

COVID-19, RINOVIRUS Y ASMA... ¿UNA MALA COMBINACIÓN?

COVID-19, RHINOVIRUS AND ASTHMA... A BAD COMBINATION?

Ricardo Ebner¹, Karla Lignay¹ y Dra. Natalia Rivera²

1. Internos de Medicina, sexto año, Universidad Austral de Chile, Campus Osorno.
2. Broncopulmonar Infantil, Hospital Base Osorno, Docente Universidad Austral de Chile, Campus Osorno.

INTRODUCCIÓN

La pandemia producida por el SARS-CoV-2, responsable de Coronavirus Disease-19 (COVID-19), creó una crisis de salud pública mundial. Aparece en diciembre 2019 en Wuhan, China, donde se produjo el "salto" desde un murciélago infectado a un humano; desde ahí se esparció a más de 213 países. Su transmisión se produce mayoritariamente de persona a persona vía respiratoria, lo que dificulta su contención. Los niños son menos propensos a la infección y presentan un cuadro más leve (1,2).

El asma es la enfermedad crónica más frecuente de la infancia, que se caracteriza por obstrucción reversible y episódica de la vía aérea, e inflamación crónica persistente, gatillada por alérgenos, irritantes ambientales y virus. Es una enfermedad compleja, multifactorial e inmuno-mediada, presentándose con variados fenotipos (3,4). Su prevalencia global es de hasta un 20% y en Chile, de un 15-18% en niños (5). Las crisis asmáticas son causas frecuentes de ausentismo laboral, escolar y morbilidad, y sus causas más frecuentes son las infecciones virales (6), siendo el rinovirus (RV) el más prevalente, sobre todo en paciente con mal control y/o posterior a exposición alérgeno al cual está sensibilizado (7,8).

La infección por SARS-CoV-2 no produce mayor morbimortalidad en niños asmáticos; estudios retrospectivos muestran un factor protector del asma alérgica (9,10,11). No existen reportes de exacerbaciones asmáticas graves por SARS-CoV-2, ni que produzca enfermedad severa entre niños asmáticos (12), sin embargo, esto está supeditado a mantener un buen control del asma y una buena adherencia al tratamiento controlador (12).

El objetivo de este trabajo es presentar el caso de un paciente asmático de 6 años, con estatus asmático, en el que se aíslan RV y SARS-CoV-2 conjuntamente. La madre del paciente firma un consentimiento informado y el niño, un asentimiento informado, los cuales se encuentran aprobados por el Comité de Ética local.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, de 6 años, con ante-

RESUMEN

La pandemia de COVID-19 enfrentó a la humanidad a un gran desafío y hemos ido aprendiendo a medida que avanzó. La aparición de este virus, su comportamiento por sí solo y en conjunto con los otros virus nos mantuvo alerta. Los pacientes pediátricos asmáticos, a pesar de lo que se pensó en un principio, son menos afectados y hacen un cuadro clínico más leve. Objetivo: presentar un caso clínico de un paciente asmático, con una evolución tortuosa por co-infección SARS-CoV-2 y Rinovirus (RV) y revisión de la literatura. Se trata de un escolar de 6 años, asmático con mal control, con 2 dosis de vacuna anti SARS-CoV-2, que presentó un estado asmático por rinovirus y posterior evolución con neumonía grave por SARS-CoV-2, requiriendo ventilación mecánica invasiva y estadia en UCI Pediátrica. Es probable que la gravedad del caso presentado se deba al mal control del asma antes de la infección, ya que se ha visto que los niños asmáticos alérgicos presentan un factor protector para infección grave por SARS-CoV-2, lo cual está supeditado a un buen control de su enfermedad basal.

Palabras claves: COVID-19, Asma, Estatus Asmático, Rinovirus, Neumonía, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic presented a great challenge and we have been learning as it has progressed. The appearance of this virus, its behavior by itself and in conjunction with the other viruses kept us alert. Pediatric asthmatic patients, despite what was initially thought, are less affected and present a milder clinical picture. Objective: to present a clinical case of an asthmatic patient, with a tortuous evolution due to SARS-CoV-2 and Rhinovirus (RV) co-infection and a literature review. This is a 6-year-old schoolboy, asthmatic with poor control, with 2 doses of the SARS-CoV-2 vaccine, who presents asthmatic status due to rhinovirus and subsequent evolution with severe pneumonia due to SARS-CoV-2, requiring invasive mechanical ventilation and stay in Pediatric ICU. It is likely that the severity of the case presented is due to poor asthma control before infection, since it has been seen that allergic asthmatic children present a protective factor for severe infection by SARS-CoV-2, which is subject to good control of his basal disease.

