

DR. CARMEN RIGGIONI (ID de Orcid :font>0002-8745-0228) DR. MATTIA GIOVANNINI (ID de Orcid :font>0001-9568-6882) PROF. IOANA AGACHE (Identificación de Orcid :font>0001-7994-364X) SRA. MUBECCEL AKDIS (ID de Orcid :font>0003-0554-9943) DR. MAGNA ALVES-CORREIA (ID de Orcid :font>0002-7676-5558) DR. BURCIN BEKEN (Identificación de Orcid :font>0001-7677-7690) MS. CRISTINA BOCCABELLA (Identificación de Orcid :font>0003-1942-8886) DR. BREITENEDOR HEIMO (ID de Orcid :font>0003-2022-8689) DR. IBON EGUILUZ-GRACIA (Id. De orcid :font>0002-3774-931X) DR. THOMAS EIWEGGER (ID de Orcid :font>0002-2914-7829) DR. YA-DONG GAO (Identificación de Orcid :font>0003-1251-7608) DR. KARI C NADEAU (Identificación de Orcid :font>0002-2146-2955) PROF. LIAM O'MAHONY (ID de Orcid :font>0003-4705-3583) PROF. LIVER PFAAR (Identificación de Orcid :font>0003-4374-9639) DR. MILENA SOKOLOWSKA (ID de Orcid :font>0001-9710-6685) PROF. MARÍA JOSÉ TORRES (Identificación de Orcid :font>0001-5228-471X) DR. MENNO C. VAN ZELM (ID de orcid :font>0003-4161-1919) PROF. YE YUN WANG (ID de Orcid :font>0002-0909-2963) PROF. LUO ZHANG (ID de Orcid :font>0002-0910-9884) PROF. RODRIGO JIMENEZ-SAIZ (ID de orcid :font>0002-0606-3251) PROF. CEZMI AKDIS (ID de Orcid :font>0001-8020-019X)

tipo de artículo : Revisión

**Título:** Un compendio que responde 150 preguntas sobre COVID-19 y SARS-CoV-2

**Autores:** Carmen Riggioni <sup>1,2</sup>, \* (<https://orcid.org/0000-0002-8745-0228>), Pasquale Comberati <sup>3,4</sup>, \* (<https://orcid.org/0000-0001-5209-9733>), Mattia Giovannini <sup>5</sup>, \* (<https://orcid.org/0000-0001-9568-6882>), Ioana Agache <sup>6</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-7994-364X>), Mübeccel Akdis <sup>7,7</sup>

Este artículo ha sido aceptado para su publicación y ha sido sometido a una revisión completa por pares, pero no ha pasado por el proceso de edición, composición tipográfica, paginación y revisión, lo que puede generar diferencias entre esta versión y [Versión de registro](#). Por favor, cita este artículo como doi: [10.1111 / ALL.14449](https://doi.org/10.1111/ALL.14449)

(<https://orcid.org/0000-0003-0554-9943>), Magna Alves-Correia <sup>8</sup>, Josep M. Antó <sup>9,10,11,12</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-4736-8529>), Alessandra Arcolaci <sup>13</sup>, Ahmet Kursat Azkur <sup>14</sup>

(<https://orcid.org/0000-0002-5597-8917>), Dilek Azkur <sup>15</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-4396-9087>), Burcin Beken <sup>dieciséis</sup> (<https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>), Cristina Boccabella <sup>17</sup> (<https://orcid.org/00000003-1942-8886>), Jean Bousquet <sup>18,19</sup>, Heimo Breiteneder <sup>20</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2022-8689>), Daniela Carvalho <sup>21</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-0432-3339>), Leticia De las Vecillas <sup>22</sup>

(<https://orcid.org/0000-0003-4969-5678>), Zuzana Diamant <sup>23,24,25</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0133-0100>), Ibon Eguiluz-Gracia <sup>26</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3774-931X>), Thomas Eiwegger <sup>27,28,29</sup>

(<https://orcid.org/0000-0002-2914-7829>), Stefanie Eyerich <sup>30</sup>, Wytke Fokkens <sup>31</sup>

(<https://orcid.org/0000-0003-4852-229X>), Ya-dong Gao <sup>32</sup>, Farah Hannachi <sup>33</sup>, Sebastian L. Johnston <sup>34</sup>, Marek Jutel <sup>35,36</sup>, Aspasia Paravelia <sup>37</sup>, Ludger Klimek <sup>38</sup>, Beatriz Moya <sup>39</sup>, Kari Nadeau <sup>40</sup>

(<https://orcid.org/0000-0002-2146-2955>), Robyn O'Hehir <sup>41,42</sup>, Liam O'Mahony <sup>43</sup>,

(<https://orcid.org/0000-0003-4705-3583>), Oliver Pfaar <sup>44</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4374-9639>), Marek Sanak <sup>45</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-0001-0001>),

Jürgen Schwarze <sup>46</sup> (<https://orcid.org/00000002-6899-748X>), Milena Sokolowska <sup>7,47</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9710-6685>),

María J. Torres <sup>26</sup>

(<https://orcid.org/0000-0003-4499-840X>), Willem van de Veen <sup>7,47</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9951-6888>), Menno C. van Zelm <sup>41,42</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4161-1919>), De Yun Wang <sup>48</sup>

(<https://orcid.org/0000-0002-0909-2963>), Luo Zhang <sup>49</sup>, Rodrigo JiménezSaiz <sup>50,51,52</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-0606-3251>),

Cezmi A. Akdis <sup>7</sup>

\* Primeros coautores

#### Correspondencia a:

1) **Rodrigo Jiménez-Saiz**. Departamento de Inmunología y Oncología, CNB-CSIC, Darwin 3, E-

28049, Madrid, España. Dirección de correo electrónico: [r.jimenez.saiz@csic.es](mailto:r.jimenez.saiz@csic.es) ;

2) **Cezmi A. Akdis**. Instituto Suizo de Investigación de Alergia y Asma (SIAF),

Germán - Burchard - Strasse 9, CH - 7265 Davos Wolfgang, Davos, Suiza. Dirección de correo electrónico: [akdisac@siaf.uzh.ch](mailto:akdisac@siaf.uzh.ch)

#### Afiliaciones

<sup>1</sup> Departamento de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

2 Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona, España

3 Departamento de Medicina Clínica y Experimental, Sección de Pediatría, Universidad de Pisa, Pisa, Italia.

4 4 Departamento de Inmunología Clínica y Alergología, IM Sechenov First Moscow State Medical University, Moscú,

Rusia

5 5 Unidad de Alergia, Departamento de Pediatría, Hospital Meyer Children's University, Florencia, Italia.

6 6 Universidad de Transilvania, Facultad de Medicina, Brasov, Rumania

7 7 Instituto Suizo de Investigación de Alergia y Asma (SIAF), Universidad de Zurich, Davos, Suiza

8 8 Unidad de Alergia, CUF Porto Hospital & Institute, Oporto, Portugal. Centro de Investigación en Tecnología y Servicios de Salud

(SINTESIS) - Facultad de Medicina de la Universidad de Oporto, Oporto, Portugal

9 9 ISGlobal, Instituto de Salud Global de Barcelona, Barcelona, España.

10 10 IMIM (Instituto de Investigación Médica del Hospital del Mar), Barcelona, España

11 11 Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, España

12 12 CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España

13 13 Unidad de Alergia y Centro de Asma, Hospital Borgo Roma, Universidad de Verona y Hospital General, Verona, Italia

14 14 Departamento de Virología, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Kirikkale, Kirikkale, Turquía.

15 15 División de Alergia e Inmunología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Kirikkale,

Kirikkale, Turquía

dieciséis 16 16 Departamento de Alergia e Inmunología Pediátrica, Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital,

Istanbul, Turquía

17 17 Departamento de Ciencias Cardiovasculares y Torácicas, Fondazione Policlinico Universitario "A Gemelli" - IRCCS,

Università del Sagrado Corazón, Roma, Italia.

18 18 años 18 años Charité, Universitätsmedizin Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, y el Instituto de Salud de Berlín, Centro

Integral de Alergia, Departamento de Dermatología y Alergia, Berlín, Alemania

19 19 MACVIA - Francia, Montpellier, Francia

20 20 Instituto de Fisiopatología e Investigación de Alergias; Centro de Fisiopatología, Infectiología e Inmunología; Universidad de

Medicina de Viena, Viena, Austria

21 21 Centro de Investigación en Salud Pública, NOVA Universidad de Lisboa, Lisboa, Portugal

22 22 Departamento de Alergia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, España

23 23 Departamento de Medicina Respiratoria y Alergología, Instituto de Ciencias Clínicas, Hospital Universitario de Skane,

Universidad de Lund, Lund, Suecia.

- 24 Departamento de Medicina Respiratoria, Primera Facultad de Medicina, Universidad Charles y Hospital Thomayer, Praga, República Checa.
- 25 Departamento de Farmacia Clínica y Farmacología, Universidad de Groninga, Centro Médico Universitario de Groninga, Groninga, Países Bajos
- 26 Unidad de Alergia, IBIMA - Hospital Universitario Regional de Málaga, UMA, RETICS ARADyAL, BIONAND, Málaga, España
- 27 División de Inmunología y Alergia, Programa de Alergia Alimentaria y Anafilaxia, Hospital para Niños Enfermos, Toronto, Ontario, Canadá
- 28 Programa de Medicina Traslacional, Instituto de Investigación, El Hospital para Niños Enfermos, Toronto, Ontario, Canadá
- 29 Departamento de Inmunología, Universidad de Toronto, Toronto, ON, Canadá
- 30 ZAUM - Centro de Alergia y Medio Ambiente, Universidad Técnica y Centro Helmholtz de Munich, Munich, Alemania
- 31 Departamento de Otorrinolaringología, Centros Médicos de la Universidad de Amsterdam, ubicación AMC, Amsterdam, Países Bajos.
- 32 Departamento de Alergología, Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan, Wuhan, China
- 33 Unidad de Inmuno-Alergología, Centro Hospitalario de Luxemburgo, Luxemburgo
- 34 Instituto Nacional del Corazón y los Pulmones, Imperial College London, Reino Unido
- 35 Universidad de Wroclaw, Departamento de Inmunología Clínica, Wroclaw Polonia
- 36 Instituto de Investigación Médica ALL-MED ", Wroclaw, Polonia
- 37 Departamento de ORL, Hospital General de Chania, Grecia
- 38 Centro de rinología y alergología, Wiesbaden, Alemania
- 39 Unidad de Alergia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España
- 40 Centro Sean N. Parker para la Investigación de Alergia y Asma en la Universidad de Stanford y División de Medicina Pulmonar y de Cuidados Críticos, Universidad de Stanford, Stanford, CA, EE. UU.
- 41 Departamento de Inmunología y Patología, Universidad de Monash, Melbourne, Victoria, Australia.
- 42 Departamento de Alergia, Inmunología y Medicina Respiratoria, Central Clinical School, Monash University y The Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia.
- 43 Departamento de Medicina y Escuela de Microbiología, APC Microbiome Ireland, University College Cork, Cork, Irlanda

44 Departamento de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello, Sección de Rinología y Alergia, Hospital Universitario de Marburg, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Alemania

45 Departamento de

Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad Jagiellonian, Cracovia, Polonia

46 Centro de Investigación de Inflamación, Vida y Salud Infantil, Universidad de Edimburgo, Edimburgo, Reino Unido.

47 Christine Kühne - Centro de Investigación y Educación sobre Alergias (CK-CARE), Davos, Suiza

48 Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina Yong Loo Lin, Universidad Nacional de Singapur, Singapur,

Singapur

49 Departamento de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello y Departamento de Alergia, Hospital Tongren de Beijing,

Beijing, China

50 Departamento de Inmunología y Oncología, Centro Nacional de Biotecnología (CNB) -CSIC, Madrid, España

51 Centro de Investigación de Inmunología McMaster (MIRC), Departamento de Patología y Medicina Molecular, Universidad

McMaster, Hamilton, Ontario, Canadá

52 Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España.

## Resumen

En diciembre de 2019, China informó los primeros casos de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Esta enfermedad, causada por el coronavirus 2 agudo severo relacionado con el síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV-2), se ha convertido en una pandemia. Hasta la fecha, ha resultado en ~ 6.5 millones de casos confirmados y ha causado casi 400,000 muertes relacionadas en todo el mundo. Sin lugar a dudas, la pandemia de COVID-19 es la crisis sanitaria y socioeconómica más grave de nuestro tiempo. En este contexto, han surgido numerosas preguntas en demanda de información científica básica y asesoramiento médico basado en evidencia sobre SARS-CoV-2 y COVID-19. Aunque la mayoría de los pacientes muestran una enfermedad respiratoria viral autolimitante muy leve, muchas manifestaciones clínicas en pacientes graves son exclusivas de COVID-19, como la enfermedad grave

linfopenia y eosinopenia, neumonía extensa, una "tormenta de citoquinas" que conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda, endotelitis, complicaciones tromboembólicas y falla multiorgánica. los

Las características epidemiológicas de COVID-19 son distintivas y han cambiado a lo largo de la pandemia. Los estudios de desarrollo de vacunas y medicamentos y los ensayos clínicos están creciendo rápidamente a una velocidad sin precedentes. Sin embargo, la investigación básica y clínica sobre temas relacionados con COVID-19 debe basarse en estudios de alta calidad más coordinados. Este documento responde a preguntas apremiantes, formuladas por jóvenes clínicos y científicos, sobre SARS-CoV-2, COVID-19 y alergia, centrándose en los siguientes temas: virología, inmunología, diagnóstico, manejo de pacientes con enfermedad alérgica y asma, tratamiento, clínica ensayos, descubrimiento de fármacos, desarrollo de vacunas y epidemiología. Más de 140 preguntas fueron respondidas por expertos en el campo que proporcionan una visión general integral y práctica de COVID19 y enfermedades alérgicas.

**Palabras clave:** coronavirus 2 agudo severo relacionado con el síndrome respiratorio; SARS-CoV-2; enfermedad del coronavirus 2019; COVID-19; alergia; inmunoterapia con alérgenos; pandemia; prevención; síndrome de tormenta de citoquinas; asma; epidemiología.

**Abreviaturas ACE2**, enzima convertidora de angiotensina 2; **AIT** inmunoterapia con alérgenos; **SDRA**, síndrome de distrés respiratorio agudo; **BCG** Bacillus Calmette - Guerin **BSL**, nivel de bioseguridad; **COVID-19**, enfermedad del coronavirus 2019; **CP**, plasma convaleciente; **CSS**, síndrome de tormenta de citoquinas; **VIH**, virus de inmunodeficiencia humana; **UCI** unidad de Cuidados Intensivos; **IFN** Interferón; **ILLINOIS**, interleucina; **MERS** síndrome respiratorio del Medio Oriente; **PPE** equipo de protección personal; **RSV** virus sincitial respiratorio; **RT-PCR**, reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa; **SARS-CoV-2**, coronavirus 2 agudo severo relacionado con el síndrome respiratorio; **Th T** ayudante, **TMPRSS2**, proteasa transmembrana serina 2; **OMS**, Organización Mundial de la Salud.

Tabla de contenido	Página
Introducción	77
1. Virología del SARS-CoV-2	77
2. Inmunología de COVID-19	9
2.1 Respuestas de células B y anticuerpos	9
2.2. Respuestas tipo 2 y eosinófilos	11
2.3. Células T y linfopenia	12
2.4 Inmunopatología, inmunosupresión y regulación inmune.	14
3. Diagnóstico de COVID-19	dieciséis
4. Organización de clínicas y laboratorios ambulatorios de alergia durante la pandemia de COVID-19	18 años

5. COVID-19 y enfermedad alérgica	20
5.1 Rinoconjuntivitis alérgica	20
5.2 Rinosinusitis crónica y otras enfermedades del tracto respiratorio superior	21
5.3 Asma	23
5.4 Dermatitis atópica y otras lesiones cutáneas.	25
5.5 Hipersensibilidad a fármacos	26
5.6 Manejo de la inmunoterapia con alérgenos (AIT) durante la pandemia de COVID-19	26
6. Tratamiento de COVID-19	27
7. Ensayos clínicos y descubrimiento de fármacos en COVID-19	29
8. Desarrollo de vacunas para COVID-19	32
9. Epidemiología de COVID-19 y factores ambientales.	33

<b>Conclusión</b>	<b>38</b>
<b>Referencias</b>	<b>53</b>

# Artículo aceptado

Texto principal

## Introducción

Los primeros casos de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causados por el nuevo coronavirus 2 grave relacionado con el síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV-2), se informaron en China en diciembre de 2019<sup>1</sup> y rápidamente condujo a la pandemia.

Actualmente, ~ 6.8 millones de casos confirmados de COVID-19 y cerca

Se han reportado 400,00 muertes relacionadas con COVID-19 a nivel mundial.<sup>2</sup> Estos números, que siguen aumentando, probablemente

subestiman la incidencia acumulada de COVID-19 debido a varios factores; Estos incluyen las limitaciones de las pruebas de diagnóstico

actuales, el alcance de las pruebas e informes de población, y el tipo y el momento de las estrategias de mitigación de la comunidad

adoptadas por cada país, entre otros.<sup>3</sup> COVID-19 muestra un perfil clínico complejo con muchas presentaciones diferentes. Como en muchas

otras infecciones virales, se observan casos subclínicos, leves, moderados o severos (10-20% de los pacientes requieren hospitalización y

4% unidad de cuidados intensivos, UCI) que se presentan con o sin neumonía. Los casos asintomáticos son comunes pero, hasta la fecha,

faltan encuestas epidemiológicas que proporcionen un porcentaje claro de casos asintomáticos.<sup>4,5</sup>

La pandemia de COVID-19 es la crisis de salud pública más grave del mundo del siglo XXI, y existe una necesidad urgente de

información científica y clínica confiable y actualizada. COVID-19 es una zoonosis

eso ahora se ha extendido por todo el mundo, y será prácticamente imposible erradicar el SARS-CoV-2 sin la vacunación. La pregunta principal será aprender a lidiar con este virus, ya que COVID-19 se está convirtiendo en una razón importante de morbilidad y mortalidad en muchos países. El objetivo de este documento es proporcionar respuestas breves a preguntas urgentes sobre virología, inmunología, diagnóstico, epidemiología y tratamiento, así como el manejo óptimo de enfermedades alérgicas durante la pandemia de COVID-19. Estas 150 respuestas son proporcionadas por un grupo de científicos y médicos expertos, principalmente de EAACI, y se agrupan en 9 secciones. Toda la información se actualizará a la luz de la nueva evidencia próxima.

**Sección 1: SARS-CoV-2 virología**

***Qué se sabe sobre el origen del SARS-CoV-2?***

La familia del coronavirus ha causado enfermedades zoonóticas como el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS). Si bien se desconoce el antepasado directo del SARS-CoV-2, está estrechamente relacionado con los coronavirus β en murciélagos y pangolines, que probablemente sean su reservorio original. El SARS-CoV-2 podría haber aumentado mediante la selección en el huésped animal seguido de la transferencia zoonótica y la adquisición de mutaciones adicionales en humanos. Es posible que, durante la transmisión no detectada de humano a humano, el virus haya mutado, optimizando la unión de su proteína espiga a la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2) ( **Figura**

Es importante destacar que los datos genéticos disponibles del SARS-CoV-2 no evidencian una manipulación humana intencional del virus. 6 6

***Cuáles son las cepas de SARS-CoV-2?***

Se han identificado tres variantes de SARS-CoV-2 (A, B y C), que difieren en sus secuencias de aminoácidos. El tipo A ancestral y el tipo C mutado se encuentran en proporciones significativas fuera de Asia oriental, principalmente en Europa y en los Estados Unidos. El tipo B que ha mutado y se ha extendido, es la cepa más común en el este de Asia. 7 7 Se necesita una secuenciación continua del genoma de las mutaciones del virus para controlar la pandemia.

***Cuáles son los principales receptores utilizados por el SARS-CoV-2 para la entrada celular?***

El SARS-CoV-2 se une a ACE2 a través de su proteína espiga para ingresar a las células humanas 8) La entrada celular es facilitada por la serina proteasa del huésped TMPRSS2 que corta la proteína espiga en fragmentos S1 y S2, permitiendo así la fusión de la membrana celular ( **Figura 1**). 9 ACE2 se expresa altamente en los pulmones, el intestino delgado, el riñón y el corazón, pero no en las células inmunes innatas y adaptativas. 10-13 SARS-CoV-2 también se une

274. Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. Alta tasa de ataque de SARS-CoV-2 después de la exposición en una práctica de coro - Condado de Skagit, Washington, marzo de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (19): 606-610.
275. Wilson NM, Norton A, Young FP, Collins DW. Transmisión aérea del coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo a trabajadores de la salud: una revisión narrativa. *Anestesia.* 2020
276. Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. Análisis aerodinámico del SARS-CoV-2 en dos hospitales de Wuhan. *Naturaleza.* 2020
277. Zhang J, Litvinova M, Liang Y, et al. Los cambios en los patrones de contacto dan forma a la dinámica del brote de COVID-19 en China. *Ciencias.* 2020: eabb8001.
278. Matrajt L, Leung T. Evaluación de la efectividad de las intervenciones de distanciamiento social para retrasar o aplanar la curva epidémica de la enfermedad por coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26 (8).
279. Bloque P, Hoffman M, Raabe IJ, et al. Estrategias de distanciamiento basadas en redes sociales para aplanar la curva COVID-19 en un mundo posterior al cierre. *La naturaleza del comportamiento humano.* 2020
280. Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. Distanciamiento físico, mascarillas y protección ocular para evitar la transmisión de persona a persona del SARS-CoV-2 y COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis. *La Lanceta.* 2020
281. Grupo de trabajo de epidemiología para la respuesta epidémica Ncip CCfDC, Prevención. [Las características epidemiológicas de un brote de nuevas enfermedades por coronavirus 2019 (COVID-19) en China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020; 41 (2): 145-151.
282. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Estabilidad de Aerosol y Superficie de SARSCoV-2 en comparación con SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020; 382 (16): 1564-1567.
283. Chen J, Qi T, Liu L, et al. Progresión clínica de pacientes con COVID-19 en Shanghai, China. *J infectar.* 2020; 80 (5): e1-e6.
284. Jartti T, Palomares O, Waris M, et al. Regulación distinta de la respuesta inmune amigdalina en la infección por virus. *Alergia.* 2014; 69 (5): 658-667.
285. Cai Q, Huang D, Ou P, y col. COVID-19 en un hospital designado para enfermedades infecciosas fuera de la provincia de Hubei, China. *Alergia.* 2020; n / a (n / a).
286. Riou J, Althaus CL. Patrón de transmisión temprana de humano a humano del nuevo coronavirus Wuhan 2019 (2019-nCoV), diciembre de 2019 a enero de 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25 (4).
287. Endo A, Abbott S, Kucharski AJ, Funk S. Estimación de la sobredispersión en la transmisión COVID-19 utilizando tamaños de brotes fuera de China. *Bienvenido Open Research.* 2020; 5 (67).

288. Studdert DM, Hall MA. Control de enfermedades, libertades civiles y pruebas en masa: calibración de restricciones durante la pandemia de Covid-19. *N Engl J Med*. 2020
289. Ng Y, Li Z, Chua YX, y col. Evaluación de la efectividad de las medidas de vigilancia y contención para los primeros 100 pacientes con COVID-19 en Singapur - 2 de enero al 29 de febrero, 2020 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (11): 307-311.
290. Guo Y, Li Y, Monroe-Wise A, Yeung SJ, Huang Y. Una dinámica estrategia de cuarentena residencial basada en la comunidad: la experiencia de China en la lucha contra COVID-19. *Infectar Control Hosp Epidemiol*. 2020: 1.
291. Sotgiu G, Gerli AG, Centanni S, y col. Pronóstico avanzado de muertes relacionadas con el SARS-CoV-2 en Italia, Alemania, España y el estado de Nueva York. *Alergia*. 2020; n / a (n / a).
292. Yasaka TM, Lehrich BM, Sahyouni R. Peer-to-Peer Contact Tracing: Desarrollo de una aplicación para teléfonos inteligentes que preserva la privacidad. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020; 8 (4): e18936.
293. Parker MJ, Fraser C, Abeler-Dorner L, Bonsall D. Ética del rastreo de contactos instantáneos utilizando aplicaciones de teléfonos móviles en el control de la pandemia de COVID-19. *J Med Ética*. 2020
294. Stampfli MR, Anderson GP. Cómo el humo del cigarrillo sesga las respuestas inmunes para promover infecciones, enfermedades pulmonares y cáncer. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9 (5): 377-384.
295. Patanavanich R, Glantz SA. Fumar está asociado con la progresión de COVID-19: un metaanálisis. *medRxiv*. 2020: 2020.2004.2013.20063669.
296. Szabo G, Saha B. Efecto del alcohol en la defensa del huésped. *Alcohol Res*. 2015; 37 (2): 159-170.
297. Pang M, Bala S, Kodys K, Catalano D, Szabo G. La inhibición de la inducción de IFN Tipo I inducida por TLR8 y TLR4 por el alcohol es diferente de sus efectos sobre la producción de citocinas inflamatorias en monocitos. *BMC Immunol*. 2011; 12: 55.
298. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. Alta prevalencia de obesidad en el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2) que requiere ventilación mecánica invasiva. *Obesidad (Silver Spring)*. 2020
299. Campagna M, Rivas C. Actividad antiviral del resveratrol. *Biochem Soc Trans*. 2010; 38 (Pt 1): 50-53)
300. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota y Covid-19- posible vínculo e implicaciones. *Virus Res*. 2020; 285: 198018.
301. Kalantar-Zadeh K, Ward SA, Kalantar-Zadeh K, El-Omar EM. Considerando los efectos del microbioma y la dieta sobre la infección por SARS-CoV-2: Roles de nanotecnología. *ACS Nano*. 2020; 14 (5): 5179-5182.

302. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. El microbioma y el tracto respiratorio. *Annu Rev Physiol.* 2016; 78: 481-504.
303. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. Un grupo familiar de neumonía asociado con el nuevo coronavirus de 2019 que indica la transmisión de persona a persona: un estudio de un grupo familiar. *Lanceta.* 2020; 395 (10223): 514-523.
304. Khan AA, Khan Z. Las proteínas de Prevotella sobreexpresadas asociadas a COVID-2019 mediaron las interacciones del huésped patógeno y su papel en el brote de coronavirus. *Bioinformática* 2020
305. Ellenbogen Y, Jiménez-Saiz R, Derrame P, Chu DK, Wasserman S, Jordana M. La iniciación de la inmunidad Th2 hacia los alérgenos alimentarios. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (5).
306. Jiménez-Saiz R, Ellenbogen Y, Koenig JFE, et al. La inmunidad de células B IgG1 (+) es anterior a las respuestas de IgE en la sensibilización epicutánea a los alimentos. *Alergia.* 2019; 74 (1): 165-175.
307. Wang M, Tan G, Eljaszewicz A, et al. Los detergentes para ropa y los residuos de detergente después del enjuague interrumpen directamente la integridad de la barrera de unión apretada en las células epiteliales bronquiales humanas. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (5): 1892-1903.
308. Agache I, Miller R, Gern JE, et al. Conceptos y desafíos emergentes en la implementación del paradigma del exposoma en enfermedades alérgicas y asma: un documento de Practall. *Alergia.* 2019; 74 (3): 449-463.
309. Garcia-Alvarez L, Fuente-Tomas L, Saiz PA, García-Portilla MP, Bobes J. ¿Se verán cambios en el consumo de alcohol y tabaco durante el encierro de COVID-19? *Adicciones* 2020; 32 (2): 85-89.
310. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Tratamiento de 5 pacientes críticos con COVID-19 con plasma convaleciente. *JAMA* 2020
311. Zhang B, Liu S, Tan T y col. Tratamiento con plasma convaleciente para pacientes en estado crítico con infección respiratoria aguda por el síndrome coronavirus 2. *Cofre.* 2020
312. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, y col. Uso de la terapia de plasma convaleciente en dos pacientes con COVID-19 con síndrome de dificultad respiratoria aguda en Corea. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (14): e149.
313. Ye M, Fu D, Ren Y, et al. Tratamiento con plasma convaleciente para pacientes con COVID-19 en Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020; n / a (n / a).
314. Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, et al. Efecto de la terapia de plasma convaleciente en la eliminación y supervivencia viral en pacientes con COVID-19. *J Infect Dis.* 2020
315. Salazar E, Pérez KK, Ashraf M, et al. Tratamiento de pacientes con COVID-19 con plasma convaleciente. *Soy J Pathol.* 2020

a CD147 (conocido como inductor de metaloproteínasa de matriz extracelular o basigina), que se expresa en las vías respiratorias humanas y el epitelio renal, así como en células y linfocitos innatos, <sup>14</sup> y a TMPRSS4, que se expresa altamente en las células epiteliales intestinales. <sup>15</sup> Además, la mejora dependiente de anticuerpos de la entrada de células SARS-CoV-2 también puede contribuir a la infección según se informa para SARSCoV. <sup>dieciséis</sup>

#### *¿Hay otras moléculas potencialmente utilizadas por el SARS-CoV-2 para la entrada celular?*

El SARS-CoV-2 puede usar receptores que se han informado para otros coronavirus, como CD26, aminopeptidasa N y glutamil aminopeptidasa para células <sup>13,17,18</sup> **invasión.** Entre estos, CD26 (modificado por DPP4) se ha convertido en un supuesto receptor para SARS-CoV-2 porque los análisis estructurales predicen que la proteína de pico de SARS-CoV-2 se une a CD26. <sup>19</sup> Se ha demostrado que este receptor se expresa en el epitelio humano y las células inmunes. <sup>14</sup>

#### *¿Existen polimorfismos ACE2 que afectan la gravedad de COVID-19?*

Hay evidencia limitada sobre los polimorfismos asociados a COVID-19. ACE podría ser uno de los genes candidatos que influye en la progresión de la neumonía en el SARS. Es concebible que el alelo D influya en el sistema renina-angiotensina mediante la elevación de los niveles séricos o locales de ACE, lo que puede dañar el endotelio o el epitelio de los pulmones. <sup>20</sup> La variación en la prevalencia y mortalidad de COVID-19 no puede explicarse por un polimorfismo de inserción o deleción de ECA solo, o un polimorfismo de un solo gen. Sin embargo, los polimorfismos en genes de receptores tipo toll, inflammasoma, sensores moleculares intracelulares, interferones (IFN) <sup>21</sup> e interleuquinas (IL) pueden contribuir.

