



## ARTÍCULO ORIGINAL

### Antecedentes personales y familiares de alergia y asma y riesgo en la infección por SARS-CoV-2

Personal and family history of allergy and asthma and risk of SARS-CoV-2 infection

Carlos Alfredo Miló-Valdés<sup>1</sup> , Alberto Lugo-Hernández<sup>1</sup> , Anthuanet Pino-Falcón<sup>1</sup> , Mayelín García-García<sup>1</sup> , Lidia Cecilia Pérez-Acevedo<sup>2</sup> , Odalys Orraca Castillo<sup>3</sup>  

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto Superior de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Pinar del Río, Cuba.

**Recibido:** 23 de junio de 2023

**Aceptado:** 22 de noviembre de 2023

**Publicado:** 22 de enero de 2024

**Citar como:** Miló-Valdés CA, Lugo-Hernández A, Pino-Falcón A, García-García M, Pérez-Acevedo LC, Orraca Castillo O. Antecedentes personales y familiares de alergia y asma y riesgo en la infección por SARS-CoV-2. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso]; 28(2024): e6093. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6093>

#### RESUMEN

**Introducción:** la pandemia de COVID-19 surge por la infección del virus SARS-CoV-2. Esta enfermedad muestra variabilidad clínica interindividual por múltiples factores que se investigan actualmente.

**Objetivo:** analizar la contribución de los antecedentes patológicos personales y familiares de enfermedades alérgicas y asma al riesgo en la infección por SARS-CoV-2 y la presentación clínica de la COVID-19 en Pinar del Río.

**Métodos:** estudio observacional analítico de casos y controles en Pinar del Río. Se exploraron antecedentes personales y familiares de enfermedades alérgicas y asma con enfoques epidemiológicos tradicional y genético con enfoque familiar.

**Resultados:** la frecuencia de alergia y asma fue mayor en los casos que en los controles con valores de 24,7 % y 15,3 % respectivamente. También, se encontró exceso de frecuencia en los sintomáticos alérgicos y asmáticos con OR de 2,241 y 3,096 respectivamente con respecto a los asintomáticos. Existió asociación significativa a favor de los familiares de los casos, con respecto a los controles para alergia/asma (OR=1,38). Además, se obtuvo OR de 1,531 y 1,541 en familiares de primer y tercer grados; así como asociación con los abuelos maternos y los sobrinos.

**Conclusiones:** los antecedentes patológicos personales y familiares de enfermedades alérgicas y asma contribuyen al riesgo de infección sintomática por SARS-CoV-2. La agrupación preferencial de alergia y asma en los familiares de los casos sugiere que hay contribución del componente genético predisponente de estas entidades a la COVID-19.

**Palabras clave:** SARS-COV-2; COVID-19; Asma; Alergia.

## ABSTRACT

**Introduction:** the COVID-19 pandemic arises from infection with the SARS-CoV-2 virus. This disease shows interindividual clinical variability due to multiple factors that are currently being investigated.

**Objective:** to analyze the contribution of personal and family history of allergic diseases and asthma to the risk of SARS-CoV-2 infection and the clinical presentation of COVID-19 in Pinar del Río.

**Method:** analytical observational study of cases and controls in Pinar del Río. Personal and family history of allergic diseases and asthma with traditional epidemiological approaches and genetic with family approach were explored.

**Results:** the frequency of allergy and asthma was higher in the cases than in the controls with values of 24,7 % and 15,3 % respectively. Also, excess frequency was found in allergic and asthmatic symptomatic patients with an OR of 2,241 and 3,096; respectively, compared to asymptomatic patients. There was a significant association in favor of the relatives of the cases, with respect to the controls for allergy/asthma (OR=1,38). In addition, an OR of 1,531 and 1,541 was obtained in first- and third-degree relatives; as well as association with maternal grandparents and nephews.

**Conclusions:** Personal and family history of allergic diseases and asthma contribute to the risk of symptomatic SARS-CoV-2 infection. The preferential grouping of allergy and asthma in the relatives of the cases suggests that there is a contribution from the predisposing genetic component of these entities to COVID-19.

