

# Mecanismos moleculares y epidemiología del COVID-19 desde la perspectiva de un alergólogo

[Koa Hosoki](#), MD, PhD, [Abhijit Chakraborty](#), PhD, y [Sanjiv Sur](#), MD\*

[Información del autor](#) [Notas del artículo](#) [Información](#) de derechos de autor y

licencia [Descargo de](#) responsabilidad

Este artículo ha sido [citado por](#) otros artículos en PMC.

## abstracto

En diciembre de 2019, un coronavirus distinto (CoV), el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), fue identificado como la causa de un brote de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) asociado con neumonía atípica (enfermedad por coronavirus 2019 [COVID-19]).<sup>1, 2</sup> Los casos índice habían visitado o trabajado en el mercado mayorista de mariscos de Huanan en Wuhan, China.<sup>1, 2</sup> El COVID-19 se propagó rápidamente a China continental. Posteriormente se reportaron brotes en cruceros como el Diamond Princess, donde infectó a 712 (19%) de los 3700 pasajeros y tripulantes.<sup>3</sup> En enero de 2020, el SARS-CoV-2 se extendió a Europa,<sup>4</sup> con la mayoría de los casos confirmados reportados de Italia, España, Alemania, Francia y el Reino Unido. En Estados Unidos, el primer caso se detectó en Washington el 19 de enero de 2020,<sup>5</sup> y tenía una historia de viaje a Wuhan. Las secuencias del genoma del SARS-CoV-2 se cargaron de todo el mundo en la Iniciativa Mundial para Compartir Todos los Datos de la Influenza.<sup>6</sup> Los epidemiólogos del genoma realizaron un análisis de big data de la Iniciativa Global para Compartir Todos los Datos de la Influenza, y sugirieron un patrón de propagación del virus desde Wuhan a Europa, luego a los Estados Unidos y al resto del mundo.<sup>7</sup> Determinaron que el COVID-19 se propagó de costa a costa en todo Estados Unidos.<sup>8</sup> El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia mundial. Hasta el 26 de junio, ha habido más de 2.422.312 casos confirmados en EE.UU. y 9.635 millones de casos en todo el mundo que han contribuido a más de 124.415 muertes en EE.UU. y 489.922 muertes en todo el mundo ([Cuadro I](#)).<sup>3, 9, 10, 11, 12</sup> La OMS estima que el COVID-19 es mortal en aproximadamente el 3,4% de los casos notificados.<sup>13</sup> El número de personas infectadas y su número de muertos asociado hacen de la pandemia de COVID-19 una de las peores pandemias de la historia reciente, y ciertamente peor que las anteriores pandemias de CoV: sars y síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS).<sup>14, 15</sup>

## Cuadro I

Casos confirmados de COVID-19 y muerte, y disponibilidad de camas de UCI por país

<b>país</b>	<b>Total de casos confirmados</b>	<b>Total de muertes</b>	<b>Total de camas UCI por cada 100.000 cápita</b>
mundo	9,635,935	489,922	Na
Estados Unidos	2,422,312	124,415	34.7
Nueva York	389,085	24,766	Na
España	247,486	28,330	9.7
Italia	239,706	34,678	12.5
Francia	197,885	29,775	11.6
Alemania	193,790	8,962	29.2
Reino Unido	309,456	43,314	6.6

*UCI*, Unidad de cuidados intensivos; *NA*, no disponible.

Casos y muertes por COVID-19: datos para Nueva York del Departamento de Salud del Estado de Nueva York<sup>9,10</sup>; para otros, de la Universidad Johns Hopkins.<sup>3</sup>

Los datos de camas de UCI para los Estados Unidos son de Wallace et al<sup>11</sup> y para Europa son de Rodas et al.<sup>12</sup>

Pocas veces en la historia de la humanidad los hospitales, médicos, epidemiólogos, científicos y compañías farmacéuticas han trabajado tan rápidamente hacia un objetivo común como el que estamos viendo hoy: combatir la pandemia de COVID-19. Este vasto esfuerzo científico y clínico ha generado una gran cantidad de información a un

ritmo increíble. Navegamos a través de esta literatura científica, y aquí resumimos los principales desarrollos en este campo que cambia rápidamente. Examinamos la base científica y los aspectos de big data de la propagación del SARS-CoV-2 y las estrategias de mitigación de la transmisión, como el distanciamiento social y el uso de mascarillas. Discutimos cómo el desarrollo de algunos síntomas en personas que sufren de rinitis alérgica puede servir como una pista para el COVID-19 de nueva aparición. Examinamos cómo los pacientes con asma pueden tener un mayor riesgo de COVID-19 grave. Revisamos la patogénesis molecular de COVID-19 y examinamos cómo este conocimiento ha sido crítico para proporcionar la justificación científica para identificar nuevas dianas terapéuticas reutilizadas aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

[Vete a:](#)

