyrys J, et al. A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project. *Eur Respir J.* 2015;45:610-24.
4. Pablo Romero MDP, Román R, González Limón JM, Praena Crespo M. Effects of fine particles on children's hospital admissions for respiratory health in Seville, Spain. *J Air Waste Manag Assoc.* 2015;65: 436-44.
5. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, von Mutius E, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med.* 2010;363:1211-21.
6. Camintati M, Lombardi C, Micheletto C, Roca E, Bigni B, Furci F, et al. Asthmatic patients in COVID-19 outbreak: Few cases despite many cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:541-2.
7. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370:eabd4585.
8. Brandt EB, Beck AF, TB. Air pollution, racial disparities, and COVID-19 mortality. *JACI.* 2020;146:61-3.
9. World Health Organization. Regional office for Europe. Health Aspects of Air Pollution with Particulate Matter, Ozone and Nitrogen Dioxide. En: Organización Mundial de la Salud [en línea] [consultado el 14/09/2021]. Disponible en <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107478/E79097.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
10. EPA. United States environmental Protection Agency. En: Air Topics [en línea] [consultado el 14/09/2021].

- Disponible en www.epa.gov/no2-pollution/basic-information-about-no2#What%20is%20NO2
11. EPA. United States environmental Protection Agency. En: Air Topics [en línea] [consultado el 14/09/2021]. Disponible en www.epa.gov/co-pollution/basic-information-about-carbon-monoxide-co-outdoor-air-pollution#What%20is%20CO
 12. EPA. United States environmental Protection Agency. Air Topics [en línea] [consultado el 14/09/2021]. Disponible en www.epa.gov/environmental-topics/air-topics
 13. World Health Organization. WHO Expert Consultation: Available Evidence for the Future Update of the WHO Global Air Quality Guidelines (AQGs). Dinamarca: World Health Organization Regional Office for Europe; 2016.
 14. Health Effects Institute (HEI). Understanding the Health Effects of Ambient Ultrafine Particles: HEI Review Panel on Ultrafine Particles. En: Health Effects Institute [en línea] [consultado el 14/09/2021]. Disponible en www.healtheffects.org/system/files/Persp
 15. Heinzerling A, Hsu J, Yip F. Respiratory Health Effects of Ultrafine Particles in Children: A Literature Review. *Water Air Soil Pollut.* 2016;227:32.
 16. Cao Y, Chen M, Dong D, Xie S, Liu M. Environmental pollutants damage airway epithelial cell cilia: Implications for the prevention of obstructive lung diseases. *Thoracic Cancer.* 2020;11:505-10.
 17. Price ME, Sisson JH. Redox regulation of motile cilia in airway disease. *Redox Biol.* 2019;27:101146.
 18. Devalia JL, Campbell AM, Sapsford RJ, Rusznak C, Quint D, Godard P, et al. Effect of nitrogen dioxide on synthesis of inflammatory cytokines expressed by human bronchial epithelial cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1993;9:271-8.
 19. Pope III CA, Bhatnagar A, McCracken JP, Abplanalp W, Conklin DJ, O'Toole T. Exposure to fine particulate air pollution is associated with endothelial injury and systemic inflammation. *Circ Res.* 2016;119:1204-14.
 20. Lin M, Stieb DM, Chen Y. Coarse Particulate Matter and Hospitalization for Respiratory Infections in Children Younger Than 15 Years in Toronto: A Case-Crossover Analysis. *Pediatrics.* 2005;116:e235-e240.
 21. Schwartz J, Neas LM. Fine Particles Are More Strongly Associated than Coarse Particles with Acute Respiratory Health Effects in Schoolchildren. *Epidemiology.* 2000;11:6-10.
 22. Linares C, Díaz J. Efecto de las partículas de diámetro inferior a 2,5 micras (PM_{2,5}) sobre los ingresos hospitalarios en niños menores de 10 años en Madrid. *Gac Sanit.* 2009;23:192-7.
 23. Air quality in Europe, Report Number 9/2020. En: European Environmental Agency [en línea] [consultado el 14/09/2021]. Disponible en www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2020-report
 24. Ilabaca M, Olaeta I, Campos E. Association between levels of fine particulate and emergency visits for pneumonia and other respiratory illnesses among children in Santiago, Chile. *J Air Waste Manag Assoc.* 1999;49:154-63.