**Keywords:** SARS-COV-2; COVID-19; Asthma; Allergy.

## INTRODUCCIÓN

La aparición de patógenos emergentes y reemergentes con alto potencial pandémico y su transmisión de persona a persona provoca pánico en la población general e impacta negativamente en los sistemas sanitarios, económicos y en el bienestar de la comunidad.<sup>(1)</sup>

Luego del surgimiento del SARS-CoV-2 en diciembre de 2019 este se extendió rápidamente por todo el mundo y su incidencia diaria continúa en ascenso, así como las muertes como consecuencia del virus.<sup>(1,2)</sup> Hasta enero de 2023 se registran más de 674 millones de casos, con 6,75 millones de fallecidos, para una letalidad de aproximadamente 1 %.<sup>(1,3,4)</sup>

Cuba acumuló en el primer año de pandemia (marzo 2020-marzo 2021), un total de 76 276 casos confirmados y 425 fallecidos para una letalidad de 0,61 % y una mortalidad de 32,2 decesos por millón de habitantes.<sup>(5)</sup>

En ese periodo, el 5,7 % del total de casos confirmados en la isla corresponden a la provincia Pinar del Río con 3 600 casos. La distribución por municipios fue variada.<sup>(5)</sup>

La mortalidad por la enfermedad afecta a uno de cada 1000 personas infectadas menores de 50 años sin afecciones subyacentes, pero a más de uno de cada diez pacientes mayores de 80 años con múltiples comorbilidades. De ahí la importancia de comprender los factores involucrados en el curso clínico.<sup>(6)</sup>

Las diferencias genéticas del hospedero y factores de riesgo como: los estilos de vida y los factores ambientales pueden contribuir a la marcada variabilidad de las respuestas inmunitarias a los patógenos. El interés en estos factores se deriva de su capacidad para causar epidemias y pandemias; por lo que el resultado de la pandemia COVID-19 obedece a la interacción hospedero/SARS-CoV-2/ambiente.<sup>(7)</sup>

La ola de conocimiento actual sobre la nueva pandemia cuenta con datos limitados para abordar las implicaciones de la genética del hospedero en la entrada, replicación y patogénesis del nuevo CoV. Además, en gran parte los informes en la literatura son preliminares y los estudios realizados cuentan con tamaños de muestra relativamente pequeños. Por tanto, es esencial la realización de investigaciones poblacionales que aborden la inmunogenética para asegurar la comprensión de la variabilidad interindividual en la respuesta inmune a COVID-19 y la aplicación de la medicina personalizada.<sup>(8,9)</sup>

La presente investigación se desarrolló con el objetivo de analizar la contribución de los antecedentes patológicos personales y familiares de enfermedades alérgicas y asma al riesgo en la infección por SARS-CoV-2 y la presentación clínica de la COVID-19 en Pinar del Río.

## MÉTODOS

Se realizó un diseño de investigación epidemiológica, genética y tradicional. Desde la perspectiva tradicional se aplicó un estudio observacional analítico de casos y controles; con cuatro diseños: casos/controles, asintomáticos/controles, sintomáticos/controles, sintomáticos/asintomáticos; para todos los análisis.

La población de estudio la constituyó el total de pacientes afectados por la COVID-19 durante el período de marzo de 2020 a marzo de 2021 en los municipios de Pinar del Río, Consolación del Sur, San Luis, Guane, Viñales, La Palma y Sandino. Se tomó una muestra de 150 pacientes con diagnóstico de COVID-19 (casos) confirmado mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y 300 individuos controles seleccionados en la misma población que dio origen a los casos pareados en sexo y en grupo etario. Se excluyeron los pacientes que no desearon participar en el estudio o que tuviesen alguna enfermedad neurológica o psiquiátrica incapacitante.

Se realizó análisis de la frecuencia de antecedentes familiares de alergias y asma para lo que se tuvo en cuenta los familiares de primer, segundo y tercer grado. Se realizaron estudios de agregación familiar general de casos y controles así como particular para todos los grados familiares y tipos de parentesco; estudiando los familiares de los casos y los controles.