#### *¿Cuáles son las principales moléculas de SARS-CoV-2 que provocan la respuesta inmune?*

Las proteínas estructurales de los viriones SARS-CoV-2, como la glucoproteína espiga, la envoltura, la membrana y la nucleocápside, son las principales moléculas inmunogénicas ( **Figura 1**). <sup>22,23</sup> Las respuestas adaptativas del SARS-CoV-2 se desarrollan principalmente a la proteína espiga, y se han reportado epítopos inmunodominantes de células T y B. <sup>24</sup> Intracelularmente, el complejo viral ARN replicasa, las proteínas no estructurales y traducidas, activan las vías inmunes innatas. Esto conduce a una respuesta de IFN tipo I, activación de NF-κB en células epiteliales, así como la activación de NLRP3 y otros inflammasomas, en macrófagos y células dendríticas. <sup>23</sup>

*¿Cuáles son las principales diferencias estructurales de SARS-CoV-1 y -2?*

La proteína espiga del SARS-CoV-2 tiene un dominio de unión al receptor que se une a ACE2 con mayor afinidad que el SARS-CoV. <sup>8</sup> Además, la proteína espiga del SARS-CoV-2 alberga un sitio de escisión de furina polibásico (PRRAR) con una inserción de 4 residuos de aminoácidos, que es diferente de la que se encuentra en el SARS-CoV y otros virus similares al SARS. Esto permite una escisión efectiva por furina y otras proteasas y determina la infectividad viral y el rango de hospedadores. <sup>6 6</sup>

*¿Hay alguna similitud en la respuesta inmune al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y al SARS-CoV-2?*

La linfopenia severa observada en COVID-19 <sup>25</sup> es similar al reportado en la infección por VIH y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Este último se caracteriza por linfopenia de células T CD4 +, mientras que COVID-19 causa linfopenia general. Sin embargo, el desarrollo grave de linfopenia en COVID-19 ocurre en semanas, mientras que la linfopenia inducida por VIH lleva años. <sup>26</sup> El VIH y el SARS-CoV-2 son virus de ARN y comparten algunas similitudes en sus vías de replicación; por lo tanto, ciertos medicamentos de replicación de ARN pueden funcionar en ambas enfermedades ( **Figura 1**). <sup>27</sup>

*Se espera la generación de cepas mutadas y más patógenas de SARS-CoV-2?*

Hay 2 cepas de SARS-CoV-2 que son clínicamente relevantes. El análisis del genoma del SARS-CoV-2 de muestras humanas muestra altas tasas de mutación y delección en varios genes virales, incluido el gen de la glucoproteína espiga. <sup>28</sup> Los tratamientos con COVID-19, incluida la vacunación futura contra el SARS-CoV-2, pueden impulsar la evolución genética del virus que afecta la virulencia y la patogenicidad. Por ejemplo, un informe sobre una eliminación de 382 nt en ORF8 ( **Figura 1**) de SARS-CoV2 aislado de pacientes en Singapur implicaba que las mutaciones pueden surgir como resultado de la adaptación humana y podrían estar asociadas con la atenuación. <sup>29</sup> Sin embargo, la aparición de un SARS-CoV-3 es posible siempre que haya un contacto cercano entre humanos y animales vivos que alberguen coronavirus.

*¿Durante cuánto tiempo se detecta el SARS-CoV-2 en las secreciones orales y respiratorias de pacientes con COVID-19?*

Los datos de 96 pacientes con COVID-19 en China muestran la detección de SARS-CoV-2 en muestras respiratorias durante una mediana de 18 días (13-29 días). En este estudio, el esputo y la saliva no se analizaron por separado. La eliminación viral fue significativamente mayor en pacientes con enfermedad grave, con una mediana de 21 días (14-30 días), en comparación con la enfermedad leve, 14 días (10-21 días). Además, el tratamiento con glucocorticoides

más de 10 días extendió significativamente la duración de la eliminación del SARS-CoV-2. <sup>30</sup> La carga viral difirió significativamente según el tipo de muestra, con muestras respiratorias que muestran la más alta, seguidas de muestras de heces y muestras de suero que muestran la más baja ( **Figura 2**). <sup>30</sup> Otro estudio de 78 pacientes con COVID-19 (33 asintomáticos vs 42 sintomáticos) ha estimado que la duración del desprendimiento viral de los hisopos nasofaríngeos fue de 8 días (3-12 días) para pacientes asintomáticos vs 19 días (16-24 días) para pacientes sintomáticos. <sup>31</sup> El rango de carga viral de  $1.34 \times 10^{11}$  copias por ml a  $7.52 \times 10^{5.5}$  en esputo de pacientes que murieron o sobrevivieron, respectivamente. <sup>32</sup>

### *¿Cuál es la relevancia de la ruta fecal-oral en la transmisión del SARS-CoV-2?*

TMPRSS2 y TMPRSS4 promueven la infección por SARS-CoV-2 de enterocitos humanos que expresan ACE <sup>15</sup> causando diarrea en adultos y niños. <sup>33,34</sup> El SARS-CoV-2 se ha detectado en muestras de heces por reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) ( **Figura 2**). La mediana de la duración del virus en las muestras de heces (22 días, rango intercuartil 17-31 días) fue significativamente mayor que en las muestras respiratorias (18 días, 13-29 días). <sup>30</sup> Sin embargo, el SARS-CoV-2 liberado en la luz intestinal fue inactivado por líquido colónico humano simulado, y el virus infeccioso no se recuperó de las muestras de heces de pacientes con COVID-19. Por lo tanto, el intestino es un sitio potencial de replicación de SARSCoV-2, que puede contribuir a la enfermedad local y sistémica y la progresión general de la enfermedad, pero es poco probable que contribuya a la propagación de COVID-19. <sup>15</sup>

## **Sección 2: Inmunología de COVID-19**

### **2.1 Respuestas de células B y anticuerpos**

#### *¿Cuál es el tiempo de seroconversión y la duración de las respuestas IgM e IgG contra SARSCoV-2?*

De estudios previos de SARS, se sabe que el tiempo medio de seroconversión para IgG detectable fue de 17 días después de la infección. <sup>35</sup> Los niveles detectables de IgG específica de SARS y anticuerpos neutralizantes persistieron por hasta 720 días. Esto sugiere que existe una protección mediada por anticuerpos contra la infección recurrente de SARSCoV por hasta 2 años. <sup>36</sup> Hay informes inconsistentes sobre la respuesta humoral al SARS-CoV-2. Un estudio con 285 pacientes con COVID-19 informó que las IgG e IgM específicas del virus SARS-CoV-2 alcanzaron un máximo de 17-19 días y 20-22 días después del inicio de los síntomas, respectivamente. <sup>37</sup> Por otro lado, otro estudio de 26 pacientes hospitalizados con COVID-19 mostró que la seroconversión podría tomar

a 50 días.<sup>38</sup> Estas discrepancias pueden estar relacionadas con el momento del diagnóstico de SARS-CoV-2 o las características clínicas de cada cohorte y justifican estudios adicionales.

*¿Cuál es el papel de la IgA en la infección por SARS-CoV-2?*

Las respuestas sistémicas de IgA pueden desempeñar un papel relevante en la patogénesis de COVID-19.<sup>39</sup> La IgA de la mucosa probablemente ejerce una función protectora al prevenir la adherencia del SARS-CoV-2 a las células epiteliales. La IgA circulatoria también puede contribuir a la neutralización del SARS-CoV-2. Además, la IgA tiene la capacidad de promover la inflamación, mediante la formación de complejos inmunes, o amortiguarla mediante la señalización inhibitoria ITAM mediada por Fc.<sup>40,41</sup> Un estudio de seroconversión en pacientes con COVID-19 ha encontrado una asociación entre la gravedad de la enfermedad y los niveles de IgA específicos de SARS-CoV-2. Estos fueron significativamente más altos que los niveles de IgM e IgG específicos de SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 en estado crítico.<sup>39</sup> Si esta asociación, nunca antes vista en la infección por SARS-CoV,<sup>42</sup> se debe a una función protectora o perjudicial de la IgA en COVID-19, queda por dilucidar.

*Existen diferencias en la respuesta de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 entre pacientes asintomáticos y sintomáticos?*

Los resultados preliminares indican que los casos asintomáticos y leves de COVID-19 pueden generar niveles detectables de anticuerpos específicos de SARS-CoV-2 en suero. Sin embargo, la seroconversión se observa con menos frecuencia en casos asintomáticos en comparación con casos leves o graves, y muchos casos asintomáticos producen respuestas de anticuerpos específicos de SARS-CoV-2 indetectables.<sup>37,43-45</sup> Hasta el momento, no hay datos sólidos disponibles sobre las diferencias cualitativas en las respuestas humerales entre pacientes con COVID-19 asintomáticos y sintomáticos.

*Los niños tienden a tener formas leves de COVID-19, ¿qué se sabe sobre la especificidad y afinidad de su respuesta de anticuerpos contra el SARS-CoV-2?*

No está claro qué mecanismos moleculares subyacen a los síntomas más leves de COVID-19 en niños en comparación con adultos. Los niños pueden montar una respuesta de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 caracterizada por una producción más eficiente de los llamados anticuerpos naturales, que surgen de las células B de memoria IgM + activadas.<sup>46</sup> Estas células, que son más frecuentes en niños que en adultos, presumiblemente producen anticuerpos ampliamente neutralizantes al principio de la infección.

## ***La generación de memoria de células B contribuye a la inmunidad a largo plazo. ¿Se ha evaluado el alcance y la calidad de las respuestas de memoria del SARS-CoV-2?***

La secuenciación del receptor de células B se ha llevado a cabo en la sangre de pacientes con COVID-19. Las células B ingenuas exhibieron poca expansión clonal, mientras que las células B de memoria CD27 + CD38 + mostraron los niveles de expansión más altos entre diversos subconjuntos de células B. Los pacientes con COVID-19 expandieron significativamente los clones específicos del receptor de células B en comparación con los de los controles sanos. Estos hallazgos sugieren que las células B experimentan una variable clonal única, diversidad y reordenamientos de segmentos genéticos tras la infección por SARSCoV-2.<sup>47</sup> La vida útil y la funcionalidad de estas células B quedan por dilucidar.

## ***La inmunidad adquirida durante la primera onda COVID-19 es suficiente para la "inmunidad colectiva"?***

El término "inmunidad colectiva" se refiere a la generación de inmunidad poblacional que protege a una región o país de la infección.<sup>48</sup> El número de casos confirmados de COVID-19 ha alcanzado aproximadamente 6.5 millones.<sup>2</sup> La población mundial se estima en 7.8 billones. Para determinar el grado de inmunidad del rebaño, es fundamental definir la prevalencia de humanos expuestos al SARS-CoV-2. Se cree que el 67% es el porcentaje mínimo de población de COVID-19 sintomática o asintomática requerida para la inmunidad colectiva.<sup>48</sup> Es decir que la inmunidad colectiva en el rebaño puede ocurrir cuando 5 mil millones de humanos tienen una respuesta inmune protectora al SARS-CoV-2. Hasta la fecha, no hay datos confiables, particularmente sobre el número de individuos asintomáticos que muestran seroconversión, para determinar el grado de inmunidad del rebaño.<sup>49</sup>

## ***¿Cada el papel de la IL-4 en el cambio de clase de inmunoglobulina y las reacciones del centro germinal, ¿podrían los tratamientos dirigidos al eje de IL-4 causar respuestas defectuosas de células B contra el SARS-CoV-2?***

La IL-4 es pleiotrópica y, en teoría, podría causar efectos negativos en las respuestas inmunitarias. Sin embargo, según los estudios de fase II y III con dupilumab (un anticuerpo monoclonal específico de IL-4R $\alpha$  que bloquea la señalización de IL-4 e IL-13) en el contexto de dermatitis atópica, rinosinusitis crónica con pólipos nasales y asma, no hay mayor riesgo de Se han documentado infecciones a patógenos virales o bacterianos.<sup>50</sup>

Además, dupilumab no tuvo impacto en las respuestas a las vacunas no vivas.<sup>51</sup>

## **2.2 respuestas de tipo 2 y eosinófilos**

### ***¿La inflamación de las vías aéreas tipo 2 protege contra COVID-19?***

Los pacientes con enfermedad alérgica de las vías aéreas parecen estar subrepresentados entre los pacientes con COVID-19.<sup>52-54</sup> Esto podría atribuirse en parte a la baja expresión de ACE2 detectada en pacientes alérgicos, con o sin asma concomitante.<sup>55</sup> Además, el desafío de alérgenos, que induce T ayudante (Th) -2 inflamación,<sup>56</sup> se ha demostrado que reduce la expresión de ACE2 en un modelo murino de asma, y la expresión de ACE2 se asoció inversamente con biomarcadores de tipo 2 (IL-13, IgE, fracción de óxido nítrico exhalado).<sup>57</sup> Estos resultados están en línea con trabajos previos que muestran que la disminución de la expresión de ACE en el epitelio de las vías respiratorias de sujetos asmáticos se asoció con inflamación eosinofílica.<sup>58</sup> Por otro lado, el análisis de los datos del transcriptoma de la vía aérea nasal de 695 niños identificó que TMPRSS2 está altamente regulado por la inflamación tipo 2 a través de la acción de IL-13. Por lo tanto, la expresión reducida de ACE2 observada en pacientes asmáticos puede compensarse con un aumento en la producción de TMPRSS2.<sup>59</sup>

## *Algunos pacientes con COVID-19 presentan inflamación eosinofílica. ¿Es una respuesta impulsada por Th2 contra el virus o una respuesta inmune innata?*

Se ha informado de eosinopenia en aproximadamente el 50-70% de los pacientes con COVID-19 grave. Una minoría de pacientes con COVID-19 presenta inflamación eosinofílica.<sup>25,60</sup> El equilibrio de citocinas Th1 / Th2 puede desempeñar un papel, particularmente en lo que respecta a IL-5, que promueve la eosinofilia y la supervivencia y activación de los eosinófilos. La inflamación eosinofílica sugiere el predominio de la inflamación tipo 2, que puede desempeñar un papel protector contra el SARS-CoV-2. Por otro lado, puede ser el resultado de una reacción de hipersensibilidad a los medicamentos utilizados para tratar COVID-19.<sup>61-63</sup>

## *¿Los eosinófilos ejercen actividad antiviral en pacientes con COVID-19?*

El tratamiento anti-IL-5, que induce deficiencia de eosinófilos, produce una mayor carga viral en la infección por influenza y rinovirus. Esto podría deberse a la capacidad de los eosinófilos para unirse e inactivar el virus de la gripe A y el virus sincitial respiratorio (VSR).<sup>64</sup> Parece posible un papel similar en la infección por SARS-CoV-2, donde los pacientes con asma tipo 2 se benefician potencialmente de las respuestas antivirales de eosinófilos. Por otro lado, COVID-19 post-mortem no mostró eosinofilia pulmonar<sup>62</sup>, que argumenta en contra de su papel protector local en la infección por SARS-CoV-2, aunque es importante controlar la reducción de eosinófilos provocada por glucocorticoides en estos estudios.<sup>61</sup>

## *¿Cuál es el mecanismo subyacente a la eosinopenia en pacientes con COVID-19?*

La eosinopenia se informa comúnmente en COVID-19 grave. <sup>65,66</sup> Los mecanismos subyacentes son en gran medida desconocidos y muy probablemente multifactoriales. Se han propuesto varias explicaciones posibles: disminución de la eosinofilia; egressión de eosinófilos defectuosa de la médula ósea; y apoptosis de eosinófilos inducida por IFN tipo 1 liberado durante la infección aguda. <sup>61</sup> Además, se ha descrito una mayor migración y retención de eosinófilos dentro de los tejidos inflamados, <sup>67</sup> pero disputado por las razones antes mencionadas. <sup>62</sup>

***¿Los productos biológicos dirigidos a eosinófilos afectan a los pacientes con COVID-19?***

No hay evidencia de una mayor susceptibilidad de los pacientes que reciben tratamiento anti-IL-5 / IL-5R para desarrollar infecciones virales. Los estudios de observación en pacientes con COVID-19 informaron recuentos elevados de eosinófilos con un resultado favorable, mientras que la eosinopenia se observó en casos más graves. <sup>25,68</sup>

Nampero no hubo pruebas de causalidad ni evidencia de una mayor presencia de tejido en los pulmones de pacientes con COVID-19. <sup>69</sup>

***¿Las terapias dirigidas a IL-5 para el asma tienen un efecto protector en los pacientes con COVID-19 con asma grave que están recibiendo estas terapias?***

No hay evidencia de un efecto protector de estos productos biológicos ni un efecto negativo con respecto a la infección por SARS-CoV-2. Es importante destacar que mantener un control adecuado del asma es imperativo y también lo es hacer un seguimiento de los asmáticos graves durante la pandemia COVID-19, por ejemplo a través de la telemedicina. <sup>50</sup>

***¿La coinfección por helmintos modulará la gravedad de COVID-19 en regiones endémicas?***

Más de mil millones de personas en todo el mundo están infectadas con helmintos, y aquellos que viven en áreas tropicales pobres en recursos se ven desproporcionadamente afectados. Se ha demostrado que la coinfección por helmintos influye en la gravedad de la infección viral en ratones. Por ejemplo, infección respiratoria por herpesvirus 4 murino, infección previa con *Schistosoma mansoni*, gravedad reducida de la enfermedad. <sup>70</sup> Sin embargo, las respuestas inmunes a los coronavirus pulmonares y al virus del herpes murino 4 son diferentes y, por lo tanto, aún no se ha determinado el impacto de la coinfección por helmintos. Esto es particularmente importante ya que la pandemia ahora se está extendiendo a través de las regiones endémicas de helmintos de la palabra. <sup>71</sup>

***¿Se altera la función de las células T y linfopenia***

***¿Se altera la función de las células T en la infección por SARS-CoV-2?***

El SARS-CoV-2 infecta las células T humanas a través de la unión a CD147. <sup>72</sup> Las células T se ven gravemente afectadas por el SARS-CoV-

2, que reduce el recuento de células T casi 2 veces por debajo del límite de referencia. Este efecto es más pronunciado en pacientes críticos con COVID-19. <sup>60,73,74</sup> Además de la reducción en el número de células T, un estudio reciente encontró que las células T CD4 + y CD8 +, así como las células asesinas naturales, mostraron una producción reducida de citocinas antivirales en pacientes con COVID-19. Se identificó un potencial citotóxico reducido en pacientes con COVID-19, particularmente en aquellos que requirieron UCI, y se asoció con altos niveles séricos de IL-6. <sup>75</sup>

### *¿Cuál es la especificidad de la respuesta de células T generada en pacientes con COVID-19?*

Se han reportado células T CD8 + y CD4 + específicas de SARS-CoV-2 circulantes en ~ 70% y 100% de pacientes convalcientes de COVID-19, respectivamente. <sup>76</sup> Las respuestas de las células T CD4 + a la proteína de la espiga fueron robustas y se correlacionaron con los títulos de IgG e IgA específicos de SARS-CoV-2. Las proteínas M, spike y N representaron el 11-27% de la respuesta total de CD4 +, con respuestas adicionales dirigidas comúnmente a nsp3, nsp4, ORF3a y ORF8, entre otras. Para las células T CD8 +, se reconocieron las proteínas de pico y M, con al menos 8 ORF de SARS-CoV-2 dirigidas. Curiosamente, se detectaron células T CD4 + reactivas al SARS-CoV-2 en ~ 40-60% de los individuos no expuestos, lo que indica el reconocimiento de células T con reacción cruzada entre los virus circulantes del 'resfriado común' y el SARS-CoV-2. <sup>76</sup>

### *¿Se establece una memoria de células T a largo plazo durante la infección por SARS-CoV-2?*

Tres individuos recuperados de SARS, 9 y 11 años después de la infección, fueron analizados para respuestas de células T contra 550 péptidos de SARS-CoV que pueden compartir homología con MERS-CoV. Las células T con memoria específica del SARS persistieron a los 9 y 11 años después de la infección por SARS en ausencia de exposición al antígeno. <sup>77</sup> Según estos datos, es probable que los epítomos específicos de SARS-CoV-2 provoquen una respuesta persistente de células T, que también puede conferir protección contra otros coronavirus 'resfriado común'. <sup>76</sup>

Sin embargo, los estudios a largo plazo sobre la historia natural de la infección por SARS-CoV-2 están pendientes.

### *¿Cuáles son los mecanismos hipotéticos de la linfopenia?*

Se han propuesto diferentes mecanismos para la linfopenia: 1) agotamiento de células T. La expresión del marcador de muerte celular programada 1 (también conocido como PD-1), que está asociado con el agotamiento de las células T, fue mayor en las células T de pacientes con COVID-19 que en los controles sanos; La expresión de PD-1 y Tim-3 (otro marcador de agotamiento) aumentó a medida que COVID-19 progresaba. <sup>78</sup> 2) Activación de la señalización de P53 en linfocitos, lo que sugiere un papel para la apoptosis en la linfopenia. 3) Linfocitos

Artículo aceptado

piroptosis, que induce linfopenia y puede ser proinflamatoria.<sup>79</sup> 4) Infección de células T con SARSCoV-2, que también puede causar un efecto citopático en las células T infectadas. 5) Otros mecanismos de linfopenia que quedan por estudiar son la supresión de la médula ósea durante el síndrome de tormenta de citoquinas (CSS; ver más abajo) y el secuestro en los pulmones durante una neumonía bilateral extensa.<sup>60,60</sup>

*¿Puede la linfopenia ser un pronosticador temprano de la gravedad de COVID-19?*

La linfopenia se puede usar como un predictor temprano de la gravedad y el resultado clínico. Una reducción significativa en los recuentos de linfocitos fue común en pacientes con COVID-19 grave y grave. Una disminución continua o gradual de los recuentos de linfocitos era indicativa de mal pronóstico y generalmente requería ingreso en la UCI ( **Tabla 1** )<sup>60</sup> De acuerdo con esto, varios estudios han identificado la linfopenia como un factor de riesgo independiente de mortalidad en COVID-19.<sup>25,80</sup>

*¿Qué células están particularmente disminuidas en linfopenia?*

En pacientes con COVID-19, se observaron disminuciones en linfocitos totales, células T CD4 + y CD8 +, células B y células asesinas naturales. Los recuentos de células T y de células asesinas naturales estaban por debajo de los niveles normales, mientras que los recuentos de células B estaban en el extremo inferior del rango normal. Se informó una reducción en subconjuntos específicos de linfocitos, como las células asesinas naturales CD16 + CD56 + y las células T reguladoras, en pacientes graves con COVID-19.<sup>60,60</sup>

**2.4 Inmunopatología, inmunosupresión y regulación inmune.**

*¿Qué se entiende por CSS?*

CSS está asociado con una amplia variedad de enfermedades, tanto infecciosas como no infecciosas. Es una cascada compleja de eventos de activación multicelular que conduce a una liberación excesiva o incontrolada de citocinas proinflamatorias. La inflamación asociada con CSS comienza en un sitio local y se propaga por todo el cuerpo a través de la circulación sistémica y puede causar insuficiencia de múltiples órganos e hiperferritinemia.<sup>60,81</sup>

*¿Qué células están contribuyendo críticamente a CSS en COVID-19 grave?*

CSS abarca la activación de grandes cantidades de células sanguíneas, incluidas las células B, las células asesinas naturales, los macrófagos, las células dendríticas, los neutrófilos, los monocitos, las células de tejidos residentes y las células epiteliales y endoteliales. Su activación provoca una liberación masiva de citocinas proinflamatorias, que

impulsa la patología.<sup>82</sup> Las células involucradas en CSS durante COVID-19 aún no se han determinado completamente. En la infección por SARS-CoV y MERS-CoV, las células epiteliales de las vías respiratorias, las células dendríticas y los macrófagos fueron los tipos celulares más importantes que liberaron una gran cantidad de citocinas proinflamatorias.<sup>60,83</sup>

**¿Qué citoquinas son más elevadas durante CSS?**

Las múltiples citocinas proinflamatorias y la activación del inflamasoma pueden contribuir a la patogénesis de CSS.<sup>60 60</sup> Ferritina sérica elevada, IL-6, IL-1β, IFN- γ, Se han observado niveles de CXCL10 (conocido como IP-10) y CCL2 (conocido como MCP-1) en la patogénesis del COVID-19 grave.<sup>61,84</sup> Un estudio reciente comparó 48 citocinas en 53 pacientes con COVID-19 y 8 individuos sanos y encontró que 14 de ellos aumentaron en COVID-19: IFN-γ, IL-1R α, IL-2R α, IL-6, IL-10, IL-18, factor de crecimiento de hepatocitos, proteína quimiotáctica de monocitos 3, inducida por monocina γ - IFN, factor estimulante de colonias de macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1 α, quimiocina cutánea T-cellattracting y IP-10. Un nivel consistentemente alto de IP-10, proteína quimiotáctica monocítica 3 e IL-1R α se asoció con deterioro y desenlace fatal.<sup>85</sup>

**¿Qué otras enfermedades también pueden desarrollar CSS?**

El CCS también puede desarrollarse en otras enfermedades infecciosas, como sepsis bacteriana, leptospirosis, ébola y otras fiebres hemorrágicas, influenza, otras infecciones por coronavirus patógenos, incluyendo SARS-CoV y MERS-CoV, infección grave por RSV y enfermedades no infecciosas como traumatismos cerrados, y como efecto secundario de las drogas inmunoestimulantes.<sup>60,81</sup>

**La inmunosupresión sistémica influye en el curso de COVID-19?**

La inmunosupresión es un arma de doble filo en las infecciones virales.<sup>86</sup> Pacientes que reciben supresión inmune sistémica ( *p.ej.* quimioterapia) en el momento de la infección tienden a desarrollar una forma grave de la enfermedad. Existen resultados contradictorios con respecto al tratamiento con corticosteroides sistémicos, pero su uso generalmente no se recomienda en infecciones virales.<sup>60,87,88</sup> Sin embargo, el tratamiento con CSS requiere supresión inmune sistémica. Por lo tanto, la supresión inmune puede facilitar la infección viral pero, en las etapas avanzadas de la infección, puede ser beneficioso contrarrestar la inmunopatología debido a la inflamación excesiva o CSS.