 25. Ballester F. Comentario. Contaminación atmosférica y salud: acción estratégica en salud pública. *Gac Sanit.* 2009;23:198-9.
 26. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71:2311-3.
 27. Aboubakr, HA, Sharafeldin, TA, Goyal, SM. Stability of SARS-CoV-2 and other coronaviruses in the environment and on common touch surfaces and the influence of climatic conditions: a review. *Transbound Emerg Dis.* 2020;68:296-312.
 28. Rajiv Dhand, Jie Li. Coughs and Sneezes: their Role in Transmission of Respiratory Viral Infections, Including SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:651-9.
 29. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): How COVID-19 Spreads. En: Centers for Disease Control and Prevention [en línea] [consultado el 14/09/2021]. Disponible en www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/transmission.html
 30. Nishiura H, Oshitani H, Kobayashi T, Saito T, Sunagawa T, Matsui M, et al. Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv.* 2020, 6/abr.
 31. Somsen AG, van Rijn C, Kooij S, Bem RA, Bonn D. Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission. *Lancet Respir Med.* 2020;8:658-9.
 32. Coronavirus: no hay pruebas de que los alimentos sean una fuente o una vía de transmisión del virus. En: European Food Safety Authority [en línea] [consultado el 14/09/2021]. Disponible en www.efsa.europa.eu/es/news/coronavirus-no-evidence-food-source-or-transmission-route

33. Jefferson T, Spencer EA, Brassey J. SARS-CoV-2 and the role of orofecal transmission: evidence brief. Analysis of the transmission dynamics of COVID-19: An open evidence review. En: Centre for Evidence-Based Medicine [en línea] [consultado el 14/09/2021]. Disponible en www.cebm.net/evidencesynthesis/transmission-dynamics-of-COVID-19/
34. Arslan M, Xu B, Gamal El-Din M. Transmission of SARS-CoV-2 via fecal-oral and aerosols-borne routes: environmental dynamics and implications for wastewater management in underprivileged societies. *Sci Total Environ.* 2020;743:140709.
35. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: a critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res.* 2020;188:109819.
36. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020;395:1973-87.
37. Jones NR, Qureshi ZU, Temple RJ, Larwood JPI, Greenhalgh T, Bourouiba L. Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in COVID-19? *BMJ.* 2020;370:m3223.
38. Eslami H, Jalili M. The role of environmental factors to transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19). *AMB Express.* 2020;10:92.
39. Chennakesavulu K, Ramanjaneya G. The effect of latitude and PM2.5 on spreading of SARS-CoV-2 in tropical and temperate zone countries. *Environ Pollution.* 2020;266(3):115176.
40. Jüni P, Rothenbühler M, Bobos P, Thorpe KE, da Costa BE, Fisman DN, et al. Impact of climate and public health interventions on the COVID-19 pandemic: a prospective cohort study. *CMAJ.* 2020;192:E566-E573.
41. Aboubakr, HA, Sharafeldin, TA, Goyal, SM. Stability of SARS-CoV-2 and other coronaviruses in the environment and on common touch surfaces and the influence of climatic conditions: A review. *Transbound Emerg Dis.* 2020;68:296-312.
42. Jimenez JL. FAQs on Protecting Yourself from Aerosol Transmission [en línea] [consultado el 14/09/2021]. Disponible en https://docs.google.com/document/d/1fB5pysccOHvxphpTmCG_TGdytavMmc1cUumn8m0pwzo/edit
43. Setti L, Passarini F, De Gennaro G. The Potential role of Particulate Matter in the Spreading of COVID-19 in Northern Italy: First Evidence-based Research Hypotheses. *medRxiv* 2020, 17/abr.
44. Ogen Y. Assessing nitrogen dioxide (NO₂) levels as a contributing factor to coronavirus (COVID-19) fatality. *Sci Total Environ.* 2020;726:138605.
45. Ma CJ, Kang GU. Air Quality Variation in Wuhan, Daegu, and Tokyo during the Explosive Outbreak of COVID-19 and Its Health Effects. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;9;17:4119.
46. Setti L, Passarini F, De Gennaro G. SARS-CoV-2 RNA found on particulate matter of Bergamo in Northern Italy: First evidence. *Environ Res.* 2020;188:109754.