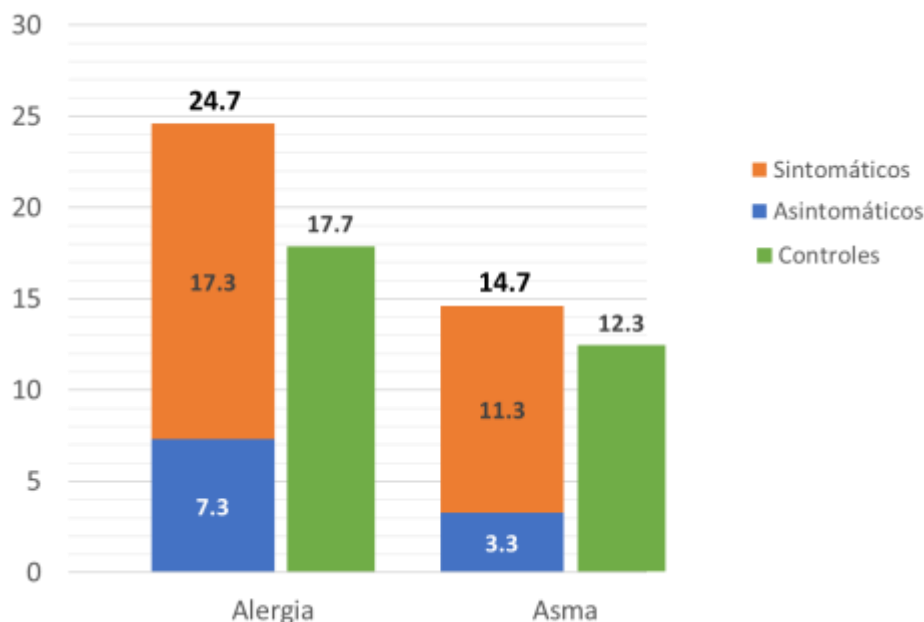
Los datos fueron resumidos en tablas de frecuencia y estadísticamente se evaluó asociación mediante el estadístico Chí-cuadrado de Pearson con un nivel de significación de 0,05 y se obtuvo el valor de Odds Ratio como medida de riesgo. El análisis estadístico se realizó en el software IBM SPSS Statistics 26.

La investigación recibió la aprobación del Consejo Científico y Comité de Ética de la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Se respetó la confidencialidad de la información obtenida empleada solo para fines científicos. Se respetaron los principios de la bioética según lo establecido en la declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

### Análisis de antecedentes personales de enfermedades alérgicas y asma.

La frecuencia de alergia y asma fue mayor en los casos que en los controles con valores de 24,7 % y 15,3 % respectivamente. En los casos, dichas morbilidades tuvieron mayor frecuencia en los pacientes sintomáticos (figura 1).



**Fig. 1** Distribución de frecuencia de enfermedades alérgicas y asma en casos y controles.

En el análisis de los diseños casos/controles y asintomáticos/controles no se encontraron resultados significativos para ninguna de las variables estudiadas. Sin embargo, para los diseños sintomáticos/controles y sintomáticos/asintomáticos se encontraron resultados significativos para la alergia y el asma respectivamente. La alergia, mostró una mayor frecuencia en los casos sintomáticos con respecto a los controles y un OR de 2,054. Entre los casos, los sintomáticos mostraron un exceso de frecuencia de asma con respecto a los asintomáticos; con OR de 3,096 (tabla 1).

**Tabla 1.** Análisis de frecuencia de antecedentes patológicos personales de alergia y asma

	Sintomáticos		Controles		Total		X <sup>2</sup> p/p	OR	OR IC 95%	
	No.	%	No.	%	No.	%			LI	LS
Alergia	26	30,6	53	17,8	79	20,6	6,781/0.009	2,054	1,187	3,554
	Sintomáticos		Asintomáticos							
Asma	17	20,2	5	7,6	22	14,7	4,735/0.030	3,096	1,077	8,897

**Simbología:** X<sup>2</sup>p: Chi Cuadrado de Pearson, OR: Odds Ratio, OR IC 95%: Intervalo de confianza de un 95 %, p: probabilidad

### Análisis de la frecuencia de antecedentes familiares de asma

Se encontró asociación significativa entre el antecedente familiar de asma y la aparición de infección por SARS-CoV-2, aunque no con el desarrollo de síntomas.