Keywords: COVID-19, Asthma, Status Asthmaticus, Rhinovirus, Pneumonia, SARS-CoV-2.

cedentes de asma en tratamiento en atención primaria de salud, con budesonida 200 µg cada 12 h. Tiene historia de hospitalización por bronquiolitis por VRS a los 6 meses, posterior a lo cual queda en tratamiento crónico. Presenta crisis asmática manejada ambulatoriamente con salbutamol y prednisona, 3 meses antes del cuadro actual. Madre relata uso regular de budesonida sin aerocámara, sin síntomas nasales, intercríticos, ni ronquido. Sin presencia de irritantes ambientales, padres no fuman, calefacción con leña. Tiene 2 dosis de vacuna Anti-Covid-19, colocadas el 07/12/2021 y 05/01/2022; ambas Coronavac®.

El 22 de febrero de 2022, inicia cuadro de tos productiva, sin coriza y afebril. Dos días después, se agrega dificultad respiratoria, polipnea y sibilancias audibles a distancia. Consulta en la unidad de emergencia pediátrica, donde se encuentra con apremio respiratorio y sinología obstructiva. Se indica esquema con salbutamol 200 µg cada 15 min por 3 veces y prednisona 30 mg vía oral, con escasa res-

puesta y requerimiento de oxígeno (O₂) 1 litro por nariz; radiografía de tórax (Rx Tx) con hiperinsuflación marcada (**Figura 1**).

Ingresa al servicio de pediatría al tercer día de evolución, en regulares condiciones con dificultad respiratoria y sinología obstructiva importante; se administra sulfato de magnesio 50 mg/k cada 8 h e hidrocortisona 5 mg/k cada 6 h endovenoso. El hemograma de ingreso tenía 8.800 leucocitos, con desviación a la izquierda (RAN 8.000) y RAE de 0, PCR inicial de 0.6. Durante la primera hora evolucionó con mayor apremio, se conecta a cánula nasal de alto flujo (cNAF) 2 l/kg con FiO₂ 0,4, respondiendo bien inicialmente, pero posteriormente recidiva con sibilancias y uso de musculatura

Autor para correspondencia:

Dra. Natalia Rivera
Hospital Base Osorno
Docente Universidad Austral de Chile
natyrivera@gmail.com

accessoria. Se traslada a la unidad de cuidados intensivos pediátricos y se conecta a VMNI, BIPAP, con PIM de 10, PEEP de 5 y FiO₂ 0,5, con Ventilador Trillogy Respironics® Philips a través de interfase fullface talla M, persistiendo signología obstructiva. Se mantiene broncodilatación con salbutamol (Fesema, GSK®) 800 µg cada 1 hora aplicado a través de adaptador ubicado antes de válvula exhalatoria, sulfato de magnesio al 25%

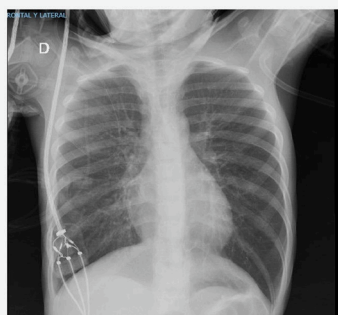


Figura 1. Radiografía de ingreso con marcada hiperinsuflación.

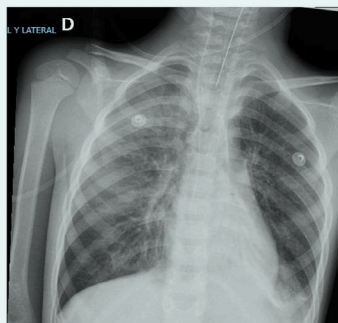


Figura 2. Radiografía de tórax con atelectasia del lóbulo inferior izquierdo, imágenes algodonosas y condensación, compatibles con neumonía y síndrome de distrés Respiratorio por SARS-CoV-2.



Figura 3. Tomografía axial computada de tórax sin contraste: ATL lóbulo inferior izquierdo, Moderado engrosamiento parietal difuso de bronquios segmentarios y subsegmentarios, sin focos de condensación, ni áreas vidrio esmerilado.