## **Distinguir los síntomas leves de COVID-19 de los observados en las enfermedades alérgicas**

---

El período medio de incubación de COVID-19 se ha estimado en 4 a 5 días,<sup>16</sup> <sup>17</sup> y los 98% de los temas desarrollan los síntomas en el plazo de 12 días de infección.<sup>17</sup> La presentación clínica y las recomendaciones actuales en el manejo del COVID-19 se describen con considerable detalle en el Colegio Americano de Médicos<sup>18</sup> e Institutos Nacionales de la Salud (NIH)<sup>19</sup> Sitios web. Hay algunas diferencias en los síntomas observados en los individuos infectados por sars-CoV-2 de los observados en las alergias estacionales. Las personas infectadas por el SARS-CoV-2 generalmente desarrollan síntomas como tos seca, dolor de garganta, congestión nasal, dificultad para respirar, mialgia, fatiga, fiebre,<sup>16</sup> <sup>20</sup>, <sup>21</sup>, <sup>22</sup>, <sup>23</sup>, <sup>24</sup> y rara vez (alrededor del 1%) congestión conjuntival,<sup>16</sup> y la mayoría se recupera espontáneamente. En cambio, las alergias estacionales presentan casi universal con una constelación estacional reproducible de los síntomas alérgicos de la rinitis que consisten en la nariz que pica, los ojos que pican, estornudar, goteo postnasal, y congestión conjuntival.<sup>25</sup> <sup>26</sup>, <sup>27</sup>, <sup>28</sup>, <sup>29</sup> Desde la perspectiva de un alergólogo, un cambio de estos síntomas de rinitis alérgica a los observados en COVID-19 con fiebre, tos y dificultad para respirar (**Cuadro II**)<sup>16</sup> <sup>22</sup> <sup>29</sup> puede sugerir la posibilidad de COVID-19 de nueva aparición en individuos alérgicos. Las disfunciones gustativas o olfativas como la anosmia y la disgeusia pueden ocurrir en aproximadamente el 35% al 90% de los pacientes que informaron disfunción olfativa y gustativa,<sup>30</sup> <sup>31</sup> que es similar a la más alta a la observada en la rinitis alérgica (disfunción del gusto 20%,<sup>32</sup> <sup>33</sup> disfunción olfativa 20%-40%<sup>33</sup> <sup>34</sup>). Las sibilancias, una característica común de la exacerbación del asma, rara vez ocurren en pacientes hospitalizados con COVID-19.<sup>35</sup> <sup>36</sup>, <sup>37</sup>, <sup>38</sup>, <sup>39</sup> Sin embargo, tanto el asma como el COVID-19 a menudo se asocian con la tos y la dificultad para respirar,<sup>16</sup> <sup>20</sup>, <sup>21</sup>, <sup>22</sup>, <sup>23</sup>, <sup>24</sup> <sup>40</sup> y es posible que se requieran pruebas para el SARS-CoV-2 para excluir la posibilidad de COVID-19 de nueva aparición en personas con asma. Los mecanismos que subyacen a la falta de una asociación fuerte entre el asma y el COVID-19 se discuten con mayor detalle más adelante en este artículo. Debido a que alrededor de una quinta parte de los pacientes hospitalizados con COVID-19 desarrollan manifestaciones cutáneas como erupción eritematosa, urticaria y vesículas similares a la varicela,<sup>41</sup> si un paciente con urticaria recurrente tiene sarpullido urticarial de nueva aparición junto con fiebre, tos o dificultad para respirar, puede sugerir COVID-19 de nueva aparición. La infección por SARS-CoV-2 puede inducir una enfermedad grave similar a la de Kawasaki,<sup>42</sup> <sup>43</sup> una vasculitis multisistémica caracterizada por fiebre persistente, inyección conjuntival, exantema, linfadenopatía, inflamación de la lengua y la mucosa faríngea, y edema en

extremidades periféricas.<sup>44</sup> Porque su diagnosis es establecida por la presencia de 5 o 6 síntomas principales, la enfermedad de Kawasaki no es difícil de distinguir de conjuntivitis alérgica o de la erupción de piel. Debido a que la enfermedad de Kawasaki es un factor de riesgo para enfermedades alérgicas posteriores,<sup>45</sup> · <sup>46</sup> los niños que desarrollan esta enfermedad durante la infección por SARS-CoV-2 deben ser seguidos longitudinalmente para el desarrollo de enfermedades alérgicas.

## Cuadro II

### Prevalencia de síntomas clínicos de COVID-19 y AR

Síntoma, n (%)	Covid-19*	Ar <sup>†</sup>
Dificultad para respirar	18.7	0
Fiebre	88.7	0
Tos	67.8	30
jaqueca	13.6	54
Congestión conjuntival	0.8	64
Estornudar	Na	64
rinorrea	4 <sup>‡</sup>	64
Congestión nasal	4.8	76

AR, Rinitis alérgica.

\*Guan et al.<sup>16</sup>

†Schatz.<sup>20</sup> Los Os para la brevedad de la respiración y de la fiebre no son números verdaderos porque estos síntomas no fueron discutidos en el artículo, probablemente porque no son características clínicas comunes de AR.