De forma general el antecedente familiar de asma mostró una mayor frecuencia en los casos que en los controles con OR de 1,586 en el grupo caso/control. Se obtuvo un exceso de frecuencia a favor de los casos para familiares de primer y tercer grado con OR de 1,557 y 1,677 respectivamente en el grupo caso/control.

Con respecto al tipo familiar, el antecedente de abuelo con asma mostró resultados significativos en el grupo caso/control y en el grupo asintomático/control con valores OR de 2,044 y 2,657 respectivamente (tabla 2).

**Tabla 2.** Análisis de la frecuencia de antecedentes familiares de asma

APF de Asma	Casos		Controles		Total		X <sup>2</sup> p/p	OR	OR IC 95%	
	No.	%	No.	%	No.	%			LI	LS
APF	75	50,0	116	38,7	191	42,4	5,258/0.022	1,586	1,068	2,356
APF 1er grado	47	31,3	68	22,7	115	25,6	3,948/0.047	1,557	1,004	2,413
Abuelo	20	13,3	21	7,0	41	9,1	4,844/0.028	2,044	1,070	3,903
APF 3er grado	37	24,7	49	16,3	86	19,1	4,492/0.034	1,677	1,037	2,714
	Asintomáticos		Controles							
Abuelo	11	16,7	21	7,0	32	8,7	6,336/0.012	2,657	1,212	5,824

**Simbología:** APF: antecedentes patológicos familiares, X<sup>2</sup>p: Chi Cuadrado de Pearson, OR: Odds Ratio, OR IC 95%: Intervalo de confianza de un 95%, p: probabilidad

### Estudio de agregación familiar general en casos y controles

El estudio de agregación familiar general analiza el total de parientes asmáticos y/o alérgicos o no de casos y controles. Existió asociación significativa a favor de los familiares de los casos, con respecto a los controles para alergia y/o asma (OR=1,38) (tabla 3).

**Tabla 3.** Análisis de la agregación familiar general de alergia y asma en casos y controles.

	Casos		Controles		Total		$X^2p$	OR	OR IC 95%	
	No	%	No	%	No	%			LI	LS
<b>Si</b>	184	2,7	268	2,0	452	2,2	11.235/0.000	1,382	1,14	1,67
<b>No</b>	6550	97,3	13185	98,0	19735	97,8				
<b>Total</b>	6734	100,0	13453	100,0	20187	100,0				

**Simbología:**  $X^2p$ : Chi Cuadrado de Pearson, OR: Odds Ratio, OR IC 95%: Intervalo de confianza de un 95%, p: probabilidad

### Estudio de agregación familiar con diseño particular

El análisis de la contribución genética de la agregación familiar (diseño particular) considera el total de parientes asmáticos y/o alérgicos o no de cada tipo o grado de parentesco de casos y controles. Se obtuvo OR de 1,531 y 1,541 en familiares de primer grado y de tercer grado respectivamente. Los abuelos maternos y los sobrinos fueron los tipos familiares en los que se encontró asociación con OR de 2,921 y 2,783 cada uno. (Tabla 4).