**¿Los pacientes con inmunodeficiencia primaria tienen mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave?**

Los pacientes con inmunodeficiencia primaria son un grupo de alto riesgo en la pandemia actual, pero hasta la fecha se desconoce si una inmunodeficiencia en particular presenta un mayor riesgo de enfermedad grave. Se está llevando a cabo un monitoreo internacional de inmunodeficiencia primaria y se han documentado pocos casos. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con complicaciones derivadas de su inmunodeficiencia primaria y se debe hacer un seguimiento estricto en esos casos. Se ha establecido un consenso de que el tratamiento crónico basal debe continuarse en aquellos pacientes si son asintomáticos o levemente sintomáticos. Además, las recomendaciones sobre pacientes inmunodeficientes primarios se adhieren a las pautas nacionales individuales que enfatizan el distanciamiento social y las estrictas medidas de higiene. No se recomienda la prueba sistemática de pacientes con inmunodeficiencia primaria. <sup>89</sup>

### *¿Cuál es el papel de las células reguladoras T en la patogénesis de COVID-19?*

No existen estudios longitudinales que analicen las células T reguladoras en COVID-19. Un número limitado de estudios tienen números disminuidos reportados de T circulante regulador células CD3 + CD4 + CD25 + CD127<sup>low</sup> +) como parte de la linfopenia. Se necesitan más estudios para explorar su papel en la patogénesis de COVID-19, así como en el control de lesiones tisulares graves o CSS. <sup>60,90</sup>

### *¿La aptitud metabólica a nivel celular e individual afecta a COVID-19?*

La desregulación sistémica del metabolismo, como la observada en la obesidad y la diabetes, es un factor de riesgo de infección por SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 y de gravedad de COVID-19. <sup>69</sup> Estas enfermedades provocan inflamación sistémica crónica, aumento de la regulación de los receptores de SARS-CoV-2 en los pulmones y la periferia, y alteran el metabolismo de glucosa y lípidos de los tejidos y las células inmunes. <sup>14,91,92</sup>

### *¿Cuál es la patogenia del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en COVID-19?*

SDRA es una inflamación pulmonar aguda que pone en peligro la vida debido a una infección, trauma o afecciones inflamatorias. La inflamación excesiva conduce al daño alveolar y aumenta la permeabilidad de las células endoteliales y epiteliales. Esto da como resultado una acumulación de líquido rico en proteínas en el intersticio y el espacio aéreo, lo que causa un intercambio de gases deteriorado e hipoxemia. Las especies reactivas de oxígeno, las proteasas de leucocitos, las quimiocinas y las citocinas también contribuyen a la lesión pulmonar. El deterioro de la barrera de la barrera microvascular pulmonar es fundamental para la patogénesis del SDRA. <sup>93</sup> La lesión endotelial vascular pulmonar en asociación con la presencia del virus intracelular y las membranas celulares alteradas contribuyen al aumento de la permeabilidad endotelial. COVID-19 pacientes con SDRA tenían

Un patrón histológico de daño alveolar difuso con infiltración perivascular de células T. Además, los microtrombos capilares alveolares, secundarios a la lesión endotelial, en pacientes que murieron de COVID-19 pueden ser una causa importante de hipoxia refractaria en el SDRA. <sup>60,88,94,95</sup>

### *¿Cuáles son los fenotipos clínicos de SDRA en pacientes con COVID-19?*

En pacientes con COVID-19, el SDRA es más común en los ancianos, aquellos con múltiples comorbilidades y aquellos con neutrofilia y linfopenia continua o progresiva, y un nivel más alto de proteína creadora, lactato deshidrogenasa, dímero D y procalcitonina. <sup>60,88</sup> Hay al menos 2 fenotipos clínicos de SDRA: 1) cumplimiento pulmonar casi normal con neumonía viral esclerada; 2) disminución de la distensibilidad pulmonar. <sup>95,96</sup>

### *¿Qué terapias específicas se pueden sugerir para el SDRA?*

Diferente Se sugirieron tratamientos para el SDRA. Tratamiento con corticosteroides generalmente no es recomendado, aunque ampliamente utilizado en pacientes críticos. El plasma convaleciente (PC) se administró a un pequeño número de pacientes y se asoció con la eliminación del virus y la mejoría clínica ( **Tabla 2**). La ventilación mecánica de baja marea, la presión positiva al final de la espiración, la ventilación de posicionamiento prono y las pautas de manejo de líquidos se asociaron con mejores resultados. La oxigenación de membrana extracorpórea podría usarse de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión del ensayo EOLIA. Otras posibles terapias, como la terapia con células madre mesenquimatosas y los inhibidores de citocinas, aún se encuentran en ensayos y sin resultados definitivos. <sup>60,97</sup>

### *¿La vacuna Bacille Calmette-Guerin (BCG) protege contra el SARS-CoV-2?*

BCG es una vacuna viva atenuada que se desarrolló contra la tuberculosis a principios del siglo XX. La vacuna BCG induce modificaciones metabólicas y epigenéticas al mejorar la inmunidad entrenada (inmunidad innata a infecciones posteriores). <sup>98</sup> Se planteó la hipótesis de que las políticas generales de vacunación con BCG adoptadas por diferentes países podrían haber afectado los patrones de transmisión y / o la morbilidad y mortalidad asociadas con COVID-19. <sup>99,100</sup> La vacuna BCG en la infancia no protegía contra la infección por SARS-CoV-2 en una cohorte israelí. <sup>101</sup> En contraste, los ensayos controlados aleatorios de BCG-Danish indicaron inmunomodulación contra infecciones respiratorias pre-COVID-19 con menos muertes por sepsis y neumonía. Dos ensayos clínicos daneses de BCG-Danish (BRACE y BCG-CORONA) están evaluando su impacto en los trabajadores de la salud en relación con la infección y la gravedad de COVID-19. <sup>102,103</sup>

**¿Cuál es el mecanismo subyacente al síndrome de Kawasaki en el contexto de COVID-19?**

Los mecanismos subyacentes a la enfermedad de Kawasaki -una vasculitis generalizada, en niños pequeños, de etiología desconocida, potencialmente post-viral- son poco conocidos. El raro síndrome inflamatorio asociado a COVID-19 también presenta cambios vasculíticos, afecta también a niños mayores y, a menudo, solo se asocia con serología positiva de SARS-CoV-2, pero no con desprendimiento viral. Sus mecanismos necesitan ser dilucidados y pueden incluir patologías mediadas por complejos inmunes y post-infecciosos. En adultos, hay casos ocasionales de vasculitis cutánea asociada a COVID-19, posiblemente una manifestación localizada de la enfermedad que conduce a vasculitis generalizada grave en algunos niños. <sup>104-106</sup>

Curiosamente, la enfermedad similar a Kawasaki no se informó en los casos chinos y los primeros meses de los casos europeos. Se debe considerar la temporada de la enfermedad y los factores ambientales. La epidemia china fue principalmente de enero a marzo, mientras que la epidemia de EE. UU. Comenzó a mediados de marzo y aún continúa.

**Qué reactivos de fase aguda son los más decisivos para el seguimiento de pacientes con COVID-19?**

Los resultados iniciales de los reactivos de fase aguda, como la proteína C reactiva, la alanina transaminasa, la lactato deshidrogenasa, el dímero D, la procalcitonina, la ferritina sérica y la IL-6 al ingreso, se utilizaron para evaluar la gravedad y predecir la mortalidad. Sin embargo, los cambios dinámicos de estas variables serán más precisos para predecir la recuperación o progresión de COVID-19. Se demostró que los niveles continuos o progresivamente crecientes de proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D y lactato deshidrogenasa están asociados con un alto riesgo de muerte en pacientes con COVID-19 grave. <sup>25,60,107</sup>

**Sección 3: Diagnóstico de COVID-19**

**Cuáles son los principales signos de una infección por SARS-CoV-2?**

Pacientes con enfermedad respiratoria aguda ( *es decir*, fiebre y al menos un signo / síntoma de enfermedad respiratoria, como tos o dificultad para respirar) y antecedentes de contacto con un caso COVID-19 confirmado o probable durante los 14 días anteriores al inicio de los síntomas. Los pacientes con cualquier enfermedad respiratoria aguda en el contexto de una pandemia deben tener infección por SARS-CoV-2 en su diagnóstico diferencial. Se debe prestar especial atención a los pacientes con aparición repentina de anosmia, pérdida del gusto,

síntomas gastrointestinales o lesiones cutáneas sin

síntomas respiratorios que también tienen

Enlaces epidemiológicos. 5,25,108

### *¿Cuál es la importancia de la pérdida del olfato en el diagnóstico de COVID-19?*

La pérdida de olor es ahora un síntoma diagnóstico bien establecido de COVID-19 y puede estar presente en pacientes asintomáticos, por lo que es una herramienta útil en el diagnóstico inicial. 109 Esto ha resultado en la inclusión de la anosmia en la lista de síntomas utilizados en las herramientas de detección temprana para el posible COVID-19 en muchos organismos internacionales. 109

### *Cuáles son los parámetros pronósticos de COVID-19 grave?*

Insuficiencia respiratoria y sepsis rápidamente progresivas, niveles elevados de citocinas proinflamatorias séricas, reactivos de fase aguda elevados ( *p.ej* Proteína C reactiva), leucopenia-hemoglobina libre de células y marcadores de coagulación intravascular diseminada. 110

### *Cuál es el método más confiable para determinar los casos positivos de COVID-19?*

RT-PCR para generar ADNc a partir de ARN de SARS-CoV-2 extraído de muestras respiratorias, seguido de PCR cuantitativa ( **Figura 1**). 111 Los objetivos genéticos comunes para el SARS-CoV-2 incluyen la envoltura, la nucleocápside, la espiga, la ARN polimerasa dependiente de ARN y los genes ORF1. Se recomienda incluir en el análisis, al menos, 2 genes diana. 112

### *Cuál es la ubicación más adecuada para realizar un hisopo para la detección de SARS-CoV-2 mediante RT-PCR?*

Los hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos (garganta) son las muestras primarias para la prueba RTPCR de SARS-CoV-2. Muestras del tracto respiratorio inferior ( *es decir* esputo, aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar) pueden tener cargas virales más altas y es más probable que den resultados positivos ( **Figura 1**)

Sin embargo, estas ubicaciones conllevan un alto riesgo de aerosolización y, por lo tanto, deben reservarse para pacientes severos con un resultado negativo en una muestra del tracto respiratorio superior y una alta sospecha de infección por SARS-CoV-2 del tracto respiratorio inferior. 113,114

### *¿Es la serología una forma factible de detectar la infección por SARS-CoV-2 a nivel de población?*

La serología es útil para determinar la exposición previa al SARS-CoV-2 dentro de un período de tiempo determinado (se desconoce el período de tiempo después de la infección que permanece positivo) ( **Figura 2**). Detección de

Los anticuerpos específicos del dominio de unión al receptor de la proteína espiga indican la capacidad de neutralización, por lo tanto, informan mejor sobre el desarrollo de la inmunidad protectora. <sup>37,111,115</sup>

### *¿Cuál es la relación entre las manifestaciones clínicas y la seroconversión del SARS-CoV-2?*

La respuesta de anticuerpos ocurre después del inicio de los síntomas, así como de la detección de ARN viral por RT-PCR en muestras del tracto respiratorio, que generalmente alcanza su punto máximo dentro de la primera semana del inicio de los síntomas ( **Figura 2**). Aunque los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 se han detectado tan pronto como la primera semana después del inicio de los síntomas, la seroconversión de IgM, IgA e IgG ocurre comúnmente entre los 2 <sup>Dakota del Norte</sup>

3<sup>ra</sup> semana de inicio de la enfermedad clínica. A partir de entonces, la IgM comienza a disminuir, alcanzando niveles bajos en la semana 5 y casi desaparece en la semana 7, mientras que las IgA e IgG persisten más allá de este período. <sup>37,39,111,116</sup>

### *Cuáles son los principales enfoques para el desarrollo de una prueba de diagnóstico de punto de atención rápida y específica para COVID-19?*

Los enfoques principales incluyen la amplificación de ácido nucleico en muestras respiratorias utilizando dispositivos móviles (RT-PCR o amplificación de ácido nucleico isotérmico) y la detección de antígenos virales o anticuerpos del huésped (fragmentos de proteínas virales) mediante inmunoensayos. <sup>117</sup> Sin embargo, las pruebas individuales necesitan validación en grandes poblaciones antes de su uso y su sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos deben determinarse con precisión. De lo contrario, pueden conducir a COVID-19 por debajo o por encima del diagnóstico, lo que socava los esfuerzos de salud pública para controlar la enfermedad. <sup>118</sup>

### *¿Hay una alta tasa de falsos negativos con pruebas serológicas rápidas para SARS-CoV-2, ¿existe algún método alternativo para determinar casos positivos?*

Una alta tasa de falsos negativos con los ensayos de antígeno en el punto de atención puede deberse al hecho de que la mayoría de los pacientes producen anticuerpos contra el SARS-CoV-2 solo después de la segunda semana después de la infección ( **Figura 2**). <sup>119</sup> Además, la respuesta eficaz de anticuerpos está relacionada con varios determinantes, que comprenden la gravedad de la enfermedad, la edad y el estado nutricional del paciente, los medicamentos administrados y las infecciones concomitantes. <sup>118</sup> La amplificación de ácido nucleico usando RT-PCR dirigida directamente al virus no se ve afectada por las limitaciones mencionadas anteriormente. <sup>120</sup> Sin embargo, Zhang reportó pruebas de RT-PCR en tiempo real falsas negativas para el diagnóstico de SARS-CoV-2 *et al.* en un estudio retrospectivo de 290 pacientes hospitalizados y confirmados con COVID-19 en Wuhan, China. Cuarenta de ellos inicialmente dieron negativo para SARS-CoV-2 y 21/41 dieron positivo en la segunda prueba de RT-PCR en tiempo real y 13/41 pacientes adicionales en la tercera prueba. Casi todos los pacientes (98%) evaluaron

positivo para la quinta y última prueba. <sup>121</sup> Los pacientes con un resultado inicial positivo de SARS-CoV-2 tenían un mayor riesgo de progresar a casos graves. En conjunto, estos hallazgos subrayan cómo el momento de la respuesta inmune influye en las pruebas de RT-PCR para el SARS-CoV-2, y la importancia de combinar los datos de RT-PCR y seroconversión para el diagnóstico de COVID-19.

*¿Cuándo puede un caso sospechoso / confirmado de COVID-19 suspender el aislamiento / cuarentena en el hogar?*

La decisión de suspender el aislamiento / cuarentena en el hogar debe adaptarse a grupos específicos de pacientes en función de factores como la gravedad de los síntomas, la capacidad de los sistemas de atención médica, los recursos de diagnóstico de laboratorio y el estado epidémico local. Los pacientes con COVID-19 sintomático sospechado o confirmado pueden interrumpir el autoaislamiento / cuarentena si se cumplen las siguientes 4 condiciones: a) resolución de la fiebre (sin el uso de medicamentos para reducir la fiebre) durante al menos 3 días; b) mejoría clínica en los síntomas respiratorios ( *p.ej.* tos, falta de aliento) durante al menos 3 días; c) han transcurrido al menos 8 días desde el inicio de los síntomas para casos leves o al menos 14 días para casos graves y pacientes inmunocomprometidos; d) 2 pruebas negativas de RT-PCR de muestras respiratorias tomadas con 24 horas de diferencia. Si la capacidad de prueba es limitada o nula, la estrategia combinada basada en síntomas / pruebas debe reservarse para los casos hospitalizados de COVID-19 y los trabajadores de la salud, mientras que para los casos leves o asintomáticos de COVID-19 (sospechosos o confirmados) la estrategia basada en síntomas ( la combinación a) Y b) Y c)) sin pruebas de laboratorio se considera aceptable para finalizar el período de autoaislamiento. <sup>122</sup>

**Sección 4: Organización de clínicas y laboratorios ambulatorios de alergia durante la pandemia de COVID-19**

*Cuáles son las medidas de emergencia en una clínica de alergias en curso durante la pandemia de COVID-19?*

Las estrategias para la minimización del riesgo deben elaborarse, armonizarse y seguirse como tales en clínicas, centros y prácticas de alergias. <sup>123</sup> En el documento de posición EAACI / ARIA de Pfaar *et al.* <sup>124</sup> Los expertos en el campo han desarrollado recomendaciones prácticas para optimizar la atención de los pacientes alérgicos y garantizar la seguridad de todos los profesionales de la salud ( **Figura 3**). Se debe seguir estrictamente la orientación general de las autoridades sanitarias nacionales ( *es decir*, Organización Mundial de la Salud, OMS; Centro Europeo para la Prevención de Enfermedades). Las consultas en persona deben minimizarse al nivel más bajo necesario y evaluarse mediante telemedicina siempre que sea posible ( **Figura 4**). <sup>125</sup> Se debe prestar especial atención a los datos.

protección en cumplimiento de las leyes nacionales de seguridad de datos y protección. Las medidas diagnósticas y terapéuticas no demorables deben seguir estrictamente las medidas preventivas razonables. Varias consideraciones específicas con respecto a las medidas de diagnóstico y terapéuticas son importantes en diferentes enfermedades alérgicas ( **Figura 5**). Además, los aspectos sociopsicológicos juegan un papel fundamental en la atención de pacientes alérgicos durante la pandemia actual y deben ser especialmente reconocidos y seguidos. El estrés causado por el aislamiento y la estigmatización debido a síntomas alérgicos puede amplificar el desarrollo de síntomas alérgicos. <sup>126</sup>

## *Es útil el triaje telefónico específico previo a la visita para identificar pacientes posiblemente infectados con SARS-CoV-2?*

Las consultas con médicos virtuales se han considerado como una alternativa a los encuentros clínicos in situ y están aumentando durante la pandemia de COVID-19. <sup>124</sup> Inicialmente, la comunicación telefónica previa a la visita es útil para detectar pacientes con posible infección por SARS-CoV-2. <sup>127</sup> La historia epidemiológica debe investigarse para determinar si los pacientes tienen fiebre o síntomas respiratorios. Además, la evaluación previa específica mejora la eficiencia de la visita del paciente, reduciendo así la duración de la estancia en el hospital. Para reducir las reuniones cara a cara, los médicos pueden capacitar a algunos pacientes para que se autotraten en casa basándose en el diagnóstico obtenido a través de una consulta telefónica ( **Figura 4**).

## *Se debe hacer una prueba de SARS-CoV-2 a todos los pacientes alérgicos antes de venir a la clínica?*

Se necesita un protocolo de detección estricto para identificar pacientes infectados con SARS-CoV-2 ( **Figura 4**). Idealmente, solo pacientes negativos de SARS-CoV-2 (diagnosticados mediante RT-PCR y / o prueba rápida) deben ir a la clínica. En lugares donde las pruebas sistemáticas no están disponibles, al menos, la temperatura normal y el historial epidemiológico negativo deben ser obligatorios para proceder a los departamentos ambulatorios. Los pacientes con una temperatura corporal superior a 37.3°C deben someterse a exámenes de detección adicionales, que incluyen análisis de sangre de rutina, tomografía computarizada de tórax e incluso muestras de garganta para la prueba de RT-PCR SARS-CoV-2. <sup>128</sup>

## *Qué se debe considerar al realizar procedimientos de diagnóstico durante la pandemia de COVID-19?*

Se debe considerar la indicación y la urgencia de las pruebas para el diagnóstico. Las contraindicaciones para la piel, la provocación y las pruebas de función pulmonar se pueden explicar de antemano al paciente, lo que ayuda a

Evite consultas innecesarias en persona. <sup>124</sup> Se debe evitar cualquier prueba que genere partículas de aerosol porque se considera de alto riesgo ( **Figura 4**).

### *¿Qué tipo de procedimientos deben realizarse en los laboratorios de nivel de bioseguridad (BSL) -2 y -3 durante la pandemia de COVID-19?*

Se debe usar equipo de protección personal (PPE) al recolectar muestras biológicas. Muestras biológicas recolectadas en el sitio de pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19 ( *p.ej* ensayos de anticuerpos, aislamiento de ARN, citometría de flujo) deben procesarse siguiendo las prácticas BSL-2. Durante y después de la pandemia de COVID-19, el uso de las instalaciones BSL-2 es obligatorio para todas las muestras de pacientes recién llegadas para evitar la propagación de la enfermedad. Los procedimientos de investigación que implican aislamiento o cultivo de SARS-CoV-2 deben realizarse en una instalación BSL-3. <sup>124,129</sup>

## **Sección 5: COVID-19 y enfermedad alérgica**

### *¿Los pacientes con enfermedades alérgicas tienen un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave?*

Los pacientes con enfermedades alérgicas comunes no desarrollan síntomas distintos o resultados graves. Los niños alérgicos muestran un curso leve similar al de los niños no alérgicos. <sup>5)</sup> En un estudio reciente de 182 niños hospitalizados, 43 de ellos fueron reportados con alergias. La rinitis alérgica fue la enfermedad alérgica más prevalente (83,7%), seguida de alergia a medicamentos, dermatitis atópica, alergia alimentaria y asma. En este estudio, los niños alérgicos mostraron un aumento reducido de los reactivos de fase aguda, calcitonina, dímero D y niveles de aspartato aminotransferasa en comparación con todos los pacientes. No hubo muertes en niños alérgicos en ese estudio. <sup>130</sup>

### **5.1 Rinoconjuntivitis alérgica**

#### *¿Cuál es la estrategia para distinguir entre la fiebre del heno / alergia al polen y la infección por COVID-19?*

La historia clínica es muy útil para identificar los síntomas relacionados con la estacionalidad y la exposición que impulsan el diagnóstico de rinitis alérgica inducida por polen. Una prueba de atopia ( *en vivo o in vitro*) Refuerza el diagnóstico. Sin embargo, COVID-19 puede superponerse a los síntomas de rinitis alérgica. <sup>124</sup> Los síntomas como fiebre, fatiga y pérdida repentina del olfato sugieren COVID-19 y deben ser monitoreados de cerca.

#### *¿Cuál es la máscara recomendada para prevenir los síntomas de rinitis alérgica durante la pandemia de COVID-19?*

Las máscaras faciales N95 han demostrado ser útiles para reducir la exposición a alérgenos al bloquear el acceso al polen en la nariz y la boca. Por otro lado, las máscaras quirúrgicas no protegen contra la inhalación de pequeños contaminantes en el aire y no están diseñadas para sellar herméticamente contra la cara del usuario, por lo tanto, el aire contaminado puede pasar a través de los espacios. <sup>131</sup>

***¿La rinitis alérgica afecta la susceptibilidad de la infección por SARS-CoV-2?***

No hay datos concluyentes sobre el impacto de la rinitis alérgica en la susceptibilidad a COVID-19 <sup>132</sup> Un estudio reciente con 24 pacientes con rinitis alérgica demostró una reducción de la expresión de ACE2 en muestras de cepillos nasales después de un desafío con alérgenos. <sup>55</sup> Además, este estudio informó una menor expresión de ACE2 en el epitelio de pacientes asmáticos. Por otro lado, TMPRSS2 está altamente regulado por la inflamación tipo 2 a través de la acción de IL-13. <sup>59</sup> Por lo tanto, se necesitan más estudios para determinar si los pacientes con rinitis alérgica tienen un riesgo alterado de infección por SARS-CoV-2 en comparación con las personas no alérgicas.

***Los pacientes con rinitis alérgica tienen mayor riesgo de presentar COVID-19 grave?***

que limitado, la evidencia disponible sugiere que, en comparación con las personas no alérgicas, los pacientes con rinitis alérgica no tienen mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave. En una cohorte china de 140 COVID hospitalizados - 19 pacientes adultos, rinitis alérgica y asma no fueron factores de riesgo para el SARS - CoV - 2 infección. <sup>25</sup> Un hallazgo similar también se informó en niños. En un estudio reciente que aborda las características clínicas de 182 niños con COVID - 19, 43 de ellos tenían una condición alérgica, que era principalmente rinitis alérgica (83.7%). En este estudio, los niños alérgicos exhibieron una progresión de la enfermedad comparable a la de los niños no alérgicos. <sup>130</sup> Se necesitan urgentemente ensayos prospectivos.

***¿Cuáles son las recomendaciones para pacientes que padecen conjuntivitis severa y queratoconjuntivitis durante la pandemia de COVID-19?***

Los pacientes deben continuar el tratamiento inicial según lo establecido por su médico y las pautas actuales. Según un panel de expertos, los corticosteroides en dosis bajas o las gotas antialérgicas siguen siendo la primera línea de tratamiento para la conjuntivitis alérgica durante la pandemia actual. Aunque no hay evidencia sobre el posible efecto del SARS-CoV-2 en pacientes que usan fármacos inmunomoduladores oculares, en pacientes con queratoconjuntivitis vernal y queratoconjuntivitis alérgica, el uso de local  
El tratamiento inmunomodulador se considera seguro en pacientes no infectados y debe ser monitoreado

de cerca en aquellos con infección activa. El uso de inmunosupresores sistémicos para casos graves de COVID-19 debe considerarse de forma individual <sup>133</sup>

### ***¿Cuáles son las recomendaciones para pacientes que sufren de rinitis alérgica durante la pandemia de COVID19?***

No hay evidencia científica de que los tratamientos para la rinitis alérgica aumenten la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 o la gravedad de COVID-19. Por lo tanto, las medidas para evitar los alérgenos, las duchas salinas nasales y las terapias de control de antecedentes recomendadas por las pautas actuales para la rinitis alérgica, como los corticosteroides nasales o los bloqueadores H1 de segunda generación, deben continuarse según lo prescrito, tanto en pacientes no infectados como diagnosticados con COVID-19. <sup>124,132</sup> Dichos tratamientos pueden ayudar a reducir la propagación de una eventual infección por SARS-CoV-2 al enfocar las características clínicas características de la rinitis alérgica, como estornudos y rinorrea, y pueden prevenir visitas innecesarias a médicos y departamentos de emergencias. Se aplican recomendaciones específicas a pacientes con rinitis alérgica tratados con AIT o productos biológicos. Estas terapias deben suspenderse en pacientes diagnosticados con COVID-19 o casos sospechosos de infección por SARS-CoV-2 hasta que se establezca la resolución de la enfermedad ( *p.ej* mediante una prueba negativa de SARS-CoV-2 en relación con la recuperación clínica) ( **Figura 5**). <sup>124,134</sup>

### **2 Rinosinusitis crónica y otras enfermedades del tracto respiratorio superior**

#### ***Hay alguna diferencia en el mecanismo que impulsa la anosmia en rinosinusitis crónica e infección por SARSCoV-2?***

La pérdida del olfato en la rinosinusitis crónica es causada por la inflamación tipo 2 del epitelio olfativo. <sup>135</sup> En COVID-19, el mecanismo exacto de la posible neuropatía olfativa aún no está claro. <sup>136</sup>

En embargo, un estudio encontró que las células sustentaculares del epitelio olfativo expresan ACE2 y TMPRSS2, que permiten la entrada de SARS-CoV-2 y posteriormente pueden alterar el sentido del olfato. <sup>137</sup>

#### ***Se recomienda el tratamiento con corticosteroides intranasales para pacientes con COVID-19 que presentan pérdida del olfato?***

Un porcentaje considerable de pacientes con COVID-19 experimentan pérdida del olfato como un signo temprano de la enfermedad. <sup>109</sup> En muchos pacientes, el olor se recupera en 1-2 semanas y no hay indicios de que el tratamiento con corticosteroides intranasales tenga un impacto positivo en la recuperación. <sup>138</sup> Por otro lado, no hay evidencia que sugiera que este tratamiento tenga un impacto negativo en la sintomatología y / o

desarrollo de COVID-19. En consecuencia, se recomienda continuar el tratamiento regular con corticosteroides intranasales para la rinosinusitis crónica ( **Figura 5**). <sup>124,132</sup>

### *¿Cuáles son las recomendaciones para realizar una cirugía de endoscopia nasal en pacientes con COVID-19?*

Los procedimientos de diagnóstico que implican la manipulación de la vía aérea superior, como la endoscopia nasal, deben considerarse de alto riesgo de transmisión viral. Antes del examen clínico, se recomienda interrogar a todos los pacientes sobre el contacto con pacientes confirmados con COVID-19, fiebre, síntomas respiratorios y pérdida repentina reciente de olfato y / o sabor. Durante la endoscopia nasal, la distancia entre el endoscopista y el paciente puede maximizarse usando una torre con cámara, pantalla y fuente de luz, en lugar de usar un ocular. Además, las manipulaciones deben limitarse si es posible, ( *es decir* inspección nasal vs desbridamiento con succión y / o pinzas). El uso de aerosoles anestésicos locales puede ser reemplazado por alternativas tales como prendas empapadas porque la anestesia atomizada puede aerosolizar el virus. <sup>139</sup> Dado que el estado COVID19 de los pacientes que consultan en la clínica de tecnología ambulatoria a menudo se desconoce y el riesgo de transmisión a través de procedimientos clínicos es alto, es obligatorio usar EPP adecuado. <sup>124,140</sup> Para todos los casos quirúrgicos, se recomienda la detección preoperatoria del estado de COVID-19 del paciente para adaptar el EPP en consecuencia. En caso de una emergencia en la que la detección de COVID-19 implicaría un retraso de tiempo aceptable, el paciente debe considerarse positivo para COVID-19 y utilizar EPP ( **Figura 3**). <sup>139</sup>

### *Se recomienda el tratamiento con corticosteroides antes de la cirugía para la rinosinusitis crónica con pólipos nasales durante la pandemia?*

El uso de corticosteroides intranasales no parece tener un impacto negativo en los síntomas y / o el desarrollo de COVID-19. <sup>132</sup> Por lo tanto, el tratamiento con corticosteroides intranasales debe continuarse perioperatoriamente si es posible. El uso de corticosteroides, ya sea durante una exacerbación o perioperatoriamente, se debe considerar cuidadosamente 'por paciente'. Una guía reciente de la OMS desaconseja el uso de corticosteroides sistémicos si se sospecha de COVID-19 debido a la preocupación de que estos agentes puedan afectar las respuestas inmunitarias antivirales innatas. <sup>141</sup>

### *¿Cuáles son las recomendaciones de tratamiento para los niños con COVID-19 con otitis media crónica con derrame?*

Artículo aceptado

La otitis media crónica con derrame es una enfermedad infantil común, generalmente con ausencia de signos o síntomas de infección aguda del oído. Por lo tanto, es preferible tratar COVID-19 primero y retrasar la cirugía electiva. La indicación y elección de la cirugía ( *p.ej*, tubos de timpanostomía y / o adenoidectomía) deben cumplir con las pautas profesionales de práctica clínica. <sup>142,143</sup>

### 5.3 Asma

#### *¿Cómo se puede diferenciar una exacerbación del asma de una infección por SARS-CoV-2?*

Una exacerbación del asma es difícil de diferenciar del SDRA-COVID-19 o la neumonía por parte del paciente, especialmente si se desencadena por el rinovirus u otros virus respiratorios comunes, porque ambas afecciones tienen tos seca y disnea. La British Thoracic Society aconseja a los pacientes con asma que experimentan fiebre, fatiga y pérdida de sabor u olfato que alerten a su médico ya que estos son indicativos de COVID-19. <sup>144</sup> El médico puede hacer la distinción en función de la presencia de sibilancias, que generalmente está ausente (pero no siempre) en la neumonía por COVID-19, así como en la tomografía de tórax de alta resolución y las pruebas de diagnóstico viral. <sup>124</sup>

#### *¿Los pacientes con asma COVID-19 tienen un riesgo más alto de COVID-19 grave que la población general?*

Los pacientes con asma controlada no tienen mayor riesgo de infección grave que la población general. <sup>53,54</sup> Se demostró que la expresión de ACE2 disminuye en pacientes con asma alérgica <sup>55</sup> y en aquellos que reciben corticosteroides inhalados. <sup>145</sup> Por otro lado, la expresión de ACE2 en pacientes asmáticos aumentó en los afroamericanos, en los hombres y se asoció con diabetes, <sup>55</sup> y la inflamación tipo 2 en niños se asocia con una mayor expresión de TMPRSS2. <sup>59</sup> Sin embargo, está claro que el asma no controlada es un factor de riesgo de COVID-19 grave, por lo que todos los esfuerzos deben centrarse en tratar el asma mediante el uso regular de medicamentos de control, incluidos los corticosteroides inhalados y los productos biológicos. <sup>53,146,147</sup>

#### *¿Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con corticosteroides inhalados tienen mayor riesgo de infección o COVID-19 más grave?*

No hay evidencia disponible de que los pacientes con corticosteroides inhalados tengan un mayor riesgo de infección por COVID-19 o de síntomas más graves que la población general. Las sociedades científicas internacionales recomiendan encarecidamente que los pacientes continúen con sus medicamentos de control de rutina, incluidos los corticosteroides inhalados durante la pandemia ( **Figura 5**). <sup>132,148</sup>

## ***Los corticosteroides inhiben la liberación de citocinas inducidas por rinovirus y RSV in vitro. ¿Los corticosteroides inhalados tienen un efecto protector contra el SARS-CoV-2?***

La evidencia reciente indica que el tratamiento con corticosteroides inhalados reduce la expresión de los receptores de membrana viral utilizados para infectar las vías respiratorias humanas de una manera dependiente de la dosis. <sup>145</sup> Por otro lado, la supresión inmune ejercida por los corticosteroides puede afectar las respuestas antivirales. <sup>141</sup>

Sin embargo, no hay estudios clínicos que investiguen el efecto del corticosteroide inhalado en las tasas de infección por SARS-CoV2.