50 mg/k cada 6 h y metilprednisolona 1 mg/k cada 12 h. Mantiene niveles de magnesemia de 2,35 mg/dl. Evoluciona con empeoramiento clínico a pesar de sedación con dexmedetomidina e hidrato de cloral para mejorar acople. Panel PCR viral positivo para SARS-CoV-2 (sin posibilidad de estudiar variante), tras 2 PCRs negativas previas, y RV. Dado gravedad clínica se inicia empíricamente azitromicina 10 mg/k/d. Debido a persistencia de mala mecánica ventilatoria, asociado a aumentos de FiO₂ hasta 80%, PaFi de 193 y PaCO₂ de 61 mmHg, se decide intubar con tubo endotraqueal número 5,5, sin cuff y conectar a VMI a través de ventilador Maquet Servo-U®, modalidad volumen control, con parámetros protectores: VC 6 ml/kg, FR 18 rpm, PEEP 6, Ti 0,65 min y FiO₂ 0,8. Se decide sedoanalgesia y bloqueo neuromuscular por gravedad. Se mantiene con poca leucocitosis al hemograma, y PCR que se eleva hasta 46 mg/l, dímero D 270 ng/ml y ferritina 65,9 ng/ml.

Evoluciona posteriormente con sinología parenquimatosa, crepitaciones finas abundantes, más sibilancias; se maneja con hiper-capnia permisiva con PaCO₂ hasta 75 mmHg. Posteriormente, en la Rx Tx se observa presencia de atelectasia (ATL), imágenes algodonosas y condensación, compatibles con neumonía y síndrome de distrés respiratorio por SARS-CoV-2 (Figura 2), con PaFi que disminuye hasta 96 e IOx de 8,1. Desde conexión a VMI con secreciones purulentas abundantes que se cultivan en medios tradicionales y se inicia Cefotaxima. Posteriormente se aísla *S. pneumoniae* > 1.000.000 UFC.

El paciente evoluciona lentamente hacia la mejoría, con disminución de parámetros ventilatorios. Completa 3 días de bloqueadores neuromusculares, tras lo cual se pasa a modalidad dual para permitirle participación. Se decide extubar tras 4 días, a O₂ que se disminuye rápidamente. Presenta ATL lóbulo superior derecho que resuelve con KNT intensiva. Completa 10 días de tratamiento antibiótico. En control radiográfico seriado, se observa desaparición de imágenes algodonosas y disminución de hiperinsuflación. Se decide controlar con Tomografía Axial Computada de Tórax sin contraste, al 5to día tras la extubación, por sospecha de secuelas pulmonares (Figura 3).

Al alta queda en tratamiento con Fluticasona + Salmeterol (Brexotide®, GSK) 125/25 µg, 2 puff cada 12 hrs con aerocámara valvulada permanente y montelukast 4 mg, 1 comprimido masticable al día. En el control ambulatorio, asintomático respiratorio, pero con debilidad muscular de brazos y piernas, cefalea, alopecia segmentaria e hiperalgesia

de cuero cabelludo.

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de un escolar asmático con mala técnica inhalatoria, con estado asmático por RV y SARS-CoV-2 que evoluciona con neumonía COVID-19 y distrés respiratorio severo; que posteriormente evoluciona hacia la mejoría completa sin secuelas. A pesar de estar asintomático respiratorio, los síntomas que manifiesta en el control ambulatorio, como debilidad muscular de brazos y piernas, cefalea, alopecia segmentaria e hiperalgesia de cuero cabelludo, pudieron corresponder a un síndrome Post-COVID-19 y a miopatía del paciente crítico.

El estado asmático es una crisis asmática severa asociada a insuficiencia respiratoria y/o aumento del trabajo respiratorio, con necesidad de soporte ventilatorio. La mortalidad por asma infantil en Chile es baja (0,37 por 100.000 habitantes), pero se ha visto un aumento en las hospitalizaciones (7,8 por 10.000 habitantes); la letalidad es de 0,02%. Un 10% requieren ingreso a UPCP, con una mortalidad del 4% entre los que requieren VMI (13,14). Uno de los factores de riesgo es la mala técnica inhalatoria y por ende, el mal control del asma (15). La causas más frecuentes son las infecciones virales; la disminución en la respuesta del interferón, disrupción del epitelio de la vía aérea, exposiciones ambientales. Algunas deficiencias nutricionales (disminución en los niveles de vitamina D y baja ingesta de aceite de pescado), incrementan el riesgo de padecerlas. El virus más frecuentemente relacionado es RV hasta en dos tercios de éstas, siendo los tipos A y C los más frecuentes. El RV es el principal causante del resfriado común y la mayoría de los cuadros son leves o asintomáticos, sin embargo, el aumento de las hospitalizaciones por crisis asmáticas se correlaciona su mayor periodo de circulación. Estas exacerbaciones, aparentemente requieren una exposición concomitante a algún alérgeno al cual se esté sensibilizado. Un mal control del asma, propiciando un alto grado de inflamación bronquial, con predisposición genética a infección por RV, puede desencadenar una exacerbación asmática (6,7,8).