**Tabla 4.** Análisis de la contribución genética en la agregación familiar de alergia y asma (diseños particulares)

	Casos		Controles		Total		$X^2p/p$	OR	OR IC 95%	
	No	%	No	%	No	%			LI	LS
<b>Familiares 1er grado con alergia y/o asma</b>										
<b>Si</b>	73	11,7	118	8,0	191	9,1	7,434/.006	1,531	1,13	2,080
<b>No</b>	551	88,3	1364	92,0	1915	90,9				
<b>Total</b>	624	100,0	1482	100,0	2106	100,0				
<b>Abuelos Paternos con alergia y/o asma</b>										
<b>Si</b>	10	3,3	7	1,2	17	1,9	5,066/.020	2,921	,101	7,753
<b>No</b>	290	96,7	593	98,8	883	98,1				
<b>Total</b>	300	100	600	100	900	100				
<b>Familiares 3er grado con alergia y/o asma</b>										
<b>Si</b>	84	1,6	106	1,0	190	1,2	8,791/.003	1,541	1,155	2,056
<b>No</b>	5292	98,4	10294	98,9	15586	98,8				
<b>Total</b>	5376	100	10400	100	15776	100				
<b>Sobrinos con alergia y/o asma</b>										
<b>Si</b>	26	5,1	25	1,9	51	2,8	13,937/.000	2,783	1,591	4,866
<b>No</b>	481	94,9	1287	98,1	1768	97,2				
<b>Total</b>	507	100	1312	100	1819	100				

**Simbología:**  $X^2p$ : Chi Cuadrado de Pearson, OR: Odds Ratio, OR IC 95%: Intervalo de confianza de un 95%, p: probabilidad

## DISCUSIÓN

El asma afecta al 4,4 % de la población mundial mientras que las enfermedades alérgicas aumentan con el tiempo y la revolución industrial. La prevalencia del asma en Pinar del Río es de 8,9 por cada 100 habitantes,<sup>(10)</sup> lo que explica la alta frecuencia de dicha enfermedad en la población de estudio.

Los centros para el control y prevención de enfermedades en EE.UU. enumeran el asma como un factor de riesgo en la COVID-19, lo cual es lógico dado que, históricamente se muestra relación entre las infecciones, específicamente los virus respiratorios y el desarrollo más grave de enfermedad crónica de las vías respiratorias como el asma.<sup>(11,12)</sup>

Esta investigación manifiesta el asma y la alergia como factores que incrementan el riesgo de desarrollar la infección sintomática por SARS-CoV-2. Hasta el momento los estudios discrepan en el efecto de la sensibilización alérgica sobre la gravedad de la infección viral por SARS-CoV-2. Además, existen controversias en cuanto al papel del asma como antecedente personal que empeora la progresión de la COVID-19. Otros autores plantean que no influye en la gravedad de la neumonía viral y que podría considerarse con papel protector; contrario a lo planteado en este estudio.<sup>(13,14,15)</sup>

Un estudio en 182 niños con COVID-19, mostró que el 43 % eran alérgicos. En ellos, se encontró menor elevación de los reactantes de fase aguda y ninguna muerte.<sup>(16)</sup> Otro estudio, de Du y col.<sup>(17)</sup> en 85 sujetos con COVID-19 grave confirma que, los sujetos alérgicos con eosinofilia se ven menos afectados por COVID-19. Por el contrario, la eosinopenia se informa con frecuencia en los pacientes fallecidos (81,2 %), y se considera predictor de gravedad.

Los antecedentes familiares de asma se describen en varios estudios científicos.<sup>(18,19,20)</sup> Los individuos que presentan algunos de los familiares con alergia o asma tienen un riesgo mayor de presentar COVID-19 que aquellos que no cuentan con familiares con dichas morbilidades, independientemente del número y del grado de parentesco. Los resultados indican que existe agrupación preferencial de alergia y asma en los familiares de los casos con respecto a los familiares de los controles. Esta es evidencia de que existe agregación de dichas enfermedades en familiares de los pacientes de COVID-19.

Al investigar familias de la población general se puede obtener el riesgo relativo familiar, por tanto, es importante indagar sobre antecedentes de asma en la familia.<sup>(21,22)</sup>

Demostrada la agregación familiar general del asma y/o alergia en los parientes de los casos, el diseño de casos particulares indicó que dicha agregación tiene causa genética. Esto se interpreta como que si un individuo tiene un tipo familiar con alguna de estas enfermedades tiene un riesgo, determinado por el valor del OR, de padecer COVID-19 con respecto a aquellos que no tienen tal familiar enfermo. La proporción de alérgicos/asmáticos en las familias indica que un componente genético ciertamente está operando.<sup>(23,24,25,26)</sup>

Las referencias revisadas indagan sobre los antecedentes familiares en estudios descriptivos, lo que impide comparar resultados con los de la presente investigación.