## ***¿Debidas las restricciones actuales, ¿se deben realizar espirometrías y otras pruebas de función pulmonar para el diagnóstico inicial de asma?***

La espirometría es esencial para el diagnóstico de nuevos casos de asma según lo establecido por las pautas de la Iniciativa Global para el Asma. Por lo tanto, debe realizarse, pero en condiciones especiales (cámara de presión negativa, etc.) y solo en áreas con baja incidencia de infección por SARS-CoV-2. Los proveedores de atención médica que realizan pruebas de función pulmonar deben usar el EPP máximo (partículas de máscara facial 2 o 3, mascarillas, gafas o caretas desechables que cubren el frente y los lados de la cara, guantes limpios y ropa de aislamiento limpias) y el espirómetro los dispositivos deben desinfectarse adecuadamente entre pacientes ( **Figura 3**). <sup>149</sup> Una alternativa, menos precisa, es monitorear la variabilidad del flujo espiratorio máximo durante la mañana y la tarde durante una semana. <sup>150,151</sup>

## ***Se deben realizar espirometrías de rutina y control de la función pulmonar en pacientes asmáticos durante la pandemia de COVID-19?***

Las pautas de la Iniciativa Global para el Asma establecen que se debe evitar la espirometría de rutina, especialmente en áreas de alto riesgo de transmisión de COVID-19. Si se necesita realizar una espirometría, se debe usar el EPP máximo ( **Figuras 3 y 4**). <sup>148</sup> El tratamiento de pacientes asmáticos se puede monitorear utilizando dispositivos personales que miden el volumen espiratorio forzado y el flujo espiratorio máximo. Muchos de estos dispositivos están equipados con funciones de transmisión remota y, por lo tanto, son ideales para el manejo de la telemedicina de los pacientes. <sup>152</sup>

## ***¿Deben tratarse las exacerbaciones del asma con corticosteroides orales durante la pandemia de COVID-19?***

No hay evidencia que sugiera que el enfoque actual para tratar a pacientes asmáticos durante una exacerbación debería cambiar durante la pandemia de COVID-19. Además, no hay pruebas de que un curso corto de corticosteroides sistémicos afecte la evolución de COVID-19. Por lo tanto, los corticosteroides orales deben administrarse como de costumbre para el tratamiento de una **exacerbación del asma ( Figura 5)**.<sup>144,148</sup> En los pocos casos en que los pacientes son tratados con corticosteroides orales a largo plazo, además de sus dosis altas de corticosteroides inhalados, esto debe continuarse en la dosis más baja posible para prevenir exacerbaciones.<sup>148</sup> La causa de la exacerbación del asma debe estudiarse a fondo para descartar posibles exacerbaciones debido a infecciones virales.<sup>89</sup>

## *Cuál es la forma más segura de administrar un medicamento que crea partículas en el aire durante la pandemia de COVID-19?*

El tratamiento preferido es un inhalador presurizado de dosis medida con un espaciador. Cada paciente debe tener un espaciador individual, y esto no debe compartirse en casa. Se debe evitar el uso de nebulizadores cuando sea posible porque aumentan el riesgo de diseminar partículas virales, lo que podría afectar a otros pacientes y al personal de atención médica.<sup>148</sup>

## *Cuál es la forma correcta de manejar el tratamiento anti-IgE durante la pandemia de COVID-19?*

El tratamiento anti-IgE con omalizumab (u otros productos biológicos indicados para el asma) debe continuarse en pacientes no infectados. Se prefieren los dispositivos de autoadministración en el hogar, siempre que esta opción esté disponible, para minimizar el contacto cara a cara en la clínica. En pacientes infectados, omalizumab administrado debe retrasarse hasta que se complete la recuperación clínica y se logre la eliminación viral ( **Figura 5**).<sup>50,153</sup>

## *El CSS en pacientes con COVID-19 se caracteriza por niveles elevados de IL-6. Dado que un endotipo IL-6 / Th17 está asociado con asma grave en pacientes obesos, ¿son los pacientes asmáticos obesos más propensos a desarrollar COVID-19 grave?*

La obesidad, como parte del síndrome metabólico, aumenta el riesgo de COVID-19 grave. Esto se debe a la inflamación sistémica de bajo grado preexistente y al aumento de la expresión de los receptores de entrada de SARS-CoV-2 (ACE2, TMPRSS2 y CD147).<sup>154,155</sup> Los pacientes obesos tienden a tener un peor control del asma, mayores hospitalizaciones y una respuesta subóptima a la terapia controladora estándar. Por lo tanto, tanto el asma difícil de controlar como el síndrome metabólico subyacente son factores de riesgo para COVID-19 grave.

El endotipo IL-6 / TH17 encontrado en el asma obeso de aparición tardía podría ser un factor de riesgo adicional. <sup>156,157</sup>

#### 5.4 Dermatitis atópica y otras lesiones cutáneas.

##### *¿Cuáles son las manifestaciones dermatológicas de COVID-19?*

Las manifestaciones dermatológicas de COVID-19 varían desde una erupción eritematosa macular inespecífica, lesiones urticariales, vesículas similares a la varicela y lesiones acroisquémicas. <sup>158,159</sup> Pueden ser el resultado de una inflamación local debida a complejos inmunes circulantes de manifestaciones sistémicas que conducen a vasculitis y trombosis. <sup>160</sup> Estos pacientes también tienen un mayor riesgo de lesiones de hipersensibilidad a medicamentos ( **Figura 6**). <sup>161</sup>

##### *¿Los pacientes con trastornos de la barrera epitelial tienen un mayor riesgo de complicaciones cutáneas?*

No hay evidencia de que los pacientes con defectos de barrera como el eccema atópico tengan un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 o complicaciones de la piel durante COVID-19. Sin embargo, los pacientes con dermatitis atópica a menudo toman inmunosupresores sistémicos y deben controlarse de cerca. El régimen de tratamiento tópico óptimo también debe fomentarse en todos los pacientes. <sup>162</sup>

##### *El lavado frecuente de manos para la prevención de COVID-19 aumenta el riesgo de dermatitis atópica?*

Los procedimientos de higiene de manos son fundamentales para prevenir la autoinfección y la propagación del virus. Sin embargo, el contacto extenso con el agua mejora la piel seca, perturba la microbiota comensal y conduce a la interrupción de la barrera en individuos sanos. Además, **exacerba enfermedades con un defecto de barrera intrínseca como la dermatitis atópica.** <sup>163,164</sup> **Por lo tanto, el cuidado efectivo de la piel después de la higiene de las manos es esencial para evitar la interrupción de la barrera y los eventos de sensibilización.** Aquí, se recomiendan emolientes que contengan ácido hialurónico, vitamina E, ceramida o urea. <sup>165</sup>

##### *¿El tratamiento con dupilumab aumenta la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2?*

Dupilumab está aprobado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave. Los primeros datos de Italia sobre no infectados tratados con dupilumab en áreas de alta epidemia, y la evidencia actual de los ensayos de dupilumab, no sugieren ningún efecto negativo de dupilumab con respecto a las infecciones virales <sup>166</sup> con informes sobre un número reducido de superinfecciones por herpes simple y menos sobreinfecciones bacterianas. <sup>167-169</sup>

Artículo aceptado

***¿Se debe suspender o modificar el tratamiento con dupilumab para pacientes con dermatitis atópica durante la pandemia de COVID-19?***

La declaración actual de EAACI sobre el uso de productos biológicos en el contexto de COVID-19 aconseja no cambiar la terapia en individuos no infectados y retener / retrasar la aplicación de productos biológicos durante un mínimo de dos semanas o la resolución de la enfermedad en caso de Infección por SARS-CoV-2 ( **Figura 5**). <sup>50</sup>

Esto se basa en la opinión de expertos a la luz de los datos faltantes y puede adaptarse si hay más información disponible.

***Deben estudiarse los pacientes que presentan acro-vasculitis por defectos de coagulación y ser considerados para terapia preventiva incluso si son asintomáticos?***

Se han identificado lesiones acroisquémicas en dedos y dedos en un subgrupo de pacientes con COVID-19. <sup>25,170</sup> Los datos disponibles son escasos y no está claro si se debe iniciar la anticoagulación preventiva o activa. Sin embargo, las lesiones acroisquémicas podrían ser anteriores a otros síntomas de SARS-CoV-2 en niños y adultos jóvenes.

**5 Hipersensibilidad a fármacos**

***Cómo diferenciar las lesiones cutáneas causadas por COVID-19 de aquellas secundarias a la hipersensibilidad a medicamentos durante el tratamiento de la enfermedad?***

Las lesiones cutáneas inducidas por COVID-19 pueden estar relacionadas con eventos trombovasculares ( *es decir* petequias, acroisquemia, angrena seca) o infecciones virales típicas ( *es decir* erupción eritematosa, urticaria, exantema maculopapular). <sup>161</sup> La hipersensibilidad a fármacos debe considerarse como un diagnóstico diferencial, principalmente en el segundo grupo, siendo una distinción difícil durante la fase aguda. El diagnóstico se basa principalmente en observaciones clínicas. En ese sentido, una cronología precisa de la reacción y el cronograma de exposición a la droga es muy informativa. <sup>63</sup> Los hallazgos de laboratorio e histopatológicos también pueden ayudar.

***De los medicamentos que se evalúan para el tratamiento con COVID-19, ¿cuáles son más inmunogénicos o están asociados con reacciones de hipersensibilidad?***

Los fármacos inmunomoduladores (incluida la azitromicina), la hidroxicloroquina / cloroquina y los IFN son los que participan con mayor frecuencia en las reacciones de hipersensibilidad. La mayoría de las reacciones no son inmediatas y se requieren más estudios para clarificar si esta mayor frecuencia es causada por la inmunogenicidad del fármaco o simplemente deriva de un mayor consumo en comparación con otros tratamientos. <sup>161</sup>

### *¿Deben realizarse pruebas de provocación de drogas durante el COVID-19 durante la pandemia?*

No se recomiendan las pruebas de provocación de drogas porque pueden ocurrir reacciones durante las pruebas, incluida la generación y propagación de aerosoles que contienen virus. Sin embargo, pueden considerarse después de una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio en casos de necesidad urgente, como quimioterapia en pacientes con cáncer, medicamentos perioperatorios y medios de contraste radiológico en sujetos que necesitan procedimientos urgentes y antibióticos si no hay un medicamento alternativo efectivo disponible. <sup>124</sup>

### *5.6 Manejo de la inmunoterapia con alérgenos (AIT) durante la pandemia de COVID-19*

#### *¿Debería interrumpirse la AIT en pacientes con rinitis alérgica y / o asma para reducir las visitas a los centros de salud durante la pandemia de COVID-19?*

La mayoría de los productos de AIT autorizados para su uso en Europa indican que AIT debe discontinuarse en caso de infección; El mismo principio se aplicará a la pandemia de COVID-19. Los pacientes con AIT subcutánea o sublingual, a quienes se les diagnostica COVID-19, aquellos sospechosos de infección por SARS-CoV-2 o pacientes sintomáticos con un contacto positivo con individuos con SARS-CoV-2, se debe interrumpir la AIT hasta que el paciente se haya recuperado. En pacientes no infectados o que se han recuperado de la infección, la AIT podría continuar ( **Tabla 3**). Estas recomendaciones son condicionales y podrían cambiar a medida que evolucionan los datos clínicos. <sup>124,134</sup>

#### *¿Debe detenerse el veneno AIT durante la pandemia de COVID-19?*

AIT debe continuar en pacientes no infectados o aquellos recuperados de COVID-19 ( **Figura 5**). Esto es especialmente importante en pacientes con afecciones potencialmente mortales como la alergia al veneno. Es posible extender los intervalos entre las vacunas durante la AIT subcutánea, como se hace para los alérgenos inhalantes, para minimizar las visitas a la clínica de alergias. Si el AIT de veneno se detuvo debido a la infección por SARS-CoV-2, no está claro cuándo debe reiniciarse porque los datos de pacientes convalecientes son escasos. <sup>134</sup>

#### *¿Cuál es la forma correcta de administrar la inmunoterapia oral para la alergia alimentaria durante la pandemia de COVID-19?*

En pacientes diagnosticados con COVID-19 o casos con sospecha de infección por SARS-CoV-2, la dosificación de inmunoterapia oral debe continuar como se indica en el plan de dosificación y en coordinación con el médico tratante. La inmunoterapia oral puede continuarse en pacientes no infectados y aquellos que se han recuperado de COVID-19 ( **Figura 5**). En áreas con un alto nivel de transmisión comunitaria de SARS-CoV-2, las visitas a la clínica de alergias para la dosificación de inmunoterapia oral deben posponerse. <sup>124,134</sup>

## Sección 6: Tratamiento de COVID-19

### *¿Es más importante tratar la infección viral o el CSS en pacientes con COVID-19?*

El tratamiento con COVID-19 implica 3 enfoques principales: 1) antiviral; 2) antiinflamatorio e inmunológico sistémico; 3) tratamiento sintomático y de apoyo. La carga viral del paciente detectada al inicio de COVID-19 está asociada con la mortalidad. En consecuencia, se espera que los tratamientos antivirales específicos de SARS-CoV-2, una vez autorizados, sean centrales para el tratamiento con COVID-19. Los tratamientos antiinflamatorios sistémicos son esenciales en los casos graves de COVID-19 con CSS, ya que este último es un factor de riesgo decisivo para mortalidad, falla multiorgánica, SDRA y coagulación intravascular diseminada. Por estas razones, los tratamientos con COVID-19 deben inducir una eliminación viral rápida al tiempo que excluyen los síndromes inflamatorios sistémicos. <sup>60 60</sup>

### *En pacientes con COVID-19 leves tratados en el hogar, ¿cuáles son los síntomas de alarma para buscar asistencia hospitalaria?*

Estos pacientes generalmente reciben tratamiento sintomático. Deben estar atentos a los síntomas que sugieren hipoxia o neumonía, como dificultad para respirar, respiración profunda y superficial, dolores en el pecho o taquicardia persistente. Se debe prestar especial atención a aquellos con factores de riesgo para la progresión de la enfermedad, como pacientes mayores de 65 años, comorbilidades cardíacas o pulmonares e inmunosupresión. <sup>171,172</sup>

### *¿Cuál de los pacientes con COVID-19 se beneficiaría del tratamiento anticoagulante?*

La OMS ha recomendado la heparina profiláctica de bajo peso molecular, o heparina, en pacientes con COVID-19 grave o grave. <sup>141</sup> Sin embargo, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia recomendó que todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, no solo aquellos en la UCI, reciban heparina profiláctica de bajo peso molecular en ausencia de contraindicaciones. <sup>173</sup>

### *El tratamiento con corticosteroides sistémicos en las fases iniciales de COVID-19 previene la inmunopatología observada en casos severos?*

Durante el brote de SARS en 2003, los corticosteroides no cambiaron el curso de la infección viral y retrasaron la eliminación viral. <sup>174</sup> Por otro lado, un estudio retrospectivo en pacientes con SARS en Hong Kong sugirió una mejor tasa de supervivencia en pacientes tratados con prednisona por neumonía leve o metilprednisona en casos más graves. <sup>175</sup> Recientemente, expertos chinos declararon que, en COVID-19

pacientes, los corticosteroides sistémicos deben considerarse en indicaciones individuales en una dosis baja a moderada y por no más de una semana. <sup>176</sup> Los Institutos Nacionales de Salud en sus Pautas de tratamiento COVID-19 desaconsejan el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes no críticos. <sup>177</sup>

*¿Existe evidencia suficiente para respaldar que los tratamientos actuales con COVID-19 son mejores que el placebo en términos de severidad y consecuencias de los síntomas?*

Hay más de 170 ensayos clínicos sobre el tratamiento con COVID-19 registrados ahora en las bases de datos internacionales y muy pocos se han completado. Los tratamientos farmacológicos promovidos actualmente se basan, como máximo, en datos anecdóticos recopilados en un pequeño número de pacientes con COVID-19. Estos estudios no satisfacían los criterios de medicina basados en la evidencia, pero captaron la atención general a través de los medios de comunicación, por ejemplo, hidroxiclороquina (ver más abajo).

*Tocilizumab se ha utilizado en pacientes de UCI con COVID-19 grave, ¿cuál es la razón?*

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado específico para IL-6R, y está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Una respuesta positiva a tocilizumab apunta hacia una respuesta inmune innata desequilibrada en COVID-19 grave. Luo *et al* informó que de los 15 pacientes tratados con tocilizumab, 7 de ellos en estado crítico, 11 de los pacientes se recuperaron en una semana. La resolución rápida de los síntomas y los resultados alentadores también se han informado en ensayos no controlados o retrospectivos. <sup>179-190</sup>

*¿Qué lecciones aprendidas de los anteriores virus SARS-CoV y MERS-CoV han demostrado ser útiles para identificar objetivos terapéuticos para COVID-19?*

Estos beta-coronavirus zoonóticos comparten similitudes estructurales y genómicas que son útiles para comprender COVID-19. SARS-CoV y MERS-CoV tienen una tasa de transmisión más baja, un tiempo de incubación más corto y tasas de mortalidad más altas que el SARS-CoV-2. En todos ellos, la proteína espiga desempeña un papel clave en la infección a través de la unión de ACE2, por lo tanto, es un objetivo terapéutico claro. Los posibles tratamientos ya utilizados para SARS-CoV y MERS-CoV incluyen remdesivir, cloroquina, tocilizumab y CP, entre otros. Sin embargo, ninguno de ellos ha sido probado en ensayos clínicos robustos (ver más abajo la sección 8). Las lecciones sobre vigilancia epidemiológica y medidas de aislamiento también han resultado útiles. <sup>191</sup>

*¿Cuál es el impacto del uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con COVID-19 sintomáticos?*

Colmillo *et al.* <sup>192</sup> sugirió que existe una sobreexpresión de ACE2 después del tratamiento con inhibidores de ACE, tiazolidinedionas e ibuprofeno. Hubo preocupaciones relacionadas con el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con COVID-19. La Agencia Europea de Medicamentos aclaró que ninguna evidencia científica estableció un vínculo entre el ibuprofeno u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y el riesgo de empeorar COVID-19. <sup>193</sup>

#### Sección 7: Ensayos clínicos y descubrimiento de fármacos en COVID-19

##### ***Cuáles son las principales recomendaciones para organizar ensayos clínicos durante la pandemia de COVID-19?***

Las adaptaciones para los ensayos clínicos durante la pandemia deben incluir a todas las partes interesadas, como pacientes, organizaciones de investigación clínica, unidades de ensayos clínicos, comités éticos, autoridades reguladoras y patrocinadores. Los cambios importantes deben ser aprobados por el comité ético responsable y cubiertos por el formulario de consentimiento informado. Los riesgos adicionales para los participantes deben abordarse en la sección de evaluación de riesgos del protocolo, junto con las medidas de reducción de riesgos ( **Figura 3**). <sup>124</sup> Los pacientes que continúan participando en el estudio deben posponer las visitas al sitio o, siempre que sea posible, ser reemplazados por una evaluación remota de datos a través de telemedicina bajo estricta observación de las regulaciones de protección de datos. Si es necesario, la duración de la estancia en la clínica debe ser limitada y organizar viajes para incluir alternativas al transporte público local. El inicio de nuevos ensayos clínicos debe ser evaluado críticamente. El Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas ha aclarado que en caso de emergencias de salud pública como COVID-19, la información relevante para la salud pública debe difundirse porque esto no impediría su posterior publicación en una revista científica. <sup>134</sup>

##### ***Cuáles son las principales recomendaciones para el diseño de ensayos clínicos durante la pandemia de COVID-19?***

Cientos de ensayos clínicos registrados con respecto a posibles terapias para COVID-19 están actualmente abiertos en los registros internacionales. Los diseños y resultados del estudio a menudo son divergentes y se basan en la experiencia de un solo centro o en el uso comparativo de los tratamientos candidatos. Para mejorar la calidad de la evidencia y el análisis secundario, la comunidad científica debe liderar ensayos clínicos multicéntricos, multibrazos y altamente potenciados y fomentar el intercambio global de conocimientos sobre el COVID-19. Este enfoque permitiría la generación de datos de alta calidad sobre la eficacia y la seguridad de las posibles terapias para COVID-19. <sup>194</sup>

##### ***Cuáles son los principales medicamentos bajo investigación que bloquean la entrada de células SARS-CoV-2?***

Existen medicamentos que interfieren con ACE2 y TMPRSS2, que son moléculas utilizadas por el virus para ingresar a la célula. <sup>9,195</sup> Por ejemplo, el mesilato de camostato es un inhibidor de serina proteasa clínicamente probado con afinidad por TMPRSS2. Ha mostrado actividad contra el SARS-CoV-2 en células de Calu-3 de pulmón humano. <sup>9</sup>

Se están investigando varias drogas que se dirigen a la internalización del virus, incluyendo cloroquina fosfato e hidroxicloroquina, que han demostrado una eficacia limitada en humanos y han generado preocupaciones debido a los efectos secundarios (ver más abajo). <sup>196</sup> Una combinación de cefarantina (un alcaloide antiinflamatorio), selamectina (una avermectina utilizada como fármaco antihelmíntico y parasitocida en medicina veterinaria) y clorhidrato de mefloquina (utilizado para la profilaxis y el tratamiento de la malaria), <sup>197</sup> y meplazumab <sup>198</sup> (ver abajo), entre otros. Aunque todavía en el nivel experimental, un ACE2 recombinante humano de grado clínico ha demostrado su eficacia para bloquear el crecimiento del SARS-CoV-2 en las células epiteliales del riñón (células Vero) (Figura. <sup>199</sup>

*Cuáles son los principales medicamentos bajo investigación que bloquean la replicación del SARS-CoV-2?*

Los medicamentos diseñados para inhibir la maquinaria de replicación viral pueden ser efectivos contra el SARS-CoV-2. Por ejemplo, remdesivir inhibe las ARN polimerasas virales, lo que impide la replicación del SARS-CoV-2 (ver más abajo). No está claro si ritonavir potenciado con lopinavir y otros antirretrovirales mejoran los resultados clínicos o la profilaxis entre pacientes con alto riesgo de infección por SARS-CoV-2. <sup>200</sup> Los posibles candidatos adicionales incluyen otros medicamentos antivirales de amplio espectro como aciclovir y favipiravir y fitoquímicos con actividad antiviral como el resveratrol (Figura. 1) <sup>197</sup>

*Cuál es la evidencia clínica que respalda un efecto beneficioso de remdesivir en pacientes con COVID-19?*

En una cohorte de pacientes graves con COVID-19, el uso compasivo de remdesivir mostró una mejoría clínica en el 68% de los pacientes (36 de 53). <sup>201</sup> Es de destacar que se realizó un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de remdesivir intravenoso en 1063 adultos hospitalizados con COVID-19 con evidencia de compromiso del tracto respiratorio inferior; remdesivir fue superior al placebo en acortar el tiempo de recuperación en adultos hospitalizados con COVID-19 y evidencia de infección del tracto respiratorio inferior. <sup>202</sup> Además, en un estudio de 5 pacientes hospitalizados VIH positivos con COVID-19 grave, tres de ellos recibieron ritonavir potenciado con lopinavir y cobicistat potenciado con darunavir durante 14 días. Cuatro pacientes se recuperaron y 1 permaneció hospitalizado. <sup>203</sup> Por otro lado, en un estudio con 99 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 grave, no se observó ningún beneficio más allá de la atención estándar con el tratamiento con ritonavir potenciado con lopinavir dos veces al día durante 14 días. <sup>204 204</sup>

## *¿Es el meplazumab una terapia potencial para pacientes con COVID-19?*

El meplazumab es un anticuerpo monoclonal humanizado específico de CD147 que se ha demostrado que previene la infección por SARS-CoV-2 de fibroblastos (células VeroE6).<sup>72</sup> Actualmente, no hay pruebas suficientes para sacar conclusiones sobre los beneficios de meplazumab para la terapia de pacientes con COVID-19. En un estudio observacional chino, los adultos hospitalizados con neumonía por COVID-19 (n = 17) que fueron tratados con una infusión intravenosa de meplazumab como terapia complementaria mostraron una mayor tasa de recuperación en comparación con los controles (n = 11).<sup>198</sup> Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con precaución porque se generaron en un estudio no aleatorio, no estratificado, con un tamaño de muestra pequeño. Se necesitan estudios a gran escala para evaluar la efectividad y el perfil de seguridad de meplazumab como terapia potencial para COVID-19.

## *¿Es la terapia CP una opción terapéutica para la infección grave por COVID-19?*

La terapia de CP para el tratamiento con COVID-19 ha arrojado resultados prometedores. Por ejemplo, en un ensayo de 10 pacientes graves con COVID-19,<sup>205</sup> La terapia de CP fue bien tolerada y mejoró los resultados clínicos. La carga viral fue indetectable después de la transfusión de PC en pacientes con viremia. No se observaron efectos adversos graves. Otros ensayos clínicos han demostrado el efecto beneficioso de la terapia de CP en pacientes con COVID-19 y los ensayos clínicos en curso proporcionarán datos adicionales sobre su eficacia, seguridad y el momento óptimo para el tratamiento ( **Tabla 2**). A este respecto, no está claro si en pacientes con una alta carga viral, como pacientes gravemente enfermos, la terapia de CP puede conducir la patología de los tejidos a través de complejos inmunes o la activación del complemento.

## *¿Los inhibidores de la Janus quinasa representan una opción terapéutica para COVID-19 grave?*

Baricitinib, fedratinib y ruxolitinib son inhibidores de señalización JAK-STAT potentes y selectivos aprobados para indicaciones tales como artritis reumatoide y mielofibrosis. Estos medicamentos son medicamentos antiinflamatorios potentes que pueden reducir los niveles sistémicos de citocinas asociadas con COVID-19.<sup>206</sup> De hecho, en un estudio piloto de 12 pacientes con COVID-19, el baricitinib limitó el CSS y fue beneficioso para los pacientes.<sup>207</sup> El uso de inhibidores de JAK se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones virales oportunistas, como el herpes zoster, lo que sugiere que la inflamación reducida causada por los inhibidores de JAK puede limitar, hasta cierto punto, las respuestas antivirales.<sup>208</sup>

## *¿Cuál es el valor terapéutico de la ivermectina para tratar la infección por SARS-CoV-2?*

La ivermectina (avermectina B1a y avermectina B1b) es un fármaco antiparasitario que ha demostrado una actividad antiviral de amplio espectro.