La infección por RV produce respuesta Th₂, con expresión de interleuquinas (IL): IL-4, IL-5 y IL-13 principalmente, en los pacientes con susceptibilidad genética, a través del receptor para RV-C, CDHR3 (6). La respuesta Th₂, es causante del asma eosinofílica alérgica, la más prevalente en pediatría (10). Esta misma condición, podría ser protectora para la infección por SARS-CoV-2. No se ha encon-

trado que el asma fuera una condición de mayor riesgo para el desarrollo de COVID-19 grave (9,25). Sin embargo, falta más evidencia, y más contundencia, para asegurar esta afirmación.

La infección por SARS-CoV-2 es mas leve en el paciente pediátrico; la entrada del virus a la célula empieza con la fusión de la proteína S al receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) 2. El sistema Renina-Angiotensina, participa en la adhesión viral, activación e inflamación desencadenada en múltiples órganos (pulmones, riñones, corazón y cerebro). La ECA convierte Angiotensina (AT) I en ATII, activando el receptor de la ECA2; así ATII produce un estado pro-inflamatorio al unirse al receptor de ATI, que es lo que se produce en COVID-19. En los seres humanos, la entrada del virus es el epitelio nasal, donde se une al receptor de la ECA2, activando efectos inflamatorios y desencadenando el COVID-19. Esta unión es facilitada por el clivaje proteolítico de TMPRSS2 y CTSL (caltepsina L) (10,16).

La entrada de SARS-CoV-2 provoca aumento de la replicación viral, hiperactivación del factor nuclear kappa-light-chain que activa células B (NF-κB), activación de mastocitos y acumulación de eosinófilos, con liberación de citoquinas Th2. El NF-κB amplifica las señales de citoquinas; la activación de mastocitos, la liberación del cysteinyl-leukotrieno (CysLT), que a su vez ayuda a amplificar dichas señales. Los CysLT facilitan la remodelación pulmonar que lleva a fibrosis. Estas señales, culminan en "tormenta" de citoquinas GM-CSF, IL-6, IL-8, IL-1β, TNF-α, MPC-1, responsables últimas del cuadro clínico grave (17).

Los niños están menos propensos a la entrada del SARS-CoV-2, tienen: menos receptores de la ECA2 en el epitelio respiratorio, y mas inmunidad adquirida a coronavirus (CoV) comunes, porque están más expuestos. Estos CoV, producen desde resfrió hasta bronquiolitis o croup, y pudieran producir *downregulation* de la ECA2, en epitelio respiratorio y anticuerpos (AC), que tendrían reacción cruzada contra SARS-CoV-2. Los niños, tienen mayor colonización mucosa de virus y bacterias, que resultan en interacciones y competiciones que limitan la colonización de SARS-CoV-2. También están menos propensos al desarrollo de enfermedad grave, porque presentarían inmunidad innata mas fuerte (mayor conteo de linfocitos, mayor número absoluto de células T y B, y mayor cantidad de células NK), produciendo niveles más altos de citoquinas tipo IL-17A, que parece ser especialmente protectora en el desarrollo de distrés respiratorio agudo. La sobre respuesta inmune adaptativa en adultos, lleva a sobre-inflamación responsable del distrés respiratorio y muerte. Finalmente, los niños

tienen menor prevalencia de comorbilidades: diabetes, hipertensión arterial, enfermedad cardíaca y renal crónica, que se relacionan con COVID-19 grave (10,16,18).