La infección por SARS-CoV-2 y el resultado de la COVID-19 dependen de factores propios del hospedero, de antecedentes infecciosos y del medio ambiente que influyen en la intensidad de la respuesta del anfitrión y determinan la variabilidad clínica interindividual de la enfermedad.

En medio de la ola pandémica, con la certeza de que los patógenos emergentes constituyen retos para la ciencia, indagar en la epidemiología genética de enfermedades infecciosas ofrece un salto cuantitativo y cualitativo a la provincia, a la vez que permite

A forma de integración, se puede deducir que los antecedentes patológicos personales y familiares de enfermedades alérgicas y asma contribuyen al riesgo de infección sintomática por SARS-CoV-2 en Pinar del Río. La agrupación preferencial de alergia y asma en los familiares de los casos sugiere que hay contribución del componente genético predisponente de estas entidades a la COVID-19.

### Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribución de Autoría

**CAMV:** conceptualización de ideas; investigación; curación de datos; visualización; análisis formal; visualización; redacción borrador original; redacción, revisión y edición final.

**ALH:** recolección y curación de datos, redacción borrador original.

**APF:** recolección y curación de datos, redacción borrador original.

**MGG:** recolección y curación de datos, redacción borrador original.

**LCPA:** análisis formal, redacción, revisión y edición final.

**OOC:** conceptualización de ideas; investigación; curación de datos; visualización; análisis formal; visualización; redacción borrador original; redacción, revisión y edición final.

### Fuentes de Financiación

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

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez-Torres E. Los desafíos del nuevo coronavirus. Revista Cubana de Pediatría [Internet]. 2020 [citado 25/09/2023]; 92(supl1): e1130. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312020000500001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000500001)
2. Postigo-Mac Dowal M, Barrionuevo-Poquet A, Carnero-Fuentes O, Pareja-Begazo G, Coayla-Cano C, Gallo-Lopez A, et al. Caracterización clínicopatológica, genotipificación viral y heterogeneidad genética como determinantes de riesgo en Covid-19: Diseño del estudio y hallazgos iniciales. Rev. Fac. Med. Hum [Internet]. 2020 Jul [citado 25/09/2023]; 20(3): 433-443. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/grc-741544>
3. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. World Health Organization. [Actualizado 2023 nov 17; citado 20/11/2023]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Hasell J, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19) [Internet]. Our World In Data; 2023 [citado 25/09/2023]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-cases>
5. Covid-19CubaData y MINSAP. 12 Meses de Covid-19 en Cuba [Internet] PostData.club [actualizado 2021 mar 11; citado 25/09/2023]. Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/12-meses-de-covid19/>



6. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* [Internet]. 2020 Jun [citado 25/09/2023]; 16(3): 240-246. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>
7. Patarčić I, Gelemanović A, Kirin M, Kolčić I, Theodoratou E, Baillie KJ, et al. The role of host genetic factors in respiratory tract infectious diseases: systematic review, meta-analyses and field synopsis. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Nov 3 [citado 25/09/2023]; 5: 16119. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/srep16119>
8. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. *Immunol Rev* [Internet]. 2020 Jul [citado 25/09/2023]; 296(1): 205-219. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/imr.12897>
9. Colona VL, Vasiliou V, Watt J, et al. Update on human genetic susceptibility to COVID-19: susceptibility to virus and response. *Hum Genomics* [Internet]. 2021 [citado 25/09/2023]; 15(57). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40246-021-00356-x>
10. Orraca Castillo O, Lardoeyt Ferrer R, Orraca Castillo M. Validación de cuestionario sobre interacción de factores genéticos y ambientales en la aparición del asma bronquial. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2020 Ago [citado 25/09/2023]; 24(4): e4446. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942020000400009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942020000400009&lng=es).
11. Willis-Owen SAG, Cookson WOC, Moffatt MF. The Genetics and Genomics of Asthma. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. 2018 Aug 31 [citado 25/09/2023]; 19(1): 223-246. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021651>
12. Hosoki K, Chakraborty A, Sur S. Molecular mechanisms and epidemiology of COVID-19 from an allergist's perspective. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 Aug [citado 25/09/2023]; 146(2): 285-299. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.033>
13. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jul [citado 25/09/2023]; 146(1): 203-206.e3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>
14. Bradding P, Richardson M, Hinks TSC, Howarth PH, Choy DF, Arron JR, et al. ACE2, TMPRSS2, and furin gene expression in the airways of people with asthma-implications for COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jul [citado 25/09/2023]; 146(1): 208-211. Disponible en: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jaci.2020.05.013>
15. Kimura H, Francisco D, Conway M, Martinez FD, Vercelli D, Polverino F, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jul [citado 25/09/2023]; 146(1): 80-88.e8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.004>
16. Licari A, Votto M, Brambilla I, Castagnoli R, Piccotti E, Olcese R, et al. Allergy and asthma in children and adolescents during the COVID outbreak: What we know and how we could prevent allergy and asthma flares. *Allergy* [Internet]. 2020 Sep [citado 25/09/2023]; 75(9): 2402-2405. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/all.14369>