*in vitro* En los fibroblastos infectados con SARS-CoV-2 (células Vero-hSLAM), una sola adición de Ivermectina a las 2 h después de la infección redujo el ARN viral ~ 5000 veces a las 48 horas. <sup>209</sup> Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de ivermectina total y no unida no alcanzaron la IC50 determinada *in vitro*

incluso a una dosis 10 veces mayor que la aprobada por la Food and Drug Administration (EE. UU.). <sup>210</sup>

En consecuencia, la probabilidad de un ensayo clínico exitoso con ivermectina es baja.

***¿Cuál es la evidencia de que la hidroxiclороquina es efectiva para el tratamiento o la profilaxis de la infección por SARS-CoV-2?***

En un estudio observacional de 1,446 pacientes con COVID-19, 811 recibieron tratamiento con hidroxiclороquina, que no cambió el riesgo de intubación o muerte. <sup>211</sup> Además, en un estudio de control aleatorio brasileño que evaluó 2 dosis diferentes de cloroquina en pacientes con COVID-19 con síntomas respiratorios severos, la mortalidad fue 2.5 veces mayor en el brazo de dosis altas de cloroquina. <sup>212</sup> Además, los resultados publicados previamente de los Hospitales de la Administración de Salud de Veteranos de EE. UU. No respaldaron ninguna ventaja de la hidroxiclороquina administrada sola o con azitromicina. <sup>213</sup> Además, los resultados de un estudio clínico realizado en 821 individuos mostraron que la hidroxiclороquina no previno la enfermedad compatible con COVID-19 o la infección confirmada cuando se usó profilaxis posterior a la exposición dentro de los 4 días posteriores a la exposición. <sup>214</sup> Sin embargo, debido a la retracción de documentos principales sobre el tratamiento con hidroxiclороquina para pacientes con COVID-19, esta área requiere mayor atención por parte de la Agencia Europea de Medicamentos y la Administración de Drogas y Alimentos.

***¿Cuál es la evidencia para la terapia con células madre mesenquimales en pacientes con COVID-19?***

Las células madre mesenquimales pueden ejercer mecanismos antivirales en el contexto de la infección por SARS-CoV-2. La expresión génica basal estimulada por IFN de las células madre mesenquimales es alta, lo que mejora su capacidad de respuesta a la señalización de IFN, lo que puede inducir una resistencia viral amplia. La terapia con células madre mesenquimales puede potenciar los bajos niveles de IFN-I y -III y la respuesta génica moderada estimulada por IFN informada en hurones infectados con SARS-CoV-2 y pacientes con COVID-19. <sup>215</sup> Se está utilizando en algunos centros, pero no se ha demostrado su eficacia en COVID-19. Los datos disponibles son principalmente experimentales con pocos registros en humanos y sin informes sobre su eficacia en ensayos clínicos aleatorios. <sup>216</sup>

***¿Son útiles los medicamentos antihipertensivos comunes en la prevención y el tratamiento de COVID-19?***

Los fármacos antihipertensivos comunes inhiben la ECA, pero no la ECA2. Es importante destacar que ACE2 se opone a ACE

acciones y disminuye la presión arterial al convertir la angiotensina-II (un péptido vasoconstrictor) en sus metabolitos: angiotensina (1-7) (vasodilatadores). <sup>217</sup> Otros fármacos antihipertensivos relacionados comunes son los bloqueadores de los receptores de angiotensina-2, que bloquean AT-1, un receptor de angiotensina-II, a través del cual ejerce su efecto vasoconstrictor. Sin embargo, no se sabe que AT-1 sea utilizado por el SARS-CoV-2 para infectar células. Se demostró en modelos animales que los inhibidores de la ECA podrían aumentar la expresión de la ECA2, aumentando así la susceptibilidad a la infección. No se ha demostrado en humanos, pero planteó las preocupaciones durante la pandemia de COVID-19. <sup>217</sup> Según los datos disponibles hasta la fecha, se debe continuar el tratamiento antihipertensivo con estos medicamentos. <sup>218</sup>

***Cuáles son los modelos preclínicos disponibles para investigar la infección por SARS-CoV-2? ¿Cuáles se parecen más al COVID-19 humano?***

Por el momento, el modelo animal que se parece más al COVID-19 humano es el macaco Rhesus, cuyo receptor ACE2 es idéntico al de los humanos. Este modelo mostró recientemente que la reinfección del SARS-CoV-2 se vio obstaculizada debido a la inmunidad adquirida por infección y demostró el efecto terapéutico de remdesivir en el uso previo de COVID-19 en ensayos clínicos en humanos. <sup>219,220</sup> El receptor de ACE2 murino es diferente de los humanos, por lo tanto, son necesarios modelos murinos humanizados con ACE2 humano recombinante. <sup>221</sup>

**Sección 8: Desarrollo de vacunas para COVID-19**

***Cuáles son los candidatos a vacuna más avanzados para COVID-19?***

La investigación previa de vacunas para el SARS / MERS facilita la traducción rápida. <sup>222</sup> En la plataforma de vacunas de la OMS, 110 vacunas candidatas están en evaluación preclínica y 8 vacunas candidatas están en evaluación clínica para SARS-CoV-2 (vector de adenovirus tipo 5; ARNm encapsulado con LNP; Inactivado; ChAdOx1; 3 ARNm de LNP; vacuna de plásmido de ADN) con electroporación) a partir del 15 de mayo de 2020. <sup>223</sup> Coalition for Epidemic Preparedness Innovations ofrece actualizaciones de estado dinámicas (<https://cepi.net>). El diseño de la vacuna puede beneficiarse del nuevo conocimiento de la estructura y la capacidad de neutralización del SARS-CoV-2 de los anticuerpos humanos. <sup>224</sup> Recientemente, se han derivado 206 anticuerpos monoclonales de células B específicas de SARS-CoV-2 de 8 individuos infectados, algunos de los cuales mostraron una potente neutralización de SARS-CoV-2. <sup>225</sup> De manera similar, otro estudio informó el aislamiento de 2 anticuerpos monoclonales humanos específicos (CA1 y CB6) de un paciente convaleciente de COVID-19. CA1 y CB6 demostraron una potente actividad de neutralización específica de SARS-CoV-2 *in vitro* Además, CB6, que

reconoce un epítipo que se superpone al dominio de unión al receptor, inhibió la infección por SARS-CoV-2 en monos rhesus en entornos profilácticos y de tratamiento. <sup>226</sup>

***La estabilidad térmica y química de los anticuerpos de dominio único los posiciona como una terapia potencial para las infecciones virales. ¿Podría este enfoque aplicarse en COVID-19?***

SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 son patógenos zoonóticos. Los anticuerpos de dominio único protegido por pico de SARS-CoV reaccionan de forma cruzada con SARS-CoV-2 y MERS-CoV. En investigaciones recientes, la inmunización de llamas con proteínas de espiga estabilizadas por perfusión de betacoronavirus indujo anticuerpos de camélido de dominio único bivalentes de reacción cruzada que podrían neutralizar los pseudovirus SARS-CoV-2. La cristalografía ha revelado que los anticuerpos de dominio único impiden la penetración viral en las células. **Las propiedades de neutralización biofísicas y potentes favorables apoyan la posibilidad de uso terapéutico.** <sup>227</sup> Los anticuerpos monoclonales humanos pueden ofrecer una capacidad de neutralización similar con potencial para una mejor tolerabilidad y una vida media más larga. <sup>228</sup>

***Además de que el SARS-CoV-2 es predominantemente un patógeno respiratorio, ¿podría una vacuna nebulizada ser más efectiva en términos de biodisponibilidad y función?***

Los anticuerpos de dominio único se han investigado como posibles agentes terapéuticos para la gripe, el VSR y el VIH además de los coronavirus. El SARS-CoV-2 se dirige principalmente al tracto respiratorio, por lo tanto, se ha considerado el desarrollo de vacunas dirigidas al epitelio respiratorio y al parénquima pulmonar utilizando un nebulizador para maximizar la biodisponibilidad y la función. <sup>229</sup> Aunque la investigación activa contra los virus respiratorios se ha centrado en las vacunas de ADN plasmídico en aerosol, otras formas de administración de vacunas están actualmente más avanzadas en ensayos clínicos. <sup>222</sup> La medicina veterinaria comúnmente usa vacunas de coronavirus en aerosol para granjas de pollos. <sup>230</sup>

***¿Cuándo estará disponible una vacuna contra el SARS-CoV-2?***

Una nueva plataforma de vacuna requiere una evaluación cuidadosa e idealmente debería incluir estudios toxicológicos en modelos animales válidos. El progreso temprano hacia las vacunas contra el SARS ha facilitado un "comienzo rápido", pero se deben mantener los estándares de cuidado y seguridad. La aceleración en lugar de la omisión de ensayos clínicos es clave. Se anticipan datos preliminares de la Universidad de Oxford para mediados de 2020. <sup>222</sup> Es de destacar que se realizó una fase 1 de escalado de dosis, de centro único, abierta, no aleatoria, en 108 individuos sanos que recibieron una vacuna COVID-19 vectorizada con Ad5. La vacuna fue tolerable y

inmunogénico a los 28 días después de la vacunación. Los anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 alcanzaron su punto máximo en el día 28 después de la vacunación y se detectaron respuestas específicas de células T desde el día 14 después de la vacunación. <sup>231</sup>

## Sección 9: Epidemiología de COVID-19 y factores ambientales.

### *¿Cuáles son algunos aspectos característicos de la pandemia de COVID-19?*

Un aspecto importante es que la mortalidad asociada a COVID-19 es muy alta, casi inevitable cuando falla el control de la pandemia. Esto se debe a la rápida propagación de la comunidad, el virus de alta comunidad, especialmente en los ancianos y comórbidos, pero también en las personas no comórbidas más jóvenes, incluidos los trabajadores de la salud, adultos jóvenes y niños. La pandemia de COVID-19 también parece caracterizarse por un nivel significativo de diseminación asintomática. <sup>232-234</sup>

### *El iceberg de COVID-19: ¿hay casos asintomáticos debajo de la superficie?*

El número de pacientes diagnosticados con COVID-19 puede representar solo la punta del iceberg. Hasta la fecha, los estudios epidemiológicos que proporcionan una idea precisa de los casos asintomáticos son escasos. <sup>4,5,108</sup> La mayoría de los casos asintomáticos identificados se diagnostican mediante un examen aleatorio de los trabajadores de la salud y las personas que habían estado en contacto cercano con los casos de COVID-19. <sup>60 60</sup> Además, hay una gran cantidad de individuos asintomáticos que han experimentado síntomas similares a COVID-19 en sus historias clínicas sin ninguna prueba diagnóstica y admisión hospitalaria. Debido a la naturaleza de esta enfermedad, es difícil identificar portadores de virus asintomáticos y es uno de los desafíos enfrentados en la contención de la pandemia. <sup>5 5</sup> Se desconoce el porcentaje real de individuos asintomáticos y cuánto tiempo llevan el virus. Los grandes estudios de detección de IgM, IgG e IgA específicos de virus serán un factor decisivo para controlar la pandemia, ya que es el principal indicador del desarrollo de la inmunidad de la población.

### *¿Cuáles son las razones de las notables diferencias en la tasa de infección por COVID-19 entre países con clima, estilo de vida y ubicación similares en latitudes similares?*

Las diferencias se deben casi por completo al momento y la efectividad de las intervenciones de salud pública. Los países que no pudieron controlar hicieron muy poco, demasiado tarde y permitieron que el SARS-CoV-2 destruyera a su población, con resultados catastróficos. Aquellos que intervinieron temprano detuvieron efectivamente la transmisión de la enfermedad. <sup>235</sup>

### *¿Cuál es el número de reproducción básico ( $R_0$ ) de SARS-CoV-2?*

Artículo aceptado

Es difícil determinarlo, ya que varía mucho de un país a otro, dependiendo de qué tan bien los países controlen sus epidemias con pruebas generalizadas, aislamiento de casos y rastreo de contactos vigorosos, pruebas y aislamiento si son positivos. En países que lo hacen bien, el R0 puede ser muy bajo. En los países que no pueden controlar la propagación del virus, el R0 es alto pero desconocido, ya que el SARS-CoV-2 se propaga sin probar y, por lo tanto, sin ser detectado. Se ha estimado en ~ 2.2. <sup>236</sup>

***¿Qué diferencia la distribución epidemiológica previa de SARS-CoV-1 y MERS-CoV al SARS-CoV-2 actual?***

SARS-CoV-2 transmite más fácilmente que el SARS-CoV o el MERS-CoV. El R0 del SARS-CoV-2 es controvertido, pero si no se controla, es probable que sea mayor que 3-4. Sin embargo, el número R0 no se puede definir con precisión ya que ningún país lo ha dejado para que se extienda completamente sin control. En cualquier caso, incluso cuando se toman medidas preventivas, el R0 de SARS-CoV-2 es más alto que el de SARSCoV (1.7-1.9) y MERS-CoV (<1). <sup>237</sup> Existe una frecuencia considerable de pacientes con COVID-19 muy leves, así como de personas infectadas por SARS-CoV-2 asintomáticas. Esto hace que el control de la transmisión sea más desafiante que el SARS-CoV o el MERS-CoV, donde la enfermedad es con frecuencia más grave.

***¿Cuál es la gravedad y el nivel de riesgo de los niños para la infección por SARS-CoV-2?***

Los niños tienen bajo riesgo de resultados graves de COVID-19. <sup>238,239</sup> La mayoría de los pacientes en edad pediátrica con infección por SARS-CoV2 presentaron manifestaciones clínicas nulas o leves, como fiebre, fatiga y tos seca. Por lo general, se manejaron solo con tratamientos de apoyo y, en general, tuvieron un pronóstico favorable con una recuperación en 2 semanas. <sup>240-242</sup> Los niños pequeños también con frecuencia portan otros virus respiratorios, que potencialmente limitan la infección por SARS-CoV-2, como se informó para otras infecciones virales. <sup>243</sup> Las diferencias entre niños y adultos en la regulación de la expresión de ACE2 también pueden desempeñar un papel. <sup>46</sup> La expresión del ARNm de ACE2 fue alta en las células epiteliales alveolares tipo I y II, en la mucosa nasal y oral y la nasofaringe, en las células del músculo liso y en el endotelio de los vasos del estómago, el intestino delgado, el colon y el riñón de adultos humanos (edad media 52 años) ± 22). <sup>244</sup> Curiosamente, un estudio reciente demostró la expresión del gen ACE2 dependiente de la edad en el epitelio nasal, que fue más bajo en los niños más pequeños y aumentó con la edad. <sup>245</sup> Además, CD147, CD26 y sus proteínas de interacción molecular parecen expresarse de manera diferente en las células mononucleares de sangre periférica y las células T en niños en comparación con los adultos. <sup>14</sup>

***¿Están los niños involucrados en la transmisión del SARS-CoV-2?***

Muchos niños permanecen asintomáticos, incluso cuando se detecta neumonía radiológica en la detección. <sup>238</sup> Dado que los niños son transmisores efectivos de otros virus respiratorios, <sup>246</sup> se espera que sean igual de buenos para transmitir SARS-CoV-2.

*¿Qué animales de la naturaleza se han demostrado hasta ahora infectados con SARS-CoV-2?*

Los murciélagos son probablemente el reservorio natural del SARS-CoV-2. Además, se han identificado coronavirus relacionados en pangolines de Malasia, que se consideran un huésped intermedio entre murciélagos y humanos. El SARS-CoV-2 se replica mal en perros, cerdos, pollos y patos, pero los hurones, gatos y macacos rhesus son permisivos para la infección. <sup>247</sup>

*¿Qué factores demográficos están asociados con COVID-19 grave?*

Los datos sobre las características de los pacientes graves con COVID-19 muestran una correlación uniforme con la edad. Según el Sistema Nacional de Estadísticas Vitales de los CDC sobre los resultados fatales de COVID-19, la tasa de mortalidad se duplica con cada década después de 45 años (Sistema Nacional de Estadísticas Vitales). Las comorbilidades también se han asociado con enfermedades más graves. <sup>14)</sup> En Italia <sup>248</sup> y China <sup>249</sup> la hipertensión (OR 2.36), la enfermedad respiratoria crónica (OR 2.46), la enfermedad cardiovascular (OR 3.42) y la diabetes (OR 2.05) muestran una asociación positiva con la gravedad. También se ha demostrado que el género y el origen étnico afectan la gravedad de COVID-19 ( **ver preguntas a continuación**).

*¿La etnia influye en la prevalencia de la infección por SARS-CoV-2?*

Los datos sobre etnicidad y COVID-19 son escasos y se necesita más investigación sobre etnicidad y resultados de COVID-19. <sup>250</sup> Sin embargo, los datos disponibles muestran un número desproporcionado de muertes por COVID-19 en orígenes étnicos negros, asiáticos y minoritarios. De hecho, un tercio de las admisiones en la UCI del Reino Unido provienen de ellos. <sup>251</sup> En los Estados Unidos, los afroamericanos tuvieron más diagnósticos y muertes por COVID-19, después de ajustar por edad, pobreza, comorbilidades y duración de la epidemia. Estas disparidades también se ven en las comunidades hispanas y asiáticas. <sup>252</sup>

*¿Están las mujeres embarazadas en riesgo de infección por COVID-19?*

Las mujeres embarazadas pueden tener un mayor riesgo de peores resultados de COVID-19 porque tienen IFN- $\alpha$  deficiente e IFN- $\lambda$  respuestas a infecciones virales. <sup>253</sup> Sin embargo, los resultados de embarazo reportados en COVID19 son tranquilizadores ya que parecen similares a las mujeres adultas no embarazadas. <sup>254</sup>

*¿Existen tratamientos específicos para mujeres embarazadas en caso de COVID-19 grave?*

Probar tratamientos es problemático porque las mujeres embarazadas están excluidas de la mayoría de los ensayos. <sup>255</sup> Se sabe que la azitromicina duplica la producción innata de IFN de las células pulmonares infectadas con virus. <sup>256</sup> Es seguro para todos los trimestres del embarazo. <sup>257</sup> y se ha demostrado eficaz en ensayos clínicos de alta calidad de enfermedad pulmonar inducida por virus. <sup>258,259</sup>

*¿Tienen los hombres un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2?*

Dado que la proteína ACE2 humana está codificada en el cromosoma X, esto puede ser relevante para las diferencias entre hombres y mujeres en los resultados. Particularmente en hombres con variantes raras de codificación de ACE2, ya que expresarán esas variantes en todas las células que expresan ACE2 en comparación con un patrón de expresión en mosaico en las mujeres. <sup>260</sup>

Los hombres también pueden tener diferencias en ciertas respuestas antivirales innatas en comparación con las mujeres. <sup>261</sup> Los resultados en COVID-19 pueden ser peores (~ 1.5-4 veces peores) en términos de mortalidad, ingresos en UCI, hospitalizaciones <sup>110,262,263</sup> e identificaciones de casos <sup>264</sup> para hombres que para mujeres. La mortalidad en las mujeres puede ser inferior en un 30% hasta los 60 años en ciertos países (pero no en todos). Los resultados después de los 60 años de edad parecen continuar desequilibrados entre los sexos. <sup>265,266</sup>

*¿Cuánto tiempo llevará generar datos sólidos y confiables sobre la prevalencia de COVID-19?*

Hay datos razonablemente sólidos de las muertes por COVID-19 en los hospitales porque se realizan pruebas a la mayoría de las personas que mueren en el hospital. Es probable que se subestimen las muertes fuera de los hospitales, ya que las personas mueren en residencias donde la mortalidad se acerca al 40%, <sup>267</sup> y puede morir sin ser probado y diagnosticado. Es difícil determinar la prevalencia ya que las prácticas de prueba varían mucho de un país a otro. Los estudios de seroprevalencia ayudarán a recopilar estos datos.

*¿La prevalencia de COVID-19 es mayor en los países industrializados?*

COVID-19 se introdujo rápidamente en muchos países industrializados como resultado de los viajes aéreos. <sup>268</sup> La mayor parte de Europa y los Estados Unidos probablemente no reaccionaron de manera oportuna y eficiente, lo que resultó en la rápida propagación y las altas tasas de mortalidad posteriores. A la luz de la devastadora situación en muchos países europeos y Estados Unidos, los países menos industrializados tuvieron un poco más de tiempo para prepararse mejor para controlar la pandemia. <sup>269</sup> Un factor importante para los estudios de prevalencia es el porcentaje de la población que se ha sometido a una prueba de diagnóstico, que parece estar en niveles más bajos en los países en desarrollo.

## ***¿El clima de verano disminuirá la propagación del SARS-CoV-2?***

Los virus respiratorios se propagan menos fácilmente en verano que en invierno por razones que no se conocen bien. El aire seco y las temperaturas más altas están ralentizando la propagación de los virus respiratorios. Es probable que la ausencia de asistencia a la escuela, más tiempo al aire libre, mayor ventilación en el hogar, temperaturas más cálidas que faciliten la inactivación del virus y niveles más altos de vitamina D desempeñen un papel importante. Aunque se implementan medidas de distanciamiento social, el clima de verano debería jugar un papel en obstaculizar la propagación de COVID-19. Sin embargo, según la analogía de la pandemia de influenza anterior, es poco probable que el verano, por sí solo, pueda detener la transmisión del SARS-CoV-2. <sup>270-272</sup>

## ***Se espera que ocurra una segunda ola de COVID-19?***

Depende en gran medida de la seroprevalencia del SARS-CoV-2 desarrollada en cada país, que aún se desconoce. Los países que han tenido una transmisión generalizada pueden verse afectados por una segunda ola, pero presumiblemente con consecuencias menos graves. Los países que controlaron efectivamente la pandemia corren un mayor riesgo de una segunda ola de COVID-19 si esos controles efectivos se relajan debido a la transmisión viral limitada y la falta de inmunización activa.

## ***Cuál es la evidencia que sugiere que el SARS-CoV-2 podría convertirse en una infección estacional en lugar de una pandemia transitoria?***

SARS-CoV-2 se ha extendido por todo el mundo en humanos, causando enfermedad leve o nula en muchos casos. Continuará circulando de manera similar a otros coronavirus humanos (229E, HKU1, NL63, OC43), y bien puede convertirse en un virus endémico estacional. <sup>273</sup>

## ***Cuál es la estrategia más eficiente para prevenir la infección por SARS-CoV-2?***

La ruta principal de transmisión del SARS-CoV-2 es a través de gotitas respiratorias y aerosoles. <sup>274-276</sup>

Evitar altas cargas de virus, adquiridas a través de aerosol y transmisión de gotas, es primordial para prevenir resultados severos. En consecuencia, el distanciamiento social, las máscaras y el saneamiento de las manos son indudablemente efectivos porque evitan la alta carga inicial de virus asociada a las gotas y la superficie y el mayor riesgo de enfermedad grave. <sup>277-279</sup>

## ***Cuál es la evidencia que respalda el distanciamiento social y la máscara facial para prevenir la infección por SARS-CoV-2?***

Una revisión sistemática y un metanálisis han encontrado que la transmisión de virus fue menor con un distanciamiento físico de 1 m o más, en comparación con una distancia menor a 1 (OR 0.18) y la protección se incrementó a medida que se alargó la distancia. Además, el uso de mascarillas podría resultar en una gran reducción en el riesgo de infección (OR 0.15), con asociaciones más fuertes con N95 o respiradores similares en comparación con las máscaras quirúrgicas desechables o similares. La protección ocular también se asoció con menos infección (OR 0.22).<sup>280</sup> Por lo tanto, la pandemia de COVID-19 puede controlarse si el distanciamiento social se combina con pruebas generalizadas, aislamiento de casos, rastreo de contactos vigorosos y protección personal. De hecho, enfermedades graves y críticas entre los trabajadores de la salud chinos antes del 10 de enero<sup>th</sup> fue del 45%, un momento en que el equipo de protección personal y las medidas de control infeccioso probablemente no se implementaron. Después del 1 de febrero<sup>st</sup>, Cuando se implementaron medidas de protección personal, el porcentaje de trabajadores sanitarios chinos graves y gravemente enfermos cayó al 8,7%.<sup>281</sup>

### *¿Cuál es el riesgo relativo de contraer la infección por SARS-CoV-2 a través de las superficies?*

SARS-CoV-2 permaneció viable en aerosoles durante 3 h con una reducción de ~ 10 veces en el título infeccioso.<sup>282</sup>

SARS-CoV-2 fue más estable en plástico y acero inoxidable que en cobre y cartón; Se detectó un virus viable hasta 3 días después de la aplicación al plástico y 2 días al acero inoxidable, en cada superficie el título del virus se redujo casi ~ 100 veces.<sup>282</sup> Es importante destacar que la exposición a la luz solar inactivó el 98% del SARS-CoV-2 infeccioso cada 6,8 minutos en saliva simulada y cada 14,3 minutos en medios de cultivo. Este estudio sugiere que la persistencia, y posteriormente el riesgo de exposición, pueden variar significativamente entre ambientes interiores y exteriores.<sup>272</sup> Por lo tanto, es conveniente minimizar el contacto con superficies tocadas por otros (incluso antes de que existiera el SARS-CoV-2), particularmente en ambientes interiores, por ejemplo cuando se usa el transporte público.

### *¿Cuál es la duración de la eliminación viral?*

En 248 pacientes con COVID-19, el tiempo medio estimado desde el inicio de los síntomas hasta la eliminación viral en los hisopos nasales fue de 11 días, mientras que en los casos asintomáticos fue de 2 días.<sup>283</sup> En los pacientes que se recuperaron, la duración media de la eliminación del virus fue de ~ 20 días, mientras que en los no sobrevivientes se detectó hasta la muerte. La mayor duración de la eliminación del virus en los sobrevivientes fue de 37 días.<sup>110</sup> Además, se ha demostrado que los no SARSCoV se transportan en el tracto respiratorio humano sin ninguna infección actual;<sup>284</sup>

Este tipo de transportista puede servir como un depósito silencioso de SARS-CoV-2, contribuyendo así a su transmisión. Cai *et al.* analizó las características clínicas de 298 pacientes con COVID-19 confirmado

y descubrió que un aclaramiento viral lento está asociado con un mayor riesgo de alta gravedad de la enfermedad con una tasa de mortalidad del 1%.<sup>285</sup>

*¿Algunos pacientes con COVID-19 actúan como "superespagadores"?*

La variación individual en la transmisión de una infección se describe mediante un factor llamado "factor de dispersión o  $k$ ". El más bajo "  $k$  "valor, cuanto más transmisión proviene de una pequeña proporción de individuos que actúan como superespagadores. Se han observado grupos superpuestos en brotes anteriores de coronavirus (SARS / MERS), donde un pequeño número de individuos infectados fue responsable de una gran proporción de transmisiones secundarias, con un estimado "  $k$  "de aproximadamente 0.16 para SARS y 0.25 para MERS.<sup>286</sup> No está claro si los grupos superdifusión han contribuido al brote de COVID-19. Una simulación de las primeras trayectorias de los brotes estimó que "  $k$  "Para COVID-19 es más alto que para SARS y MERS.<sup>286</sup> Sin embargo, en un reciente estudio preliminar, la estimación de "  $k$  "Para SARS-CoV-2 estaba alrededor

1, lo que sugiere que alrededor del 10% de los pacientes infectados pueden haber sido responsables del 80% de las transmisiones secundarias.<sup>287</sup> La variación individual en la infecciosidad es difícil de medir, ya que es principalmente empírica, pero la identificación de cualquier superdifusión de SARS-CoV-2 será de importancia primordial para el control de la pandemia.

*¿Son útiles los hospitales dedicados a COVID-19 para limitar las infecciones por SARS-CoV-2 y optimizar los recursos de atención médica durante la pandemia de COVID-19?*

La designación de salas y personal dedicado a COVID-19 dentro de los hospitales es útil para limitar las infecciones nosocomiales por SARS-CoV-2.<sup>124</sup> También permite que otras afecciones no relacionadas con COVID-19 sean tratadas utilizando recursos de atención médica de rutina de manera más segura y efectiva. Mantener dicha separación requiere pruebas intensivas de SARS-CoV-2 en vista de la alta tasa de infección asintomática.<sup>288</sup>

*¿Es una estrategia basada en la comunidad más efectiva, en comparación con una basada en el hospital, para limitar las infecciones por SARS-CoV-2 y optimizar los recursos de atención médica durante la pandemia de COVID-19?*

Las estrategias basadas en la comunidad son efectivas para controlar la transmisión del SARS-CoV-2. Australia, Hong Kong, Japón, Singapur, Corea del Sur y Nueva Zelanda han controlado de manera efectiva. Su mortalidad acumulada por COVID-19 es > 100 veces menor que la de Bélgica, Francia, Italia, España y el Reino Unido, países que han tenido dificultades para controlar adecuadamente la pandemia.<sup>147,289,290</sup> Es importante implementar medidas para contener la propagación del virus, como el desarrollo de modelos para predecir la mortalidad relacionada con el SARS-CoV-2.<sup>291</sup>

*¿Puede la eliminación del mercado de animales vivos reducir el riesgo de futuros brotes virales?*

Es probable que cerrar los mercados de animales vivos reduzca el riesgo de brotes virales futuros, aunque esta no es una forma práctica de prevenir brotes virales por múltiples razones, incluidas las sociales y económicas.