Los niños asmáticos se comportan de manera distinta a los adultos asmáticos. El fenotipo de asma alérgica es más frecuente en pediatría y ésta se asocia a menor gravedad. La sensibilización alérgica produce menor expresión ECA2 en el epitelio nasal, no así en el asma no-alérgica. La inflamación Th2 disminuye la expresión de ECA2 y TMPRSS2, a través de la producción de IL-4, IL-5 e IL-13. La sobreexpresión eosinofílica atenúa la progresión a COVID-19, disminuyendo la carga viral. El uso de corticoide inhalado (ICS) como piedra angular del tratamiento antiasmático, ha demostrado disminución en la expresión de ECA2 y TMPRSS2 en células epiteliales de esputo. Budesonida, ciclesonida y mometasona, in-vitro, suprimen IL-6 e IL-8. En un estudio multicéntrico de 49 niños asmáticos positivos para SARS-CoV-2, solo 4 requirieron hospitalización en la UCP, las que se produjeron en la época de mayor polinización, concluyendo los autores que éste fue el factor desencadenante de la mayor gravedad (10,11,16). Nosotros creemos que la co-infección con RV es el factor que condiciona la evolución grave en nuestro paciente, produciendo un estatus asmático, que propició el agravamiento de la infección por SARS-Cov-2 y la aparición de SDRA. La mala adherencia al tratamiento controlador, y la mala técnica inhalatoria

No hay tratamiento específico contra SARS-CoV-2 (19). En asmáticos, mantener un buen control y evitar los gatillantes son medidas efectivas (4). Han surgido estudios retrospectivos que demuestran un efecto beneficioso de montelukast solo y en combinación con levocetirizina durante la evolución de COVID-19, y para el tratamiento del "síndrome post-COVID-19" (*Long COVID-19*). En el estudio de May y Gallivan, es de los pocos donde se incluye un grupo pequeño de niños (20). Se hace mención, además, que si bien existe una alerta respecto a los síntomas neuropsiquiátricos del montelukast, estos no son mayores en comparación a los corticoides inhalados, en la población mayor de 6 años. Además, en aquellos con antecedentes psiquiátricos, los pacientes con montelukast tuvieron menor riesgo de depresión en comparación con los pacientes con corticoide inhalado.

Durante el cuadro agudo, montelukast actúa disminuyendo la replicación viral, activación del NFκB y mastocítica, y por ende del CysLT, y la acumulación de eosinófilos y citoquinas Th2, inhibiendo la "tormenta" de citoquinas (17,21). En un estudio prospectivo, de

180 adultos hospitalizados por COVID-19, se vio una disminución en los parámetros inflamatorios (LDH), fibrinógeno, DD, PCR y PCT) y un aumento de la función pulmonar (VEF1, CVF y FEF 25-75) en el grupo tratado, al día 5. Se observó prevención de falla respiratoria por su efecto broncodilatador y disminución de la mortalidad (22).

Si bien las vacunas contra el SARS-CoV-2 han sido aprobadas en emergencia, han demostrado un buen perfil de seguridad a todas las edades, pocos efectos a corto plazo y buena tolerancia (23). La vacunación en niños aun se pone en duda, sin embargo, el evitar las consecuencias a largo plazo y disminuir la circulación viral aportando al "efecto rebaño, son razones potentes para seguirlas indicando (24).

La mayor limitante de este trabajo, es que corresponde a solo a una descripción de caso clínico.

CONCLUSIONES

Presentamos un caso clínico de un niño asmático, con mal control del asma, que presenta una exacerbación grave por co-infección de SARS-CoV-2 y RV.

La evidencia demuestra que los niños se infectan menos y mas levemente con SARS-CoV-2, aún más los niños asmáticos atópicos. Éstos, parecieran poseer un factor protector a través de la respuesta Th2. Desafortunadamente, cuando existe la asociación de infección con SARS-CoV-2 con otros virus perjudiciales en asmáticos, o asociación con exposición a alérgenos, la evolución del cuadro pudiera ser más grave. El uso regular de ICS sería protector para infección grave.

El tratamiento con montelukast, podría disminuir la gravedad y los efectos del *Long COVID-19*. El uso de vacunas sigue siendo protector y seguro en los niños, por lo cual su administración se sigue recomendando.

Revisores de este artículo

Dr. Daniel Zenteno

Pediatra Broncopulmonar
Profesor Asociado Universidad de Concepción
Hospital Guillermo Grant Benavente,
Concepción.

Dr. Jury Hernández

Pediatra Broncopulmonar
Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz,
Los Ángeles, Chile.