47. Cui Y, Zhang ZF, Froines J, Zhao J, Wang H, Yu SZ, et al. Air pollution and case fatality of SARS in the People's Republic of China: an ecologic study. *Environ Health.* 2003;2:15.
48. Copat C, Cristaldi A, Fiore M. The role of air pollution (PM and NO₂) in COVID-19 spread and lethality: A systematic review. *Environ Res.* 2020;191:110129.
49. Wu X, Nethery RC, Sabath MB, Braun D, Dominici F. Exposure to Air Pollution and COVID-19 Mortality in the United States. *medRxiv.* 2020, 27/abr.
50. Bianchi F. La contaminación del aire y COVID 19: posible relación en incidencia y gravedad de la enfermedad y percepción de riesgo y COVID 19. En: Sociedad Argentina de Pediatría [en línea] [consultado el 14/09/2021]. Disponible en <https://youtu.be/3w1v3Ecuww4>
51. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep.* 2020;10:12732.
52. Brandt EB, Beck AF, and Mersha TB. Air pollution, racial disparities, and COVID-19 mortality. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:62-3.
53. Fattorini D, Regoli F. Role of the chronic air pollution levels in the COVID-19 outbreak risk in Italy. *Environ Pollution.* 2020;264:114732.
54. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, Qiu M, et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0138146.
55. Thurston GD, Balmes JR, Garcia E, Gilliland FD. Outdoor Air Pollution and New-Onset Airway Disease

- se. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17:387-98.
56. García-Hernández C, Ferrero A, Estarlich M, Ballester F. Exposure to ultrafine particles in children until 18 years of age: A systematic review. *Indoor Air.* 2020; 30:7-23.
 57. Künzli N, Perez L, Rapp R. Air quality and Health. En: European Respiratory Society [en línea] [consultado el 14/09/2021]. Disponible en www.ersnet.org/education-and-professional-development/continuing-professional-development/
 58. Ortega-García JA, Martínez-Hernández I, Boldo E, Cárceles-Álvarez A, Solano-Navarro C, Ramis R, *et al.* Contaminación atmosférica urbana e ingresos hospitalarios por asma y enfermedades respiratorias agudas en la ciudad de Murcia (España). *An Pediatr (Barc).* 2020;93:95-102.
 59. Zhang JJ, Dong X, Cao YY. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75:1730-41.
 60. Morais-Almeida M, Pité H, Aguiar R, Ansotegui I, Bousquet J. Asthma and the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Literature Review. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;9:1-9.
 61. Shikha Garg, Lindsay Kim, Michael Whitaker. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:458-64.
 62. Halpin DM, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8:436-8.
 63. Tokuhira N, Shime N, Inoue M, Kawasaki T, Sakurai Y, Kurosaka N, *et al.* Mechanically ventilated children with 2009 pandemic influenza A/H1N1: results from the National Pediatric Intensive Care Registry in Japan. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13:e294-8.
 64. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109:1088-95.
 65. Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, Chen MM, Guo A, Kudlaty E, *et al.* Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and non-hospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146: 307-3014.e4.
 66. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh E, *et al.* COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1477-88.e5.
 67. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, *et al.* SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell.* 2020;181:1016-1035.e19.
 68. Hasan SS, Capstick T, Zaidi STR, Kow CS, Merchant HA. Use of corticosteroids in asthma and COPD patients with or without COVID-19. *Respir Med.* 2020; 170:106045.
 69. Halpin D, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J.* 2020;55:2001009.
 70. Brindisi G, De Vittori V, De Castro G, Duse M, Zicari AM. Pills to think about in allergic rhinitis children during COVID-19 era. *Acta Paediatr.* 2020;109:2149-50.
 71. Barsoum Z. Pediatric Asthma & Coronavirus (COVID-19)-Clinical Presentation in an Asthmatic Child-Case Report. *SN Compr Clin Med.* 2020:1-3.
 72. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, *et al.* Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47:161-75.
 73. Morais Almeida M, Aguiar R, Martin B, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Arruda LK, *et al.* COVID-19, asthma, and biologic therapies: what we need to know. *World Allergy Organ J.* 2020;13:100126.