*¿Son útiles las nuevas tecnologías (geolocalización, aplicaciones telefónicas, etc.) para rastrear a las personas durante la cuarentena?*

Esta es un área en evolución con un interés en rápida expansión. Muchos países de todo el mundo están considerando o están desarrollando aplicaciones para teléfonos móviles capaces de admitir el seguimiento rápido de contactos, así como de apoyar y monitorear el distanciamiento social.<sup>292</sup> Su utilidad aún no se ha probado, y existen consideraciones de privacidad y éticas que requieren un debate abierto y una planificación cuidadosa.<sup>293</sup>

*¿Qué tipo de factores de estilo de vida juegan un papel en la pandemia de COVID-19?*

Los factores de estilo de vida que pueden influir en la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de COVID-19 incluyen fumar, el estrés, la dieta y la ingesta de alcohol, entre otros. Por ejemplo, se ha demostrado que fumar aumenta la susceptibilidad a las infecciones del tracto respiratorio y su gravedad,<sup>294</sup> y es un factor de riesgo para COVID-19 grave.<sup>295</sup> Además, el consumo de alcohol puede afectar la inmunidad antiviral;<sup>296</sup> *in vitro* Los estudios con monocitos humanos han demostrado que las exposiciones agudas y prolongadas al alcohol inhiben la inducción de IFN tipo I tras la estimulación de los receptores 8 y -4 tipo Toll.<sup>297</sup> Los hábitos alimenticios también pueden desempeñar un papel ya que se ha demostrado que los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de desarrollar COVID grave.

<sup>298</sup> Además, existen compuestos alimenticios bioactivos con actividad antiviral, como el resveratrol,<sup>299</sup>

aunque es poco probable que la cantidad de ellos obtenida a través de la dieta desempeñe un papel relevante en COVID-

*¿Existe una asociación entre la microbiota y COVID-19?*

Se sabe que la infección del virus respiratorio causa perturbaciones en la microbiota intestinal y que los ratones libres de gérmenes son más susceptibles a las infecciones virales, lo que implica un papel para la microbiota en COVID-

<sup>300</sup> Sin embargo, se desconoce el impacto de la microbiota comensal en la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de COVID-19.<sup>301</sup> Un paso esencial es identificar las especies bacterianas que interactúan con el SARS-CoV-2. Esto es bastante desafiante dada la gran cantidad de especies bacterianas en el pulmón y el tracto respiratorio,<sup>302</sup> y especialmente en el intestino. Sin embargo, varios estudios metagenómicos pulmonares han reportado una abundancia de *Prevotella* en el pulmón de pacientes infectados con SARS-CoV-2.<sup>303</sup> Mientras *en*

*silico* el análisis ha revelado que *Prevotella* las proteínas pueden promover la infección viral <sup>304</sup>. Los estudios prospectivos son necesarios para determinar si esto es una consecuencia de la infección o un factor de riesgo para la misma.

***¿Podría la mayor exposición a la limpieza y desinfectante durante la pandemia aumentar la prevalencia de alergia en la población general?***

Está bien establecido que los defectos y / o daños de la barrera epitelial favorecen el desarrollo de la inmunidad Th2. <sup>305,306</sup> El aumento de la higiene, en general, así como la sobreexposición a las moléculas de apertura de la barrera epitelial, como los detergentes, pueden promover la aparición de enfermedades alérgicas. <sup>307</sup> Hasta la fecha, no hay evidencia que vincule las medidas de protección COVID-19 (guantes, desinfectantes para manos, *etc.*) con mayor prevalencia de alergia. En este sentido, se necesitan estudios epidemiológicos multifactoriales. Estos estudios deben considerar el impacto en las enfermedades alérgicas de las respuestas de tipo 1 específicas de virus y los cambios psicosociales ambientales causados por la pandemia y los esfuerzos para contenerla.

***La pandemia de COVID-19 ha reducido los combustibles fósiles y la contaminación ambiental. ¿Podría esto cambiar la exposición a largo plazo y alterar la causa de alergias y otras enfermedades respiratorias?***

Aunque ha habido un cambio significativo en los parámetros de contaminación, desafortunadamente esta reducción de la contaminación es transitoria y, en consecuencia, es poco probable que sea significativa. El riesgo de alergia y asma relacionado con el exposoma es multifactorial. Incluye el cambio climático, la biodiversidad, el microbioma y la nutrición, entre otros, que no han cambiado durante la pandemia. <sup>308</sup> Además, aunque los niveles de contaminación han disminuido, el cambio climático aún ocurre a un ritmo acelerado. Cambios en el estilo de vida durante el bloqueo <sup>309</sup>. El aumento de peso y el aumento de la exposición a alérgenos y contaminantes en interiores pueden incluso aumentar la incidencia de enfermedades alérgicas a largo plazo.

**Conclusión**

Con la rápida propagación de COVID-19 a escala de pandemia, estamos abrumados y ahogados con una gran cantidad de información. Ha comenzado una lucha global para contener la pandemia en la que necesitamos solidaridad internacional y el intercambio rápido de información científica precisa. Apoyamos firmemente la implementación de un concepto de datos abiertos para todos los estudios COVID-19, que debe realizarse con total transparencia. Se debe establecer una estrategia global para reducir la carga de COVID-19. Es bien sabido que estos planes de acción solo pueden tener éxito combinando los esfuerzos de las partes interesadas: OMS, gobiernos, investigadores, médicos, organizaciones de pacientes, economistas, farmacéuticos, industria y

Responsables políticos. Existe una necesidad apremiante de desarrollar e implementar guías COVID-19 globales y regionales en todos los aspectos de esta enfermedad. La EAACI ha tomado medidas de inmediato para difundir el conocimiento y desarrollar declaraciones oficiales.<sup>50,124,132,134</sup> sobre cómo manejar a los pacientes con alergia y asma durante la pandemia de COVID-19. Como la evidencia sobre la epidemiología, el curso y el tratamiento de la enfermedad está aumentando exponencialmente, todas las recomendaciones hechas por EAACI deben actualizarse regularmente y modificarse de acuerdo con la próxima evidencia.

**Paternidad literaria:** CA, RJS, CR, PC y MG conceptualizaron y diseñaron la estructura del manuscrito. CA, RJS, CR, PC, MG y DA prepararon figuras y tablas. Todos los autores contribuyeron al manuscrito, revisado y editado. CR, RJS y CA organizaron todo el proceso y realizaron la edición final.

**Apoyo financiero:** MCvZ, cuenta con el apoyo de una beca de investigación superior de NHMRC (GNT1117687); IEG cuenta con el apoyo del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Economía y Competitividad de España a través del esquema de financiación "Juan Rodes" para IEG (JR19 / 0029); RJS cuenta con el apoyo del Ministerio de Economía y Competitividad (PCI-2016-27619).

**Conflictos de intereses:** IA sirve como editor asociado de Alergia. JB informa honorarios personales de Chiesi, Cipla, Hikma, Menarini, Mundipharma, Mylan, Novartis, Sanofi-Aventis, Takeda, Teva, Uriach, KYomed-Innov y Purina, fuera del trabajo presentado; corriente continua es empleado de una organización de investigación clínica; ZD informa que en los últimos 3 años ha actuado como Director Médico Ejecutivo y Científico en una unidad farmacológica de fase I / II (QPS-NL), que realiza estudios clínicos para compañías farmacéuticas; recibió honorarios, consultoría y honorarios de oradores de Acucort, Astrazeneca, ALK, Aquilon, Boehringer Ingelheim, CSL, HAL Allergy, MSD, Sanofi-Genzyme; TE

informa subvenciones de DBV, Fondo de innovación de Dinamarca, CIHR, Regeneron; TE es el Co-I o líder científico en tres ensayos de inmunoterapia oral iniciados por investigadores, incluido el uso de productos biológicos respaldados por el Programa de Alergia y Anafilaxia, Sickkids y CIHR; TE sirve como editor asociado de Alergia y forma parte del consejo asesor de ALK; WF informa subvenciones y honorarios personales de Sanofi, Novartis y subvenciones de GSK, Mylan, ALK y Allergy Therapeutics, fuera del trabajo presentado; SLJ informa honorarios personales de Virtus Respiratory Research, Myelo Therapeutics GmbH, Concert Pharmaceuticals, Bayer, Synairgen, Novartis, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Gerson Lehrman Group, resTORbio, Bioforce, Materia Medical Holdings, PrepBio Pharma, Pulmotect, Virion Health, Lallemand Pharma, AstraZeneca, fuera del trabajo presentado; SLJ tiene estas patentes: Wark

PA, Johnston SL, Holgate ST, Davies DE. Terapia antiviral para enfermedades respiratorias. Solicitud de patente del Reino Unido N° GB 0405634.7, 12 de marzo de 2004. con regalías pagadas; Wark PA, Johnston SL, Holgate ST, Davies DE. Interferón-Beta para la terapia antiviral para enfermedades respiratorias. Solicitud de Patente Internacional No. PCT / GB05 / 50031, 12 de marzo de 2004. con regalías pagadas; Davies DE, Wark PA, Holgate ST, Johnston SL. Terapia con interferón lambda para el tratamiento de enfermedades respiratorias. Solicitud de patente del Reino Unido N° 6779645.9, concedida el 15 de agosto de 2012. con licencia; **MJ** informa honorarios personales de ALKAbello, Allergopharma, Stallergenes, Anergis, Allergy Therapeutics, Circassia, Leti, Biomay y HAL durante la realización del estudio; honorarios personales de Astra-Zeneca, GSK, Novartis, Teva, Vectura, UCB, Takeda, Roche, Janssen, MedImmune y Chiesi, fuera del trabajo presentado; **LK** informa subvenciones y honorarios personales de Allergopharma, MEDA / Mylan, Sanofi, LETI Pharma; honorarios personales de HAL Allergie y Allergy Therapeut; subvenciones de ALK Abelló, Stallergenes, Quintiles, ASIT biotech, Lofarma, AstraZeneca, GSK e Inmunotek fuera del trabajo presentado; es miembro de AeDA, GHNO, Deutsche Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, HNO-BV GPA y EAACI; **LOM** informa honorarios personales de AHL y subvenciones de GSK fuera del trabajo presentado; **KN** informa subvenciones del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), Investigación y Educación sobre Alergias Alimentarias (FARE), End Allergies Together (EAT), Allergenix y Ukko Pharma; Concesionario del NIAID, Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental (NIEHS), Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI) y la Agencia de Protección Ambiental (EPA); participa en ensayos clínicos con Regeneron, Genentech, Aimmune Therapeutics, DBV Technologies, AnaptysBio, Adare Pharmaceuticals y Stallergenes-Greer; Patrocinio de investigación por Novartis, Sanofi, Astellas, Nestlé; Miembro de la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad en Novartis y NHLBI; Cofundado antes de las marcas, Alladapt, AllTra e Iggenix; Oficina Intelectual en Jefe en FARE, Director del Centro de Excelencia de la Organización Mundial de Alergia (WAO) en Stanford, honorarios personales de Regeneron, AstraZeneca, ImmuneWorks y Cour Pharmaceuticals; Consultor y miembro de la Junta Asesora en Ukko, Before Brands, Alladapt, IgGenix, Probio, Vedanta, Centecor, Seed, Novartis, NHBLI, EPA, Comité Científico Nacional de Programas ITN y NIH; Patentes de EE. UU. (Números de patente 62 / 647,389; 62 / 119,014; 12 / 10,940, 12 / 686,121, 10 / 064,936, 62 / 767,444; números de solicitud S10-392); **OP** informa subvenciones y honorarios personales de ALK-Abelló, Allergopharma, Stallergenes Greer, HAL Allergy Holding BV / HAL Allergie GmbH, Bencard Allergie GmbH / Allergy Therapeutics, Lofarma, ASIT Biotech Tools SA, Laboratorios LETI / LETI Pharma, Anergis SA; subvenciones de Biomay y Circassia; honorarios personales de MEDA Pharma / MYLAN, expertos en cámaras móviles (un socio de GA2LEN), biotecnologías de interior, Glaxo Smith Kline, honorarios personales de Astellas Pharma Global,

Artículo aceptado

EUFOREA, ROXALL, NOVARTIS, SANOFI AVENTIS, Med Update Europe GmbH, streamedup! GmbH, fuera del trabajo presentado; **JS** informa tarifas personales de eventos MYLAN y F2F, fuera del trabajo presentado; y apoyo de la industria a las actividades educativas de la Academia Escocesa de Alergia y Respiratoria y de la Red de Alergia de Niños y Jóvenes de Escocia; apoyo de la industria a EAACI; JS sirve como Secretario General de EAACI (2019-2021); **MSo** informa subvenciones de Swiss National Science Foundation y GSK, fuera del trabajo presentado; **California** informa subvenciones de Allergopharma,

Idorsia, Fundación Nacional Suiza de Ciencias, Christine Kühne-Center for Allergy

Investigación y Educación, Programa Marco 2020 de la Comisión Europea, Cure, Institutos de Investigación Novartis, AstraZeneca, Scibase, Glakso Smith-Kline y otros de Sanofi & Regeneron. **Todos los otros autores. no tener conflicto de intereses** dentro del alcance del trabajo presentado.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen a la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) por el apoyo a la Asamblea de Miembros Junior (JMA), las secciones, los grupos de interés y los grupos de trabajo que permitieron la generación de este documento. Los autores reconocen a la Dra. Anna Globinska por su diseño gráfico y a la Dra. Laura Alberch por una revisión crítica del manuscrito.

Tablas 1

Tabla 1. La linfopenia se asocia con la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19. Adaptado de Azkur *et al.* 60 60

Linfocito Sanguíneo (%)	1 s: Punto de tiempo (10-12 días después del inicio de los síntomas)	2 Dakota del Norte Punto de tiempo (17-19 días después del inicio de los síntomas)
> 20%	Enfermedad leve / moderada	Grupo de recuperación
5-20%	Enfermedad severa	Grupo en riesgo
<5%	Enfermedad severa	Grupo gravemente enfermo

Tabla 2: Estudios plasmáticos convalecientes en pacientes con COVID-19 a partir de 21<sup>o</sup> Mayo 2020

Estudiar	Diseño de temas	Dosis	Resultados
----------	-----------------	-------	------------

Duan K, <i>et al.</i> 205  China	10 Enfermedad severa, UCI no MV	Piloto estudio, centro único. En comparación con el grupo de control histórico	200 ml de CP con título de anticuerpos neutralizantes > 640	Incrementar en neutralizante anticuerpos Mejora de los síntomas. Aumento en saturación de oxihemoglobina en d 3. Disminuya la PCR. Sin efectos secundarios graves. Reducción de muertes en comparación con el control histórico. (page 0,001)
Shen C, <i>et al.</i> 310  China	5 Enfermedad crítica, todo en UCI  + MV	Sin control. Serie de casos, centro único	CP de 400 ml con título > 1: 1000 y título de anticuerpo neutralizante > 40	4/5: SDRA resuelto en 12 d 5/5: Pao2 / Fio2 aumentó en 12 d 5/5: carga de ARN de SARS-CoV-2 negativa en d 12  3/5: dado de alta del hospital en la fecha de publicación (51-55 d después de la infusión)
Chang B, <i>et al.</i> 311  China	4 Enfermedad crítica, UCI + VM	Sin control. Series de casos	200 - 400 ml CP (hace  no  especificar título de anticuerpos neutralizantes)	4/4 clínica mejora y capaz de extubate  3/4 dado de alta del hospital en la fecha de publicación (24-33 d después de la infusión)
Ohn JY, <i>et al.</i> 312  Corea del Sur	2 Enfermedad crítica, UCI + VM	Series de casos	250 ml CP, 2 dosis 12 h  aparte,  (hace no especificar título de anticuerpos neutralizantes)	Mejora radiológica y clínica. Disminución de la carga viral.

<p>Ye M, <i>et al.</i> 313</p> <p>China</p>	<p>6 enfermos no críticos</p>	<p>Serie de casos</p>	<p>200 - 600 ml CP (hace no especificar título de anticuerpos neutralizantes)</p>	<p>Mejora radiológica y clínica.</p>
<p>Weng QL <i>et al.</i> 314</p> <p>China</p>	<p>21 UCI  6: CP 15 activo: controles</p>	<p>Serie de casos no aleatorizados. Los controles no tenían una coincidencia para CP</p>	<p>200 - 400 ml CP (hace no especificar título de anticuerpos neutralizantes)</p>	<p><b>Aumento de la depuración viral en la PC vs control S.</b> [CP 5/5, Controles 3/14 (p 0.005)] Aumente el período de supervivencia en pacientes con PC (p 0.029) pero hubo alta mortalidad en ambos grupos, [CP 5/6, controles 14/15]</p>
<p>Palazar E. <i>et al.</i> 315</p> <p>Estados Unidos</p>	<p>25 Enfermedad grave o crítica</p>	<p>Sin control. Series de casos.</p>	<p>PC de 300 ml, excepto 1 paciente que recibió 2 dosis (título de anticuerpos neutralizantes 1-1.350)</p>	<p>25/25 no tuvo ningún efecto adverso a las 24 horas después de la terapia CP 25/9 mejorado el día 7 después de la terapia CP 19/25 mejorado en el día 14 terapia después de la PC</p>

# Artículo aceptado

Schulman K. (PI)  Estados Unidos	Inscripciones estimadas:  206 pacientes que visitan el servicio de urgencias	Fase 2 de prueba.  Aleatorizado, doble ciego, controlado. CP  vs placebo en adultos con COVID-19 en un ED	200 - 600 ml CP con títulos de anticuerpos neutralizantes>  1:80	Universidad Stanford  En marcha  NCT04355767
Johns Hopkins (PI)  Estados Unidos	Inscripciones estimadas:  150 sujetos expuestos a COVID19	Fase 2 de prueba.  Aleatorizado, triple ciego, controlado. CP  vs placebo. Adultos en exposición de contacto cercano a una persona con COVID-19 dentro de las 96 h de la inscripción (y 120 h de la recepción de plasma)	200 ml CP con títulos de anticuerpos neutralizantes>  1:64	Universidad Johns Hopkins  En marcha  NCT04323800

# Artículo aceptado

<p>Perotti C. (PI)</p> <p>Italia</p>	<p>Inscripciones estimadas: 46</p> <p>pacientes con COVID19 con moderado</p> <p>-SDRA grave durante &lt;10 días y necesidad de VM</p>	<p>Longitudinal no aleatorizado no controlado</p>	<p>250-300 ml de CP 3 veces / día durante 5 días (título de anticuerpos neutralizantes no especificado)</p>	<p>Fundación IRCCS Hospital San Matteo</p> <p>En marcha</p> <p>NCT04321421</p>
<p>Michetti (PI)</p> <p>Italia</p>	<p>Inscripciones estimadas: 126</p> <p>pacientes con COVID19 hospitalizados por neumonía a</p> <p>con PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> relación 200-350 pero no en MV</p>	<p>Fase 2 de prueba. Ensayo aleatorio prospectivo multicéntrico abierto (CP vs terapia estándar</p>	<p>200 ml de CP (título de anticuerpos neutralizantes no especificado)</p>	<p>Azienda Ospedaliero, Universitaria Pisana</p> <p>En marcha</p> <p>NCT04393727</p>

**SDRA**, Síndrome de distrés respiratorio agudo; **CP**, Plasma convaleciente; **CRP**, Proteína C-reactiva; **re**, días; **ED**, Departamento de Emergencia; **h** horas **UCI** Unidad de Cuidados Intensivos; **PI**, Investigador principal; **MV**, Ventilación mecánica.

**Tabla 3.** Recomendaciones para AIT durante la pandemia de COVID-19. Basado en las pautas EAACI-ARIA <sup>134</sup>

Continuar SCIT o SLIT:	<p>Individuos no infectados</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente asintomático sin sospecha de infección por SARS-CoV-2 y / o contacto con individuos con SARS-CoV-2 positivo</li> </ul> <p>Pacientes recuperados después de la infección por COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente con resultado negativo (RT-PCR)</li> <li>• Paciente después de una cuarentena adecuada</li> <li>• Paciente con IgG en suero a SARS-CoV-2 sin IgM virusspecific</li> </ul>
Detener SCIT o SLIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes sintomáticos con exposición o contacto con individuos positivos al SARS-CoV-2</li> <li>• Pacientes con resultados de prueba positivos (RT-PCR)</li> </ul>

**AIT** inmunoterapia con alérgenos; **SCIT** inmunoterapia subcutánea; **ABERTURA**, inmunoterapia sublingual; **RT-PCR**, reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa.

Figuras legendarias

Figura 1. Ciclo de fijación, internalización y replicación del SARS-CoV-2 en células epiteliales y el efecto principal de los agentes antivirales. La unión de la proteína de pico de SARS-CoV-2 (S) a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) media la endocitosis del virus en la célula huésped. La entrada celular del virus depende tanto de la unión de las proteínas S virales a los receptores celulares como de la proteína S cebadora por la serina proteasa transmembrana proteasa / serina (TMPRSS) 2. Cefarantina / ACE2 recombinante humano y mesilato de camostato son los inhibidores de entrada viral, que evitan la unión de la proteína S a ACE2 y el cebado, respectivamente. En la etapa de no recubrimiento, los viriones se internalizan por endocitosis mediada por receptor que el pH bajo en el endosoma desencadena la

fusión de las membranas víricas y endosómicas y el genoma viral ssRNA (+) se libera en el citoplasma. Arbidol la cloroquina, la hidroxicloroquina y la mefloquina bloquean esta etapa de recubrimiento. La transcripción del genoma viral y la escisión proteolítica de la poliproteína replicasa y las proteínas traductoras resultantes se procesan en la ARN polimerasa dependiente de ARN viral (RdRp). Lopinavir, ritonavir, remdesivir y favipiravir previenen la proteólisis y la actividad de RdRp. Las proteínas no estructurales y estructurales, incluidas las proteínas de nucleocápside, se expresan como ARN subgenómicos. La salemectina y el resveratrol pueden inhibir la actividad de la helicasa viral, la síntesis de ARNm viral y la expresión de proteínas nucleocápsidas. El ensamblaje y la gemación de proteínas virales y nucleocápsides se producen en las membranas del retículo endoplásmico (RE), el compartimento intermedio ER-Golgi (ERGIC) y / o el complejo de Golgi. Los nuevos viriones SARS-CoV-2 son liberados por exocitosis. y la mefloquina bloquea esta etapa de recubrimiento. La transcripción del genoma viral y la escisión proteolítica de la poliproteína replicasa y las proteínas traductoras resultantes se procesan en la ARN polimerasa dependiente de ARN viral (RdRp). Lopinavir, ritonavir, remdesivir y favipiravir previenen la proteólisis y la actividad de RdRp. Las proteínas no estructurales y estructurales, incluidas las proteínas de nucleocápside, se expresan como ARN subgenómicos. La salemectina y el resveratrol pueden inhibir la actividad de la helicasa viral, la síntesis de ARNm viral y la expresión de proteínas nucleocápsidas. El ensamblaje y la gemación de proteínas virales y nucleocápsides se producen en las membranas del retículo endoplásmico (RE), el compartimento intermedio ER-Golgi (ERGIC) y / o el complejo de Golgi. Los nuevos viriones SARS-CoV-2 son liberados por exocitosis. y la mefloquina bloquea esta etapa de recubrimiento. La transcripción del genoma viral y la escisión proteolítica de la poliproteína replicasa y las proteínas traductoras resultantes se procesan en la ARN polimerasa dependiente de ARN viral (RdRp).

Figura 2. Diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 a través de diferentes pruebas de diagnóstico a lo largo del tiempo según el período de incubación, el inicio de la enfermedad, la enfermedad clínica y la convalecencia.

Figura 3. Medidas preventivas para la infección por SARS-CoV-2 y control para proveedores de atención médica. PPE, equipo de protección personal (máscara médica, protección para los ojos / la cara, guantes, bata de manga larga y delantal impermeable). \* Sala con ventilación adecuada: ventilación natural con flujo de aire de al menos 160 L / s por paciente, o salas de presión negativa con al menos 12 cambios de aire por hora. Dirección controlada del flujo de aire cuando se usa ventilación mecánica (adaptado de "OMS: Prevención y control de infecciones durante la atención médica cuando se sospecha COVID-19"). 127

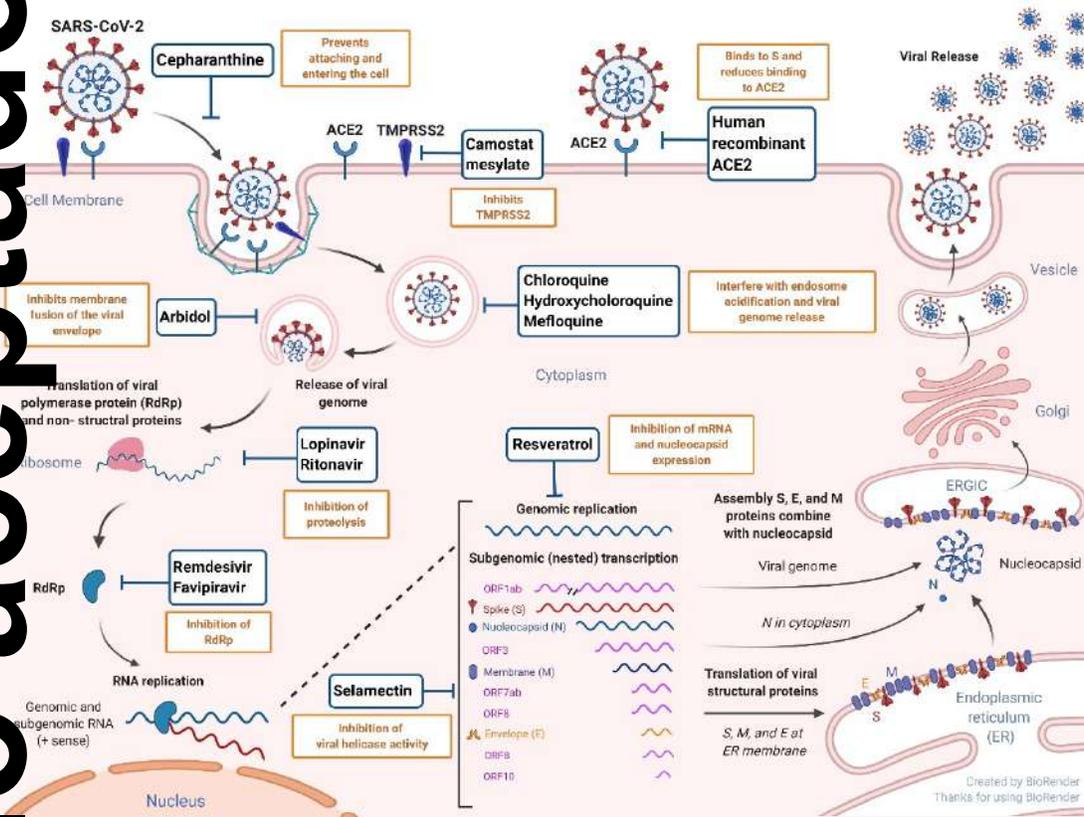
**Figura 4.** Organización de una clínica de alergia durante la pandemia de COVID-19. Los pacientes deben ser evaluados para determinar aquellos que necesitan una consulta cara a cara y aquellos en riesgo de infección con SARS-CoV-

2. La telesalud debe tener prioridad en las clínicas de alergia. Deben evitarse los procedimientos con alto riesgo de generar partículas en el aire. Los pacientes deben estar motivados para notificar a sus profesionales de la salud en caso de exacerbaciones o cambios en sus síntomas habituales.

**Figura 5.** Consideraciones prácticas para las terapias de alergia durante la pandemia de COVID-19. Continuación de los antihistamínicos H1 de segunda generación para el tratamiento de la rinitis alérgica y la urticaria, los corticosteroides tópicos para la dermatitis atópica, los corticosteroides nasales para la rinitis alérgica y los corticosteroides inhalados para el asma. La inmunoterapia subcutánea (SCIT) y la inmunoterapia sublingual (SLIT) para alergias respiratorias y venenosas deben continuarse en individuos no infectados y pacientes recuperados de COVID-19 y deben suspenderse en pacientes diagnosticados con COVID-19 o sospechosos de SARS-CoV- 2 infección hasta que se establezca la resolución de COVID-19. Los productos biológicos deben continuar, si es posible como autoadministración en el hogar,

**Figura 6** Manifestaciones cutáneas de COVID-19. Varias manifestaciones cutáneas pueden estar potencialmente asociadas con la enfermedad: 1) la inflamación local de la piel a menudo está relacionada con la respuesta de anticuerpos hacia los nucleótidos virales y se presenta como erupción morbiliforme, lesiones maculopapulares, exantemas vesiculares, urticaria y eritema multiforme; 2) la inflamación sistémica se asocia con vasculitis y trombosis que se manifiesta como cianosis periférica, livedo reticularis y lesiones similares a sabañones; 3) las reacciones de hipersensibilidad a las drogas pueden ocurrir con mayor frecuencia durante la pandemia debido al mayor uso de drogas e interacciones de drogas, lo que puede resultar en erupción morbiliforme, eritrodermia, pustulosis exantematosa y anafilaxia.