Fecha de recepción: febrero 2023

Fecha de publicación: junio 2023

REFERENCIAS

1. Rahman, S., Villagomez, M.T., Rowe, K., Kirton, R. and Kunik, F. Jr, Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence, *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021 May;14(5):601-621.
2. Sharma, A., Farouk, I.A. and Lal, K., COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention, *Viruses* 2021, Jan 29;13(2):202.
3. Patel, S.J. and Teach, S.J., *Asthma, Pediatr Rev*, 2019 Nov;40(11):549-567.
4. 2020 GINA Main Report. 2020 GINA main report - Global initiative for asthma - GINA. <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Accessed dicember 6, 2021.
5. Forno, E., Gogna, M., Cepeda, A., Yañez A., Solé, Cooper, P. et al., Asthma in Latin America, *Thorax*, 2015 Sep;70(9):898-905.
6. Jartti, T., Bønnelykke, K., Elenius, V. and Feleszko, W., Role of viruses in asthma, *Semin Immunopathol*, 2020 Feb;42(1):61-74.
7. Kennedy, J., Pham, S., and Borish, L., Rhinovirus and Asthma Exacerbations, *Immunol Allergy Clin North Am*, 2019 Aug;39(3):335-344.
8. Ortega, H., Nickle, D. and Carter, L., Rhinovirus and asthma: Challenges and opportunities, *Rev Med Virol*. 2021 Jul;31(4):e2193.
9. Castro-Rodriguez, J.A. and Forno, E., Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data, *Pediatr Pulmonol*, 2020 Sep;55(9):2412-2418.
10. Chatziparasis, G. and Kantar, A., COVID-19 in Children with Asthma, *Lung*. 2021 Feb;199(1):7-12.
11. Liuzzo Scorpo, M., Ferrante, G. and La Grutta, S., An Overview of Asthma and COVID-19: Protective Factors Against SARS-COV-2 in Pediatric Patients, *Front. Pediatr* 2021, 9:661206.
12. Asseri, A.A., Pediatric Asthma Exacerbation in Children with Suspected and Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): An Observational Study from Saudi Arabia, *J Asthma Allergy*. 2021 Sep 23;14:1139-1146.
13. Koninckx, M., Buysse, C. and de Hoog, M., Management of status asthmaticus in children, *Ped Resp Rev* 2013; 14: 78-85.
14. Herrera, A.M. and Cavada, G., Tasas Regionales de hospitalización y mortalidad por asma infantil en Chile, *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(4):507-511.
15. Herrera, A.M., Brand, P., Cavada, G., Koppmann, A., Rivas, M., Mackenney, J., Sepúlveda, H. et al., Hospitalizations for asthma exacerbation in Chilean children: A multicenter observational study, *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018 Nov-Dec;46(6):533-538.
16. Boechat, J.L., Wandalsen, G.F., Kuschnir, F.C. and Delgado, L., COVID-19 and Pediatric Asthma: Clinical and Management Challenges, *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 26;18(3):1093.
17. Dey, M. and Singh, R.K., Possible Therapeutic Potential of Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast in Treatment of SARS-CoV-2-Induced COVID-19, *Pharmacology*. 2021;106(9-10):469-476.
18. Pierce, C.A., Preston-Hurtburt, P., Dai, Y., Aschner, C.B., Cheshenko, N., Galen, B. et al., Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients, *Sci Transl Med*, 2020 Oct 7;12(564):eabd5487.
19. Das, K., Pingali, M.S., Paital, B., Panda, F., Pati, S.G., Singh, A. et al., A detailed review of the outbreak of COVID-19, *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021 May 30;26(6):149-170.
20. May, B.C. and Gallivan, K.H., Levocetirizine and montelukast in the COVID-19 treatment paradigm, *Int Immunopharmacol*. 2022 Feb;103:108412.
21. Al-Kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I., Almulaiky, Y.Q., Cruz-Martins, N. and El-Saber Batiha, G., Role of leukotriene pathway and montelukast in pulmonary and extrapulmonary manifestations of Covid-19: The enigmatic entity, *Eur J Pharmacol*. 2021 Aug 5;904:174196.
22. Kerget, B., Kerget, F., Aydın, M. and Karasahin, Ö, Effect of montelukast therapy on clinical course, pulmonary function, and mortality in patients with COVID-19, *J Med Virol*. 2021 Dec 27.
23. Wu, Q., Dudley, M.Z., Chen, X., Bai, X., Dong, K., Zhuang, T. et al., Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review, *BMC Med*. 2021 Jul 28;19(1):173.
24. Zimmermann, P., Pittet, L.F., Finn, A., Pollard, A.J. and Curtis, N., Should children be vaccinated against COVID-19?, *Arch Dis Child*. 2022 Mar;107(3):e1.
26. Chiang, C.Y., Ellwood, P., Ellwood, E., Garcia-Marcos, L., Masekela, R., Asher, I., et al, GAN COVID Study Group. Infection with SARS-CoV-2 among children with asthma: evidence from Global Asthma Network. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Jan;33(1):e13709.