17. Du H, Dong X, Zhang JJ, Cao YY, Akdis M, Huang PQ, et al. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status. *Allergy* [Internet]. 2021 Feb [citado 25/09/2023]; 76(2): 510-532. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/all.14452>
18. López-Sánchez I, Casado-Méndez P, González-González A, Santos-Fonseca R, Enamorado-Piña G. Prevalencia del asma bronquial alérgica y sus factores de riesgo en población pediátrica. *MULTIMED* [Internet]. 2020 [citado 25/09/2023]; 24(sup1). Disponible en: <https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1858>
19. Muñoz-López F. Asma: endotipos y fenotipos en la edad pediátrica. *Rev. alerg. Méx.* [Internet]. 2019 Sep [citado 25/09/2023]; 66(3): 361-365. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-91902019000300361](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902019000300361)
20. Sánchez Delgado JA, Sánchez Lara NE. Agregación familiar y factores de riesgo de asma bronquial en individuos afectados. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2021 [citado 25/09/2023]; 20(6): e4139. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4139>
21. De Arriba Méndez S, Ortega Casanueva C, Pellegrini Belinchón J. Genética del asma. *BOL PEDIATR* [Internet]. 2010 [citado 25/09/2023]; 50(213): 188–192. Disponible en: [https://www.sccalp.org/documents/0000/1623/BolPediatr2010\\_50\\_213completo.pdf](https://www.sccalp.org/documents/0000/1623/BolPediatr2010_50_213completo.pdf)
22. Fernández-Lahera Martínez J, Romero Ribate D, Villasante Fernández-Montes C. Abordaje diagnóstico en el asma [Internet]. *Neumomadrid*; 2013 [citado 25/09/2023]. p51–65. Disponible en: [https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogxxi\\_5\\_abordaje\\_diagnostico.pdf](https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogxxi_5_abordaje_diagnostico.pdf)
23. Wiebe JC, Wagner AM, Novoa Morgollón FJ. Genética de la Diabetes Mellitus. *Nefrogenética* [Internet]. 2011 [citado 25/09/2023]; 2(1): 1-119. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-genetica-diabetes-mellitus-articulo-X2013757511002452>
24. Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP, et al. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics* [Internet]. 2020 [citado 25/09/2023]; 14(40). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00290-4>
25. González Galván MA. Factores genéticos compartidos entre la obesidad y el asma [Internet]. Universidad de La Laguna; 2019 [citado 25/09/2023]. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/16041/Factores%20geneticos%20compartidos%20entre%20la%20obesidad%20y%20el%20asma..pdf?sequence=1&isAllowed=y>
26. Lemus Valdés MT, Castillo Herrera JA. Estudios sobre base genética de la hipertensión arterial. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2013 Mar [citado 25/09/2023]; 32(1): 8-20. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002013000100002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002013000100002&lng=es).