Figura 1



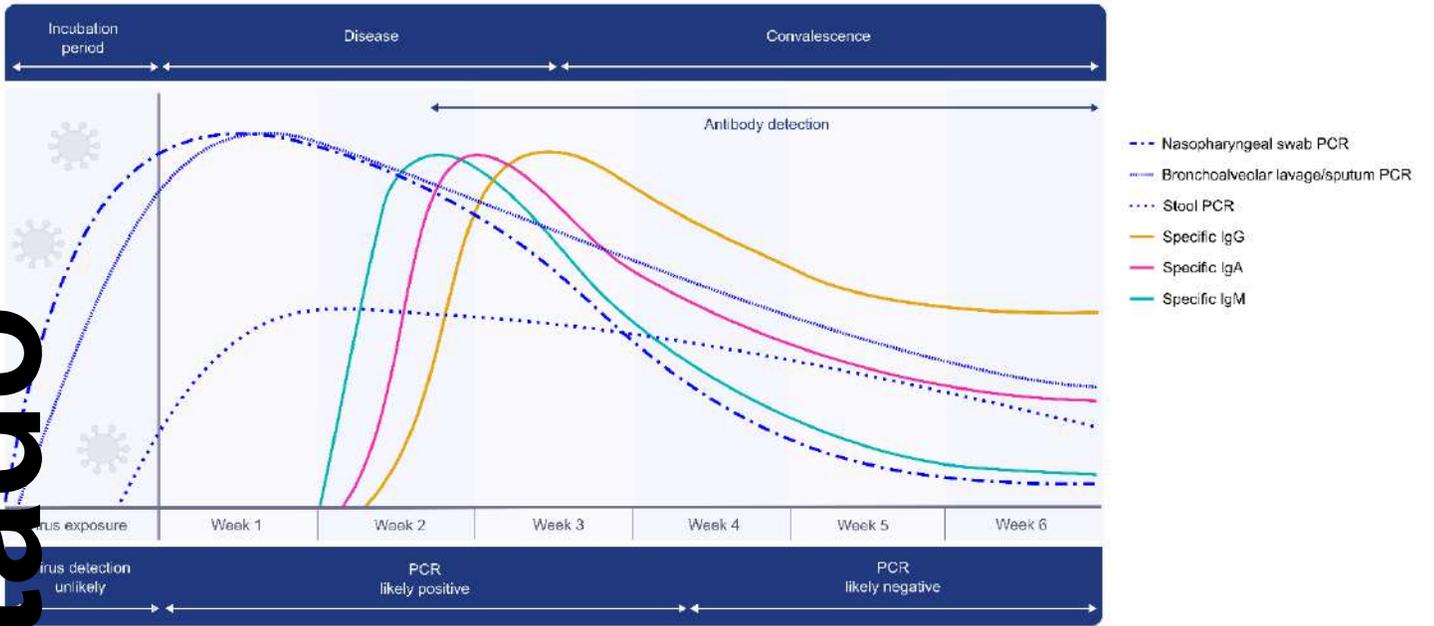


Figura 2

## Measures for SARS-CoV-2 infection prevention and control for health care providers

Triage	Measures for patients	Infection control policies	Procedures
 <p>Maintain a high level of clinical suspicion Use screening tools (telemedicine, questionnaires) Select patients requiring face-to-face consultation Identify patients at risk of infection Establish a well-equipped triage at the entrance to the facility, supported by trained staff</p>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>Promote compliance of general hygiene measures (e.g. face mask, hand disinfection)</li> <li>Ensure social distancing (at least 1.5-2 meters between patients and limit hospital companions)</li> <li>Educate patients on early recognition of symptoms and consultation protocols</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>Ensure regular surface disinfection (e.g. door handles)</li> <li>Use well-ventilated single rooms for face-to-face visits</li> <li>Wear appropriate PPE at all time and dispose them after patient care</li> <li>Disinfect medical equipment (e.g. stethoscope) between use</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>Use an adequately ventilated room*</li> <li>Wear appropriate PPE according to procedure risk</li> <li>Avoid non-essential aerosol-generating procedures (e.g. spirometry)</li> <li>Keep patient-to-staff ratio to the minimum required for the patient's care</li> </ul>

Figura 3

Organization of an allergy clinic during the COVID-19 pandemic



1. Prioritize the use of **telehealth** in delivering allergy/immunology services (e.g. video, chat, email, internet, remote monitoring)



2. Select the patients needing direct consultation based on proper **screening protocols** for prevention of disease spread



3. Avoid and re-schedule high-risk procedures:

- **Lung function testing** (i.e. spirometry, FeNO, IOS, bronchial provocation test)
- **Food/drug provocation tests** (unless critical nutritional/drug need)
- **Nasal provocation test, rhinoscopy and nasal cytology**
- **Initiation or up dosing of any food immunotherapy**



4. Motivate patients to notify their healthcare professionals in case of exacerbation or deterioration of symptoms which cannot be appropriately managed at home

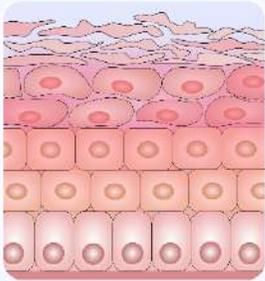
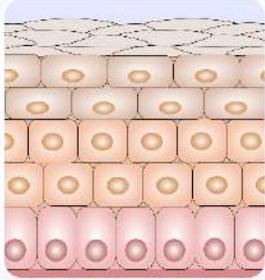
Figura 4.

Figura 5

Practical considerations for allergy therapies during COVID-19

Therapies	Non-infected or recovered from COVID-19	COVID-19 diagnosed or suspected of SARS-CoV-2 infection
 <b>Second-generation H1-antihistamines for allergic rhinitis and urticaria</b>	Continue	Continue
 <b>Topical corticosteroids for atopic dermatitis</b>	Continue	Continue
 <b>Nasal corticosteroids for allergic rhinitis</b>	Continue	Continue
 <b>Inhaled corticosteroids for asthma</b>	Continue	Continue
 <b>SCIT or SLIT for allergic rhinitis, asthma or venom allergy</b>	Continue	Stop until COVID-19 resolution is established
 <b>Biologicals</b>	Continue (if possible as home self-administration)	Stop until COVID-19 resolution is established

## Cutaneous manifestations of COVID-19



### 1. Local skin inflammation

→ Circulating antibodies - response to viral nucleotides

- Morbilliform rash
- Maculopapular lesions
- Vesicular exanths
- Urticaria
- Erythema multiforme

### 2. Systemic inflammation

→ Vasculitis - thrombosis

- Peripheral cyanosis (bullae-dry gangrene)
- Petechial rash
- Livedo reticularis
- Chilblain-like lesions

### 3. Drug hypersensitivity

→ Increased risk of adverse reactions - increased risk of drug interactions

- Morbilliform rash
- Erythroderma
- Exanthematous pustulosis
- Anaphylaxis

Figura 6

## Referencias

- Li Q, Guan X, Wu P y col. Dinámica de transmisión temprana en Wuhan, China, de la nueva neumonía infectada por coronavirus. *N Engl J Med.* 2020; 382 (13): 1199-1207.
- OMS. Coronavirus enfermedad (COVID-2019) situación informes. 2020; <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Consultado el 4 de junio de 2020.
- Tsang TK, Wu P, Lin Y, Lau EHY, Leung GM, Cowling BJ. Efecto de cambiar las definiciones de casos para COVID-19 sobre la curva epidémica y los parámetros de transmisión en China continental: un estudio de modelado. *Lancet Public Health.* 2020; 5 (5): e289-e296.
- Bai Y, Yao L, Wei T y col. Presunta transmisión portadora asintomática de COVID-19. *JAMA* 2020
- Dong X, Cao YY, Lu XX, et al. Once caras de la enfermedad por coronavirus 2019. *Alergia.* 2020
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. El origen proximal de SARSCoV-2. *Nat Med.* 2020; 26 (4): 450-452.
- Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. Análisis de red filogenética de genomas de SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2020; 117 (17): 9241-9243.
- Wang Q, Zhang Y, Wu L y col. Base estructural y funcional de la entrada de SARS-CoV-2 mediante el uso de ACE2 humano. *Célula.* 2020; 181 (4): 894-904 e899.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. La entrada de células SARS-CoV-2 depende de ACE2 y TMPRSS2 y está bloqueada por un inhibidor de proteasa clínicamente probado. *Célula.* 2020; 181 (2): 271-280 e278.

- 10) Radzikowska U, Ding M, Tan G y col. Distribución de ACE2, CD147, ciclofilinas, CD26 y otras moléculas asociadas al SARS-CoV-2 en diversos tejidos humanos y células inmunes en la salud y la enfermedad. *Presentada. 2020*
- 11) Sungnak W, Huang N, Becavin C, et al. Los factores de entrada de SARS-CoV-2 se expresan altamente en las células epiteliales nasales junto con los genes inmunes innatos. *Nat Med. 2020; 26 (5): 681-687.*
- 12) Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. El receptor ACE2 del SARS-CoV-2 es un gen estimulado por interferón en las células epiteliales de las vías respiratorias humanas y se detecta en subconjuntos celulares específicos a través de los tejidos. *Célula. 2020; 181 (5): 1016-1035 e1019.*
- 13) Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. La secuenciación de ARN de una sola célula de 13 tejidos humanos identifica la célula tipos y receptores de coronavirus humanos. *Biochem Biophys Res Commun. 2020; 526 (1): 135-140.*
- 14) Radzikowska U, Ding M, Tan G y col. Distribución de ACE2, CD147, CD26 y otras moléculas asociadas al SARSCoV-2 en tejidos y células inmunes en la salud y en el asma, EPOC, obesidad, hipertensión y factores de riesgo de COVID-19. *Alergia. 2020*
- 15) Zang R, Gómez Castro MF, McCune BT, et al. TMPRSS2 y TMPRSS4 promueven la infección por SARSCoV-2 de los enterocitos humanos del intestino delgado. *Sci Immunol. 2020; 5 (47): eabc3582.*
- 16) Iwasaki A, Yang Y. El peligro potencial de respuestas de anticuerpos subóptimas en COVID-19. *Nat Rev Immunol. 2020*
- 17) Whitworth KM, Rowland RRR, Petrovan V, et al. Resistencia a la infección por coronavirus en cerdos con deficiencia de amino peptidasa N. *Res transgénico. 2019; 28 (1): 21-32.*
- 18) Holmes RS, Spradling-Reeves KD, Cox LA. Genes y proteínas de glutamil aminopeptidasa de mamíferos (ENPEP): estudios comparativos de un importante contribuyente a la hipertensión arterial. *J Minería de datos Genómica Proteómica. 2017; 8 (2).*
- 19) Vankadari N, Wilce JA. Coronavirus emergente de WuHan (COVID-19): escudo de glucano y predicción de estructura de la glucoproteína espiga y su interacción con el CD26 humano. *Emerg Microbios Infect. 2020; 9 (1): 601-604.*
- 20) Itoyama S, Keicho N, Quy T, et al. ACE1 polimorfismo y progresión del SARS. *Biochem Biophys Res Commun. 2004; 323 (3): 1124-1129.*
- 21) Trouillet-Assant S, Viel S, Gaymard A, y col. Tipo I IFN inmunoprofilado en pacientes COVID-19. *J Allergy Clin Immunol. 2020*

- 22) Chu H, Chan JF, Wang Y, et al. Perfiles de replicación comparativa y activación inmune de SARS-CoV-2 y SARS-CoV en pulmones humanos: un estudio ex vivo con implicaciones para la patogénesis de COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020
- 23) DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Jimenez-Guardeno JM, et al. Genes de virulencia de coronavirus con enfoque principal en el gen de la envoltura del SARS-CoV. *Virus Res*. 2014; 194: 124-137.
- 24) Karamloo F, Konig R. SARS-CoV-2 inmunogenicidad en la encrucijada. *Alergia*. 2020; n / a (n / a).
- 25) Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Características clínicas de 140 pacientes infectados con SARSCoV-2 en Wuhan, China. *Alergia*. 2020
- 6) Joob B, Wiwanitkit V. SARS-CoV-2 y VIH. *J Med Virol*. 2020; n / a (n / a).
- 7) Shah B, Modi P, Sagar SR. Estudios in silico sobre agentes terapéuticos para COVID-19: enfoque de reutilización de fármacos. *Life Sci*. 2020; 252: 117652.
- 8) Lu J, Cui J, Qian Z y col. Sobre el origen y la evolución continua del SARS-CoV-2. *National Science Review*. 2020
- 9) Su Y, Anderson D, Young B y col. Descubrimiento de una deleción de 382 nt durante la evolución temprana del SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020
- 10) Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Dinámica de la carga viral y gravedad de la enfermedad en pacientes infectados con SARS-CoV-2 en la provincia de Zhejiang, China, enero-marzo de 2020: estudio de cohorte retrospectivo. *BMJ*. 2020; 369: m1443.
- 11) Yang R, Gui X, Xiong Y. Comparación de las características clínicas de pacientes con enfermedad por coronavirus asintomática versus sintomática 2019 en Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (5): e2010182.
- 32) Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Carga viral de SARS-CoV-2 en muestras clínicas. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (4): 411-412.
- 33) Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidencia de infección gastrointestinal del SARS-CoV-2. *Gastroenterología* 2020; 158 (6): 1831-1833 e1833.
- 34) Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Artículo de revisión: características gastrointestinales en COVID-19 y la posibilidad de transmisión fecal. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51 (9): 843-851.
- 35) Woo PC, Lau SK, Wong BH, et al. Perfil longitudinal de los anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG), IgM e IgA contra el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) proteína nucleocápside en pacientes con neumonía debido al coronavirus SARS. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004; 11 (4): 665-668.

- 36) Mo H, Zeng G, Ren X y col. Perfil longitudinal de anticuerpos contra SARS-coronavirus en pacientes con SARS y su importancia clínica. *Respirología* 2006; 11 (1): 49-53.
- 37) Long QX, Liu BZ, Deng HJ, y col. Respuestas de anticuerpos al SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19. *Nat Med*. 2020
- 38) Wang B, Wang L, Kong X y col. Coexistencia a largo plazo de SARS-CoV-2 con respuesta de anticuerpos en pacientes con COVID-19. *J Med Virol*. 2020
- 39) Yu HQ, Sun BQ, Fang ZF, et al. Características distintivas de la respuesta IgA específica de SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19. *Eur Respir J*. 2020: 2001526.
- 40) Breedveld A, van Egmond M. IgA y Fc $\alpha$ RI: Roles patológicos y oportunidades terapéuticas. *Frente Immunol*. 2019; 10: 553.
- 41) Jiménez-Saiz R, Patil SU. La respuesta multifacética de las células B en la inmunoterapia con alérgenos. *Curr Alergia Asma Rep*. 2018; 18 (12): 66.
- 42) Hsueh PR, Huang LM, Chen PJ, Kao CL, Yang PC. Evolución cronológica de los anticuerpos IgM, IgA, IgG y neutralización después de la infección por coronavirus asociado al SARS. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10 (12): 1062-1066.
- 43) Yongchen Z, Shen H, Wang X y cols. Diferentes patrones longitudinales de ácido nucleico y resultados de pruebas serológicas basadas en la gravedad de la enfermedad de pacientes con COVID-19. *Emerg Microbios Infect*. 2020; 9 (1): 833-836.
- 44) Huang AT, García-Carreras B, Hitchings MDT, et al. Una revisión sistemática de la inmunidad mediada por anticuerpos contra coronavirus: cinética de anticuerpos, correlatos de protección y asociación de anticuerpo respuestas con gravedad de enfermedad. *medRxiv*. 2020: 2020.2004.2014.20065771.
- 45) Grzelak L, Temmam S, Planchais C, et al. Análisis serológico de SARS-CoV-2 de pacientes hospitalizados con COVID-19, pauci-sintomáticos individuos y donantes de sangre. *medRxiv*. 2020: 2020.2004.2021.20068858.
- 46) Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, et al. El sistema inmunitario de los niños: ¿la clave para comprender la susceptibilidad al SARS-CoV-2? *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4 (6): 414-416.
- 47) Wen W, Su W, Tang H y col. Perfil de células inmunes de pacientes con COVID-19 en la etapa de recuperación mediante secuenciación unicelular. *Cell Discov*. 2020; 6: 31.
- 48) Randolph HE, Barreiro LB. Inmunidad de rebaño: comprensión de COVID-19. *Inmunidad*. 2020; 52 (5): 737-741.

- 49) Kwok KO, Lai F, Wei WI, Wong SYS, Tang JWT. Inmunidad de rebaño: estimación del nivel requerido para detener las epidemias de COVID-19 en los países afectados. *J infectar.* 2020; 80 (6): e32-e33.
- 50) Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, et al. Consideraciones sobre productos biológicos para pacientes con enfermedad alérgica en tiempos de la pandemia de COVID-19: una declaración de EAACI. *Alergia.* 2020
- 51) Blauvelt A, Simpson EL, Tyring SK, et al. Dupilumab no afecta los correlatos de la inmunidad inducida por la vacuna: un ensayo aleatorizado, controlado con placebo en adultos con dermatitis atópica de moderada a grave. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80 (1): 158-167 e151.
- 52) Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. ¿Las enfermedades respiratorias crónicas o su tratamiento afectan el riesgo de infección por SARS-CoV-2? *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (5): 436-438.
- 53) Carli G, Cecchi L, Stebbing J, Parronchi P, Farsi A. ¿Es el asma protector contra COVID-19? *Alergia.* 2020
- 54) Avdeev S, Moiseev S, Brovko M, y col. Baja prevalencia de asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes de unidades de cuidados intensivos con COVID-19. *Alergia.* 2020
- 55) Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Asociación de alergia respiratoria, asma y expresión del receptor de SARS-CoV-2 ACE2. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; en prensa.
- 56) Jiménez-Saiz R, Chu DK, Mandur TS, et al. Las respuestas de memoria de por vida perpetúan la inmunidad humoral contra TH2 y la anafilaxia en la alergia alimentaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140 (6): 1604-1615 e1605.
- 57) Dhawale VS, Amara VR, Karpe PA, Malek V, Patel D, Tikoo K. La activación de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) atenúa la inflamación alérgica de las vías respiratorias en el modelo de asma en ratas. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016; 306: 17-26.
- 58) Roisman GL, Danel CJ, Lacronique JG, Alhenc-Gelas F, Dusser DJ. La disminución de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina en el epitelio de las vías respiratorias de sujetos asmáticos está asociada con la inflamación de eosinófilos. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104 (2 Pt 1): 402-410.
- 59) Sajuthi SP, DeFord P, Jackson ND, y col. La inflamación de tipo 2 y de interferón regulan fuertemente la expresión génica relacionada con el SARS-CoV-2 en el epitelio de las vías respiratorias. *bioRxiv.* 2020: 2020.2004.2009.034454.
- 60) Azkur AK, Akdis M, Azkur D, y col. Respuesta inmune al SARS-CoV-2 y mecanismos de cambios inmunopatológicos en COVID-19. *Alergia.* 2020
- 61) Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Respuestas de eosinófilos durante las infecciones por COVID-19 y la vacunación contra el coronavirus. *J Allergy Clin Immunol.* 2020

- 62) Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsias, Oklahoma, EE. UU. *Soy J Clin Pathol.* 2020; 153 (6): 725-733.
- 63) Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. Documento de posición de EAACI sobre cómo clasificar las manifestaciones cutáneas de hipersensibilidad a fármacos. *Alergia.* 2019; 74 (1): 14-27.
- 64) Jesenak M, Schwarze J. Eosinófilos pulmonares: ¿un nuevo "sumidero de virus" defectuoso en el asma? *Alergia.* 2019; 74 (10): 1832-1834.
- sesenta y cinco) Jesenak M, Banovcin P, Diamant Z. COVID-19, enfermedades respiratorias inflamatorias crónicas y eosinófilos - Observaciones de series de casos clínicos informados. *Alergia.* 2020; n / a (n / a).
- 66) Zhang M, Guogang, X., Fengming, D. ; Han, L; Dongning, Y. ; Hongzhou, L. El papel de los recuentos de eosinófilos en sangre periférica en COVID-19 *Alergia.* 2020
- 67) Hassani M, Leijte G, Bruse N, et al. Diferenciación y activación de eosinófilos en la médula ósea humana durante la endotoxemia humana experimental. *J Leukoc Biol.* 2020
- 68) Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Características clínicas de 85 casos fatales de COVID-19 de Wuhan. Un estudio observacional retrospectivo. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201 (11): 1372-1379.
- 69) Huang C, Wang Y, Li X y col. Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. *Lanceta.* 2020; 395 (10223): 497-506.
- 70) Rolot M, Dougall AM, Chetty A, y cols. La IL-4 inducida por helmintos expande las células T CD8 (+) de memoria presentes para el control temprano de la infección viral. *Nat Commun.* 2018; 9 (1): 4516.
- 71) Bradbury RS, Piedrafita D, Greenhill A, Mahanty S. ¿La coinfección por helmintos modulará la gravedad de COVID-19 en regiones endémicas? *Nat Rev Immunol.* 2020; 20 (6): 342.
- 72) Ulrich H, Pillat MM. CD147 como objetivo para el tratamiento con COVID-19: efectos sugeridos de la azitromicina y el compromiso de las células madre. *Rep. De células madre* 2020; 16 (3): 434-440.
- 73) Herbinger KH, Hanus I, Beissner M, et al. Linfocitosis y linfopenia inducida por enfermedades infecciosas importadas: un estudio transversal controlado de 17.229 viajeros alemanes enfermos que regresan de los trópicos y subtropicales. *Am J Trop Med Hyg.* 2016; 94 (6): 1385-1391.
- 74) Qu R, Ling Y, Zhang YH, y col. La proporción de plaquetas a linfocitos se asocia con el pronóstico en pacientes con enfermedad por coronavirus-19. *J Med Virol.* 2020
- 75) Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, et al. La citotoxicidad de las células inmunes deterioradas en COVID-19 severo depende de IL-6. *J Clin Invest.* 2020
- 76) Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Objetivos de las respuestas de células T al coronavirus SARS-CoV-2 en humanos con enfermedad de COVID-19 e individuos no expuestos. *Célula.* 2020

- 77) Ng OW, Chia A, Tan AT, et al. Las respuestas de células T de memoria dirigidas al coronavirus del SARS persisten hasta 11 años después de la infección. *Vacuna*. 2016; 34 (17): 2008-2014.
- 78) Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reducción y agotamiento funcional de las células T en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Frente Immunol*. 2020; 11: 827.
- 79) Ma Y, Jiang J, Gao Y, et al. Investigue el progreso de la relación entre la piroptosis y la enfermedad. *Am J Transl Res*. 2018; 10 (7): 2213-2219.
- 80) Tan L, Wang Q, Zhang D, y cols. La linfopenia predice la gravedad de la enfermedad de COVID-19: un estudio descriptivo y predictivo. *Transducción de señal Objetivo Ther*. 2020; 5 (1): 33.
- 81) Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. En el ojo de la tormenta de citoquinas. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012; 76 (1): 16-32.
- 82) Behrens EM, Koretzky GA. Revisión: Síndrome de tormenta de citoquinas: mirando hacia la era de la medicina de precisión. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (6): 1135-1143.
- 83) Ye Q, Wang B, Mao J. La patogénesis y el tratamiento de la 'tormenta de citoquinas' en COVID-19. *J infectar*. 2020; 80 (6): 607-613.
- 84) Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Respuestas inmunitarias en COVID-19 y posibles vacunas: lecciones aprendidas de la epidemia de SARS y MERS. *Asiático Pac J Alergia Immunol*. 2020; 38 (1): 1-9.
- 85) Yang Y, Shen C, Li J y col. La elevación exuberante de IP-10, MCP-3 e IL-1ra durante la infección por SARSCoV-2 se asocia con la gravedad de la enfermedad y el desenlace fatal. *medRxiv*. 2020: 2020.2003.2002.20029975.
- 86) Ritchie AI, Singanayagam A. Inmunosupresión para hiperinflamación en COVID-19: ¿una espada de doble filo? *Lanceta*. 2020; 395 (10230): 1111.
- 87) Poston JT, Patel BK, Davis AM. Manejo de adultos en estado crítico con COVID-19. *JAMA* 2020
- 88) Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Tratamiento para el síndrome de dificultad respiratoria aguda grave de COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (5): 433-434.
- 89) Brough HA, Kalayci O, Sediva A, et al. Manejo de alergias e inmunodeficiencias infantiles durante las epidemias de virus respiratorios - La pandemia de COVID-19 2020: una declaración de la sección EAACI sobre pediatría. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020
- 90) Qin C, Zhou L, Hu Z, y col. Desregulación de la respuesta inmune en pacientes con COVID-19 en Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020

- 91) Michalovich D, Rodriguez-Perez N, Smolinska S, et al. La obesidad y la gravedad de la enfermedad aumentan el microbioma inmune perturbado interacciones en pacientes con asma *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 5711.
- 92) Wu Q, Zhou L, Sun X y col. Metabolismo lipídico alterado en pacientes con SARS recuperados doce años después de la infección. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 9110.
- 93) Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Patogenia del síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40 (1): 31-39.
- 94) Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Endotelialitis vascular pulmonar, trombosis y angiogénesis en Covid-19. *N Engl J Med.* 2020
- 95) Sokolowska M LZ, Agache y otros, Untermayer, E. Inmunología de COVID-19: mecanismos, resultado clínico, diagnóstico y perspectivas: un informe de la 1 Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) *Alergia.* 2020
- 96) Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. Neumonía COVID-19: ¿SDRA o no? *Cuidado crítico.* 2020; 24 (1): 154.
- 97) Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Síndrome de dificultad respiratoria aguda: avances en el diagnóstico y el tratamiento. *JAMA* 2018; 319 (7): 698-710.
- 98) O'Neill LAJ, Netea MG. Inmunidad entrenada inducida por BCG: ¿puede ofrecer protección contra COVID19? *Nat Rev Immunol.* 2020; 20 (6): 335-337.
- 99) Ozdemir C, Kucuksezer UC, Tamay ZU. ¿La vacuna BCG está afectando la propagación y la gravedad de COVID-19? *Alergia.* 2020; n / a (n / a).
100. Gursel M, Gursel I. ¿Es la inmunidad entrenada inducida por la vacuna BCG global relevante para la progresión de la pandemia de SARS-CoV-2? *Alergia.* 2020; n / a (n / a).
101. Hamiel U, Kozer E, Youngster I. Tasas de SARS-CoV-2 en adultos jóvenes vacunados y no vacunados con BCG. *JAMA* 2020
102. Curtis N, Gorrión A, Ghebreyesus TA, Netea MG. Considerando la vacuna BCG para reducir el impacto de COVID-19. *Lanceta.* 2020; 395 (10236): 1545-1546.
103. OMS. Bacille Calmette-Guerin (BCG) vacunación y COVID-19. 2020; [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-\(bcg\)vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-(bcg)vaccination-and-covid-19). Consultado el 29 de abril de 2020.
104. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Shock hiperinflamatorio en niños durante la pandemia de COVID-19. *Lanceta.* 2020; 395 (10237): 1607-1608.

105. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. Un brote de enfermedad grave similar a Kawasaki en el epicentro italiano de la epidemia de SARS-CoV-2: un estudio observacional de cohorte. *Lanceta*. 2020
106. Viner RM, enfermedad similar a Whittaker E. Kawasaki: complicación emergente durante la pandemia de COVID-19. *Lanceta*. 2020
107. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hallazgos hematológicos y complicaciones de COVID-19. *Soy J Hematol*. 2020
108. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *N Engl J Med*. 2020; 382 (18): 1708-1720.
109. Lechner M, Chandrasekharan D, Jumani K, et al. La anosmia como síntoma de presentación de la infección por SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud: una revisión sistemática de la literatura, series de casos y recomendaciones para la evaluación y el manejo clínico. *Rinología* 2020
110. Zhou F, Yu T, Du R y col. Curso clínico y factores de riesgo de mortalidad de pacientes hospitalizados adultos con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. *Lanceta*. 2020; 395 (10229): 1054-1062.
111. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpretación de las pruebas de diagnóstico para SARS-CoV-2. *JAMA* 2020
112. Nalla AK, Casto AM, Huang MW, et al. Rendimiento comparativo de los ensayos de detección de SARS-CoV-2 utilizando siete conjuntos diferentes de sonda de cebador y un kit de ensayo. *J Clin Microbiol*. 2020; 58 (6): JCM.00557-00520.
113. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detección de SARS-CoV-2 en diferentes tipos de muestras clínicas. *JAMA* 2020
114. OMS. Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) en casos humanos sospechosos. 2020; <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-sospechosos-humanos-cases-20200117> Consultado el 24 de mayo de 2020.
115. Ozcurumez MK, Ambrosch A, Frey O, et al. Prueba de anticuerpos contra el SARS-CoV-2: preguntas que deben hacerse. *J Allergy Clin Immunol*. 2020
116. Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, et al. Respuesta de IgA-Ab a la glucoproteína espiga de SARS-CoV2 en pacientes con COVID-19: un estudio longitudinal. *Clin Chim Acta*. 2020; 507: 164-166.
117. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, y col. Diagnóstico de COVID-19: la enfermedad y las herramientas para la detección. *ACS Nano*. 2020; 14 (4): 3822-3835.

118. OMS. Asesoramiento sobre el uso de pruebas de inmunodiagnóstico en el punto de atención para COVID-19. 2020; <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>  
Consultado el 24 de mayo de 2020.
119. Pan Y, Li X, Yang G, et al. Enfoque inmunocromatográfico serológico en el diagnóstico de pacientes con COVID-19 infectados con SARS-CoV-2. *J infectar.* 2020
- 120 Lu X, Wang L, Sakthivel SK, et al. Panel de PCR de transcripción inversa en tiempo real de los CDC de EE. UU. Para la detección del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26 (8).
121. Zhang JJ, Cao YY, Dong X, et al. Características distintivas de los pacientes con COVID-19 con resultados iniciales positivos de rRT-PCR y negativos de rRT-PCR para SARS-CoV-2. *Alergia.* 2020; n / a (n / a).
122. Control ECfDPa. Orientación para el alta y el fin del aislamiento en el contexto de una comunidad generalizada de transmisión de COVID-19. 2020; <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-guidance-discharge-andending-isolation-first%20update.pdf>.  
Consultado el 21 de mayo de 2020.
123. Malipiero G, Paoletti G, Puggioni F, y col. Una unidad académica de alergia durante la pandemia de COVID-19 en Italia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020
124. Pfaar O KL, Jutel M, Akdis CA, Bousquet J, Breiteneder H, et al. . Pandemia de COVID-19: Consideraciones prácticas sobre la organización de una clínica de alergia: un documento de posición EAACI / ARIA. *Alergia.* 2020; en prensa.
125. Portnoy J, Waller M, Elliott T. Telemedicina en la era de COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (5): 1489-1491.
126. Kiecolt-Glaser JK, Heffner KL, Glaser R, y col. Cómo el estrés y la ansiedad pueden alterar las respuestas inmediatas y tardías de la prueba cutánea en la rinitis alérgica. *Psiconeuroendocrinología.* 2009; 34 (5): 670-680.
127. OMS. Prevención y control de infecciones durante la atención médica cuando se sospecha una nueva infección por coronavirus (nCoV). 2020; [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-andcontrol-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-andcontrol-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)  
Consultado el 24 de mayo de 2020.
128. Zhang Y, Zhang L. Práctica de manejo de la rinitis alérgica en China durante la pandemia de COVID-19. *Alergia Asma Immunol Res.* 2020; 12 (4): 738-742.
129. CDC. Directrices provisionales para bioseguridad y COVID-19. 2020; [cdc.gov/coronavirus/2019ncov/lab/lab-biosafety-guidelines.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/lab/lab-biosafety-guidelines.html). Consultado el 24 de mayo de 2020.

130. Du H, Dong X, Zhang J, et al. Características clínicas de 182 pacientes pediátricos con COVID-19 con diferentes severidades y estados alérgicos. *Alergia*. 2020
131. OSHA. COVID-19 - Control y prevención. 2020; <https://www.osha.gov/SLTC/covid19/controlprevention.html>. Consultado el 24 de mayo de 2020.
132. Bousquet J, Akdis C, Jutel M, et al. Corticosteroides intranasales en la rinitis alérgica en pacientes infectados con COVID-19: una declaración ARIA-EAACI. *Alergia*. 2020
- 133) Leonardi A, Fauquert JL, Doan S, et al. Manejo de la alergia ocular en el momento de COVID-19. *Alergia*. 2020; n / a (n / a).
134. Klimek L, Jutel M, Akdis C, et al. Manejo de la inmunoterapia con alérgenos en la pandemia de COVID-19: una declaración ARIA-EAACI. *Alergia*. 2020
135. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. Documento de posición europeo sobre rinosinusitis y pólipos nasales 2020. *Rinología* 2020; 58 (Supl S29): 1-464.
136. Pellegrino R, Cooper KW, Di Pizio A, Joseph PV, Bhutani S, Parma V. Corona Virus y los sentidos químicos: pasado, presente y futuro. *Sentidos Químicos*. 2020
137. Bilinska K, Jakubowska P, Von Bartheld CS, Butowt R. Expresión de las proteínas de entrada SARS-CoV-2, ACE2 y TMPRSS2, en células del epitelio olfativo: identificación de tipos celulares y tendencias con la edad. *ACS Chem Neurosci*. 2020; 11 (11): 1555-1562.
138. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Recuperación temprana después de una nueva anosmia de inicio durante la pandemia de COVID-19: un estudio de cohorte observacional. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 49 (1): 26.
139. Van Gerven L, Hellings PW, Cox T, Fokkens WJ, Hopkins C. Protección personal y entrega de procedimientos de base del cráneo rinológicos y endoscópicos durante el brote de COVID-19: ERS recomienda. *Rinología* 2020; 58 (3).
140. OMS. Uso racional de equipos de protección personal para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). 2020; [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCovIPCPE\\_use-2020.1-eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCovIPCPE_use-2020.1-eng.pdf). Consultado el 24 de mayo de 2020.
141. OMS. Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave cuando se sospecha COVID-19. 2020; [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-infección-respiratoria-aguda-cuando-nueva-coronavirus-\(ncov\)-infección-se-sospecha](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-infección-respiratoria-aguda-cuando-nueva-coronavirus-(ncov)-infección-se-sospecha). Consultado el 24 de mayo de 2020.

142. Simon F, Haggard M, Rosenfeld RM, et al. Consenso internacional (ICON) sobre el tratamiento de la otitis media con derrame en niños. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018; 135 (1S): S33-S39.
143. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, et al. Guía de práctica clínica: tubos de timpanostomía en niños. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 149 (1 Supl.): S1-35.
144. Sociedad BT. Consejos para profesionales de la salud que tratan a personas con asma (adultos) en relación a COVID-19. 2020; <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-mejoría/covid-19/bts-advice-for-healthcare-profesional-tratando-pacientes-con-asma/> Consultado el 21 de mayo de 2020.
145. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19 Genes relacionados en células de esputo en asma: relación con características demográficas y corticosteroides. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020
146. Johnston SL. Asma y COVID-19: ¿es el asma un factor de riesgo para resultados graves? *Alergia*. 2020
147. Licari A, Votto M, Brambilla I, et al. Alergia y asma en niños y adolescentes durante el brote de COVID: lo que sabemos y cómo podríamos prevenir los brotes de asma y alergia. *Alergia*. 2020; n / a (n / a).
148. Asma Gif. COVID-19: GINA RESPONDE A PREGUNTAS FRECUENTES SOBRE EL MANEJO DEL ASMA. 2020; <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequentlyasked-questions-on-asthma-management/>. Consultado el 21 de mayo de 2020.
149. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistencia de coronavirus en superficies inanimadas y su inactivación con agentes biocidas. *J Hosp Infect*. 2020; 104 (3): 246-251.
150. Llewellyn P, Sawyer G, Lewis S, et al. La relación entre FEV1 y PEF en la evaluación de la gravedad de la obstrucción de las vías aéreas. *Respirología* 2002; 7 (4): 333-337.
151. Goyal M, Goel A, Bhattacharya S, Verma N, Tiwari S. Variabilidad circadiana en las características de las vías respiratorias: un estudio espirométrico. *Chronobiol Int*. 2019; 36 (11): 1550-1557.
152. Matricardi PM, Dramburg S, Alvarez-Perea A, et al. El papel de las tecnologías móviles de salud en la atención de alergias: un documento de posición de EAACI. *Alergia*. 2020; 75 (2): 259-272.
153. Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, et al. COVID-19, asma y terapias biológicas: lo que necesitamos saber. *Organismo Mundial de Alergia J*. 2020: 100126.
154. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 y el papel de la inflamación crónica en pacientes con obesidad. *Int J Obes (Londres)*. 2020

155. Kruglikov IL, Scherer PE. El papel de los adipocitos y las células similares a los adipocitos en la gravedad de las infecciones por COVID-19. *Obesidad (Silver Spring)*. 2020
156. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, y col. Las células linfoides innatas productoras de interleucina-17 y el inflammasoma NLRP3 facilitan la hiperreactividad de las vías respiratorias asociada a la obesidad. *Nat Med*. 2014; 20 (1): 54-61.
157. Grace J, Mohan A, Lugogo NL. Obesidad y asma en adultos: desafíos de diagnóstico y manejo. *Curr Opin Pulm Med*. 2019; 25 (1): 44-50.
158. Estebanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez A, Ramon MD. Manifestaciones cutáneas en COVID-19: una nueva contribución. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020
159. Recalcati S. Manifestaciones cutáneas en COVID-19: una primera perspectiva. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (5): e212-e213.
160. Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Manifestaciones cutáneas en COVID-19: Lecciones aprendidas de la evidencia actual. *J Am Acad Dermatol*. 2020
161. Gelincik A BK, Çelik GE, Doña I, Mayorga L, Romano A, Soyer O, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Torres MJ. Diagnóstico y manejo de las reacciones de hipersensibilidad al fármaco en la enfermedad por Coronavirus 19. *Alergia*. 2020: (en prensa).
162. Wollenberg A, Flohr C, Simon D y col. Declaración del Grupo de trabajo europeo sobre dermatitis atópica (ETFAD) sobre la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-Cov-2) y la dermatitis atópica. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020
163. Meding B, Gronhagen CM, Bergstrom A, Kull I, Wrangsjö K, Liden C. Exposición al agua en las manos en adolescentes: un informe de la cohorte BAMSE. *Acta Derm Venereol*. 2017; 97 (2): 188-192.
164. Prescott SL, Larcombe DL, Logan AC, et al. El microbioma de la piel: impacto de los entornos modernos en la ecología de la piel, la integridad de la barrera y la programación inmunológica sistémica. *Organismo Mundial de Alergia J*. 2017; 10 (1): 29.
165. Yan Y, Chen H, Chen L, et al. Consenso de expertos chinos sobre la protección de la barrera de la piel y las membranas mucosas para los trabajadores de la salud que luchan contra la enfermedad por coronavirus 2019. *Dermatol Ther*. 2020: e13310.
166. Carugno A, Raponi F, Locatelli AG, y col. No hay evidencia de un mayor riesgo de infección por COVID-19 en pacientes tratados con Dupilumab para dermatitis atópica en un área de alta epidemia Bérgamo, Lombardía, Italia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020

167. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Eficacia y seguridad de Dupilumab en adolescentes con dermatitis atópica moderada a severa no controlada: un ensayo clínico aleatorizado de fase 3. *JAMA Dermatol.* 2019.

168. Schneeweiss MC, Pérez-Chada L, Merola JF. Seguridad comparativa de medicamentos inmunomoduladores sistémicos en adultos con dermatitis atópica. *J Am Acad Dermatol.* 2019.

169. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Manejo a largo plazo de dermatitis atópica moderada a severa con dupilumab y corticosteroides tópicos concomitantes (LIBERTY AD CHRONOS): un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y controlado con placebo. *Lanceta.* 2017; 389 (10086): 2287-2303.

170. Zhang Y, Cao W, Xiao M, et al. Características clínicas y de coagulación de 7 pacientes con pulmonía COVID-2019 crítica y acroisquemias. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2020; 41 (0): E006.

171. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Tratamientos farmacológicos para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): una revisión. *JAMA* 2020

172. Xu X, Ong YK, Wang Y. Papel de las estrategias de tratamiento complementario en COVID-19 y una revisión de las guías clínicas internacionales y nacionales. *Mil Med Res.* 2020; 7 (1): 22.

173. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. Guía provisional de ISTH sobre reconocimiento y manejo de la coagulopatía en COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (5): 1023-1026.

174. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: revisión sistemática de los efectos del tratamiento. *PLoS Medicina.* 2006; 3 (9): e343.

175. Yam LY, Lau AC, Lai FY, et al. Tratamiento con corticosteroides del síndrome respiratorio agudo severo en Hong Kong. *J infectar.* 2007; 54 (1): 28-39.

176. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. Sobre el uso de corticosteroides para la neumonía 2019-nCoV. *La Lanceta.* 2020; 395 (10225): 683-684.

177. NIH. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) guías de tratamiento. 2020; <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Consultado el 24 de mayo de 2020

178) Tratamiento de Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab en COVID-19: una experiencia de centro único. *J Med Virol.* 2020

179. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. Un estudio observacional de un solo centro de las características clínicas y el resultado a corto plazo de 20 pacientes con trasplante de riñón ingresados por neumonía por SARSCoV2. *Riñón Int.* 2020

180. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. Impacto de la dosis baja de tocilizumab sobre la tasa de mortalidad en pacientes con neumonía relacionada con COVID-19. *Eur J Intern Med.* 2020
181. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, et al. Tocilizumab para el tratamiento de pacientes graves con COVID-19: resultados preliminares de SMAteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganismos* 2020; 8 (5).
182. Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Uso no indicado de tocilizumab en pacientes con infección por SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020
183. Jacobs JP, Stammers AH, St Louis J, et al. Oxigenación por membrana extracorpórea en el tratamiento del compromiso pulmonar y cardíaco severo en COVID-19: experiencia con 32 pacientes. *ASAIO J.* 2020
184. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, et al. La terapia con tocilizumab redujo los ingresos y / o la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos en pacientes con COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020
185. Mazzitelli M, Arrighi E, Serapide F, et al. Uso de tocilizumab subcutáneo en pacientes con neumonía por COVID-19. *J Med Virol.* 2020
186. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 en receptores de trasplante de órganos sólidos: informe inicial del epicentro de EE. UU. *Am J Transplant.* 2020
187. Piva S, Filippini M, Turla F, et al. Presentación clínica y manejo inicial pacientes críticos con infección por coronavirus 2 con síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en Brescia, Italia. *J Crit Care.* 2020; 58: 29-33.
188. Sciascia S, Apra F, Baffa A, y col. Estudio prospectivo abierto, multicéntrico, de un solo brazo, sobre el uso fuera de la etiqueta de tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave. *Clin Exp Rheumatol.* 2020
189. Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab para el tratamiento de la neumonía grave por COVID-19 con síndrome hiperinflamatorio e insuficiencia respiratoria aguda: un estudio de centro único de 100 pacientes en Brescia, Italia. *Autoimmun Rev.* 2020: 102568.
190. Xu X, Han M, Li T y col. Tratamiento efectivo de pacientes graves con COVID-19 con tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2020; 117 (20): 10970-10975.
191. Xie M, Chen Q. Información sobre el nuevo coronavirus 2019: una revisión provisional actualizada y lecciones de SARS-CoV y MERS-CoV. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 119-124.
192. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. ¿Los pacientes con hipertensión y diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de infección por COVID-19? *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (4): e21.

193. Agencia EM. EMA aconseja sobre el uso de antiinflamatorios no esteroideos para COVID-19 2020; <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflamatorios-covid-19>. Consultado el 20 de mayo de 2020.
194. Bonini S, G. maltés COVID-19 Ensayos clínicos: la calidad importa más que la cantidad. *Alergia*. 2020
195. Zhou M, Zhang X, Qu J. Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19): una actualización clínica. *Frente Med*. 2020; 14 (2): 126-135.
196. Funck-Brentano C, Salem JE. Cloroquina o hidroxicloroquina para COVID-19: ¿por qué podrían ser peligrosos? *La lanceta*. 2020
197. McKee DL, Sternberg A, Stange U, Laufer S, Naujokat C. Drogas candidatas contra SARSCoV-2 y COVID-19. *Pharmacol Res*. 2020; 157: 104859.
198. Bian H, Zheng ZH, Wei D, y col. El meplazumab trata la neumonía por COVID-19: una etiqueta abierta, concurrente revisado Añadir clínico juicio. *medRxiv*. 2020: 2020.2003.2021.20040691.
199. Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibición de infecciones por SARS-CoV-2 en tejidos humanos diseñados mediante ACE2 humano soluble en grado clínico. *Célula*. 2020; 181 (4): 905-913 e907.
200. Ford N, Vitoria M, Rangaraj A, Norris SL, Calmy A, Doherty M. Revisión sistemática de la eficacia y seguridad de los medicamentos antirretrovirales contra el SARS, MERS o COVID-19: evaluación inicial. *J Int SIDA Soc*. 2020; 23 (4): e25489.
201. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Uso compasivo de Remdesivir para pacientes con Covid-19 grave. *N Engl J Med*. 2020
202. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir para el tratamiento del informe preliminar de Covid-19. *N Engl J Med*. 2020
203. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, et al. COVID-19 en pacientes con VIH: serie de casos clínicos. *Lancet VIH*. 2020; 7 (5): e314-e316.
204. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. Un ensayo de lopinavir-ritonavir en adultos hospitalizados con covid-19 grave. *N Engl J Med*. 2020; 382 (19): 1787-1799.
205. Duan K, Liu B, Li C y col. Efectividad de la terapia plasmática convaleciente en pacientes con COVID-19 grave. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2020; 117 (17): 9490-9496.
206. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combinando tratamientos antivirales y antiinflamatorios. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (4): 400-402.

207. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Terapia con baricitinib en COVID-19: un estudio piloto sobre seguridad e impacto clínico. *J infectar.* 2020
208. Harigai M. Evidencia creciente de la seguridad de los inhibidores de JAK en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatología (Oxford).* 2019; 58 (Supl. 1): i34-i42.
209. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. El fármaco ivermectina aprobado por la FDA inhibe la replicación de SARS-CoV-2 in vitro. *Res antivirales.* 2020; 178: 104787.
210. Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LR. La dosis aprobada de ivermectina sola no es la dosis ideal para el tratamiento de COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020
211. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Estudio observacional de hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados con Covid-19. *N Engl J Med.* 2020
212. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Efecto de dosis altas versus bajas de difosfato de cloroquina como terapia adyuvante para pacientes hospitalizados con infección respiratoria aguda grave por síndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (4): e208857.
213. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Resultados del uso de hidroxicloroquina en veteranos de los Estados Unidos hospitalizados con Covid-19. *medRxiv.* 2020: 2020.2004.2016.20065920.
214. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. Un ensayo aleatorizado de hidroxicloroquina como profilaxis posexposición para Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020
215. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Respuesta desequilibrada del host al desarrollo de unidades de SARS-CoV2 de COVID-19. *Célula.* 2020; 181 (5): 1036-1045 e1039.
216. Khoury M, Cuenca J, Cruz FF, Figueroa FE, Rocco PRM, Weiss DJ. Estado actual de las terapias basadas en células para las infecciones del virus respiratorio: aplicabilidad a COVID-19. *Eur Respir J.* 2020
217. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor de SARS-CoV-2: mecanismos moleculares y posible objetivo terapéutico. *Medicina de cuidados intensivos.* 2020; 46 (4): 586-590.
218. OMS. COVID-19 y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor. 2020; <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/covid-19-and-the-use-of-angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-receptor-blockers> Consultado el 27 de mayo de 2020.
219. Bao L, Deng W, Gao H, y col. Falta de reinfección en macacos rhesus infectados con SARSCoV-2. *bioRxiv.* 2020: 2020.2003.2013.990226.

220. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Beneficio clínico de remdesivir en macacos rhesus infectados con SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020: 2020.2004.2015.043166.
221. Soldatov VO, Kubekina MV, Silaeva YY, Bruter AV, Deykin AV. En el camino de ratones sensibles al SARS-CoV al modelo murino COVID-19. En: Pensoft Publishers; 2020
222. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, et al. El panorama de desarrollo de la vacuna COVID-19. *Nat Rev Drug Discov*. 2020; 19 (5): 305-306.
223. OMS. SEQUÍA paisaje de COVID-19 candidato vacunas 2020; <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/novel-coronavirus-landscape-covid19fbda851295d245e48d8d0a78b35af7ff.pdf?sfvrsn=> Consultado el 25 de mayo de 2020.
224. Barnes CO, West AP, Huey-Tubman KE, et al. Las estructuras de los anticuerpos humanos unidos al pico SARS-CoV-2 revelan epítomos comunes y características recurrentes de los anticuerpos. *bioRxiv*. 2020: 2020.2005.2028.121533.
225. Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. Anticuerpos neutralizantes humanos provocados por la infección por SARS-CoV-2. *Naturaleza*. 2020
- Shi R, Shan C, Duan X, et al. Un anticuerpo neutralizante humano se dirige al sitio de unión al receptor de SARS-CoV-2. *Naturaleza*. 2020
227. Wrapp D, De Vlieger D, Corbett KS, et al. Base estructural para la potente neutralización de los betacoronavirus por anticuerpos de camélidos de dominio único. *Célula*. 2020; 181 (5): 1004-1015 e1015.
228. Wang C, Li W, Drabek D, et al. Un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la infección por SARS-CoV-2. *Nat Commun*. 2020; 11 (1): 2251.
229. Larios Mora A, Detalle L, Gallup JM, et al. La administración de ALX-0171 por inhalación reduce en gran medida la enfermedad del virus sincitial respiratorio en corderos recién nacidos. *Mabs*. 2018; 10 (5): 778-795.
230. Grgic H, Hunter DB, Hunton P, Nagy E. Eficacia de la vacuna contra aislados de Ontario del virus de la bronquitis infecciosa. *¿Puede J Vet Res*. 2009; 73 (3): 212-216.
231. Zhu FC, Li YH, Guan XH, y col. Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de una vacuna COVID-19 vectorizada con adenovirus recombinante tipo 5: un ensayo de escalada de dosis, abierto, no aleatorizado, primero en humanos. *Lanceta*. 2020
232. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Infecciones y transmisión presintomáticas del SARS-CoV-2 en un centro de enfermería especializada. *N Engl J Med*. 2020; 382 (22): 2081-2090.

233. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Transmisión asintomática, el talón de Aquiles de las estrategias actuales para controlar Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (22): 2158-2160.
234. Hains DS, Schwaderer AL, Carroll AE, et al. Seroconversión asintomática de inmunoglobulinas a SARS-CoV-2 en una unidad de diálisis pediátrica. *JAMA* 2020
235. McNulty JM, Ward K. Suprimiendo la epidemia en Nueva Gales del Sur. *N Engl J Med.* 2020; 382 (21): e74.
236. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Navegando por lo desconocido. *N Engl J Med.* 2020; 382 (13): 1268-1269.
237. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS y MERS: ¿están estrechamente relacionados? *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26 (6): 729-734.
238. Lu X, Zhang L, Du H y col. Infección por SARS-CoV-2 en niños. *N Engl J Med.* 2020; 382 (17): 1663-1665.
239. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiología de COVID-19 entre niños en China. *Pediatría.* 2020; 145 (6).
240. Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Infección por coronavirus en los departamentos de emergencias pediátricas Investigación G. Niños con Covid-19 en los departamentos de emergencias pediátricas en Italia. *N Engl J Med.* 2020
241. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Síndrome respiratorio agudo severo Infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en niños y adolescentes: una revisión sistemática. *JAMA Pediatr.* 2020
242. Garazzino S, Montagnani C, Dona D, et al. Estudio italiano multicéntrico de infección por SARS-CoV-2 en niños y adolescentes, datos preliminares al 10 de abril de 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25 (18): 2000600.
243. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, et al. Las interacciones virus-virus afectan la dinámica poblacional de la gripe y el resfriado común. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2019.
244. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Distribución tisular de la proteína ACE2, el receptor funcional para el coronavirus del SARS. Un primer paso para comprender la patogénesis del SARS. *J Pathol.* 2004; 203 (2): 631-637.
245. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Expresión génica nasal de la enzima convertidora de angiotensina 2 en niños y adultos. *JAMA* 2020

246. Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, Dai J, Sears MR. La epidemia de septiembre de hospitalización por asma: escolares como vectores de enfermedades. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117 (3): 557-562.
247. Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. Susceptibilidad de hurones, gatos, perros y otros animales domésticos al coronavirus SARS 2. *Ciencias*. 2020; 368 (6494): 1016-1020.
248. Livingston E, Enfermedad de Bucher K. Coronavirus 2019 (COVID-19) en Italia. *JAMA* 2020
249. Targher G, Mantovani A, Wang XB, y col. Los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de enfermedad grave por COVID-19. *Diabetes Metab*. 2020
250. Pareek M, Bangash MN, Pareek N, y col. Etnicidad y COVID-19: una prioridad urgente de investigación en salud pública. *Lanceta*. 2020; 395 (10234): 1421-1422.
251. Khunti K, Singh AK, Pareek M, Hanif W. ¿Está el origen étnico relacionado con la incidencia o los resultados de covid19? *BMJ*. 2020; 369: m1548.
252. Millett GA, Jones AT, Benkeser D, et al. Evaluación de los impactos diferenciales de COVID-19 en las comunidades negras. *Ann Epidemiol*. 2020
253. Forbes RL, Gibson PG, Murphy VE, Wark PA. Deterioro de la respuesta de interferón tipo I y III a la infección por rinovirus durante el embarazo y el asma. *Tórax*. 2012; 67 (3): 209-214.
254. Qiancheng X, Jian S, Lingling P, et al. Enfermedad por coronavirus 2019 en el embarazo. *Int J Infect Dis*. 2020; 95: 376-383.
255. Whitehead CL, Walker SP. Considere el embarazo en los ensayos terapéuticos de drogas y vacunas COVID-19. *Lanceta*. 2020; 395 (10237): e92.
256. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. La azitromicina induce respuestas antivirales en las células epiteliales bronquiales. *Eur Respir J*. 2010; 36 (3): 646-654.
257. Chico RM, Chandramohan D. Azitromicina más cloroquina: terapia combinada para la protección contra la malaria y las infecciones de transmisión sexual en el embarazo. *Opinión de expertos Drug Metab Toxicol*. 2011; 7 (9): 1153-1167.
258. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, et al. Administración temprana de azitromicina y prevención de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior en niños en edad preescolar con antecedentes de tales enfermedades: un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA* 2015; 314 (19): 2034-2044.
259. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Efecto de la azitromicina sobre las exacerbaciones del asma y la calidad de vida en adultos con asma no controlada persistente (AMAZES): un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Lanceta*. 2017; 390 (10095): 659-668.

260. Gibson WT, Evans DM, An J, Jones SJM. Variantes de codificación ACE 2: un factor de riesgo potencial ligado al cromosoma X para la enfermedad COVID-19. *bioRxiv*. 2020: 2020.2004.2005.026633.
261. Berghofer B, Frommer T, Haley G, Fink L, Bein G, Hackstein H. Los ligandos TLR7 inducen una mayor producción de IFN-alfa en las mujeres. *J Immunol*. 2006; 177 (4): 2088-2096.
262. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Características basales y resultados de 1591 pacientes infectados con SARS-CoV-2 ingresados en UCI de la región de Lombardía, Italia. *JAMA* 2020
263. Li X, Xu S, Yu M, et al. Factores de riesgo de gravedad y mortalidad en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020
264. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Propagación del SARS-CoV-2 en la población islandesa. *N Engl J Med*. 2020
265. CDC. Actualizaciones semanales por características demográficas y geográficas seleccionadas. 2020; [https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid\\_weekly/index.htm#AgeAndSex](https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid_weekly/index.htm#AgeAndSex). Consultado el 27 de mayo de 2020
266. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Características clínicas de los pacientes que murieron de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (4): e205619.
267. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiología de Covid-19 en un centro de atención a largo plazo en el condado de King, Washington. *N Engl J Med*. 2020; 382 (21): 2005-2011.
268. Fauver JR, Petrone ME, Hodcroft EB, et al. Propagación de costa a costa del SARS-CoV-2 durante la epidemia temprana en los Estados Unidos. *Célula*. 2020; 181 (5): 990-996 e995.
269. Linka K, Peirlinck M, Sahlí Costabal F, Kuhl E. Dinámica del brote de COVID-19 en Europa y el efecto de las restricciones de viaje. *Métodos de computación Biomech Biomed Engin*. 2020: 1-8.
270. Chamán J, Goldstein E, Lipsitch M. Humedad absoluta y gripe pandémica versus epidemia. *Soy J Epidemiol*. 2011; 173 (2): 127-135.
271. Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. Las características distintivas de las pandemias de influenza: implicaciones para la política. *N Engl J Med*. 2009; 360 (25): 2595-2598.
272. Ratnesar-Shumate S, Williams G, Green B, et al. La luz solar simulada inactiva rápidamente el SARS-CoV-2 en las superficies. *J Infect Dis*. 2020
273. Neher RA, Dyrda R, Druelle V, Hodcroft EB, Albert J. Impacto potencial del forzamiento estacional en una pandemia de SARS-CoV-2. *Swiss Med Wkly*. 2020; 150: w20224.