‡Chen et al.<sup>22</sup>

[Vete a:](#)

## Características clínicas del COVID-19 grave

Una de las razones por las que el COVID-19 se ha convertido en una pandemia tan temida es que un subconjunto de personas infectadas por el SARS-CoV-2 desarrollan complicaciones graves que amenazan la vida, como edema pulmonar, neumonía grave y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia cardíaca y otras fallas orgánicas, y shock séptico.<sup>15, 20, 21, 22</sup> Una comparación de las características clínicas de los pacientes con PCR confirmados con COVID-19 hospitalizados en China frente a los hospitalizados en Nueva York sugiere que los pacientes en Nueva York tenían síntomas gastrointestinales de 4 a 5 veces más altos, como náuseas, vómitos y diarrea, y una mayor incidencia de dificultad para respirar ([Cuadro III](#)).<sup>16, 23</sup> Estas diferencias podrían reflejar una cohorte más grave de pacientes incluidos en el informe de Nueva York, o sugerir diferencias raciales o de otro tipo.

### Cuadro III

Prevalencia de síntomas clínicos de COVID-19 reportados en China y Estados Unidos (Nueva York)

Síntoma	China*		Nueva York†	
	Nonsevere	Muy fuerte	MV no invasiva	MV invasiva
Sexo: masculino (%)	58.2	57.8	55.5	70.8
Edad media (y)	45	52	61.5	64.5
Tos (%)	67.3	70.5	77.6	83.1

Síntoma	China*		Nueva York†	
	Nonsevere	Muy fuerte	MV no invasiva	MV invasiva
Fiebre (%)	89.8	91.4	77.2	76.9
Dificultad para respirar (disnea) (%)	15.1	37.6	51.7	66.2
Mialgia, artralgia y/o fatiga (%)	14.5	17.3	28.9	23.8
Diarrea (%)	3.5	5.8	25.1	20.8
Náuseas y/o vómitos (%)	4.6	6.9	20.2	16.9

MV, Ventilación mecánica.

\*Guan et al.<sup>16</sup>

†Goyal et al.<sup>23</sup>

Los factores de riesgo para COVID-19 grave o mortal incluyen edad mayor de 60 años, presencia de afecciones comórbidas como diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, antecedentes de tabaquismo, obesidad, puntaje alto de evaluación secuencial de insuficiencia orgánica y nivel de d-dímero superior a 1 µg/mL.<sup>16, 20, 37, 47</sup> La presencia de dificultad para respirar como síntoma temprano se asocia con covid-19 más grave.<sup>16</sup> Aunque la lesión miocárdica por SARS-CoV-2 ocurre raramente en aproximadamente el 5% de los pacientes hospitalizados por COVID-19, su presencia se ha identificado como un factor de riesgo de muerte.<sup>48, 49</sup> La disponibilidad de camas de unidades de cuidados intensivos para el manejo de pacientes con COVID-19 grave puede ser un problema<sup>50, 51</sup> debido a que el número de camas disponibles en unidades de cuidados intensivos varía ampliamente en los Estados Unidos<sup>11</sup> u otros países<sup>12</sup> (Cuadro I).

## **Pruebas diagnósticas para la detección y monitorización de COVID-19 y respuesta inmunitaria**

---

La prueba estándar de criterio para COVID-19 es una prueba basada en RT-PCR.<sup>52</sup> Las muestras o hisopos nasofaríngeos, orofaríngeos, cornetes medios, narinas anteriores recolectados por profesionales de la salud y otros especímenes recomendados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) se colocan en una solución de preservación del virus,<sup>53</sup> lyses para extraer los genes SARS-CoV-2 N, E, S, y ARN polimerasa arn-dependiente, y amplificado por RT-PCR en tiempo real.<sup>54</sup> Las pruebas en el punto de atención de COVID-19 implican la detección cualitativa de ácido nucleico del SARS-CoV-2 en hisopos nasofaríngeos y/o muestras nasales de lavado/aspiración. Algunos kits de pruebas en el hogar para COVID-19 ahora están aprobados por la FDA.<sup>55</sup> El aislamiento y el cultivo del virus no se recomiendan como procedimiento de diagnóstico de rutina. La seroconversión ocurre en 7 días en el 50% y 14 días en todos los pacientes.<sup>56</sup> A pesar de que muchas pruebas basadas en anticuerpos han inundado el mercado, es importante recordar que aún no han sido validadas, y los resultados de las pruebas "positivas" pueden dar una falsa sensación de seguridad de ser "inmune" al SARS-CoV-2.<sup>57</sup> <sup>58</sup>

## **Base científica del uso del distanciamiento social, la cuarentena y las mascarillas para reducir la propagación del SARS-CoV-2**

---

La infección por SARS-CoV-2 se transmite a través de aerosoles y gotitas durante la tos.<sup>59</sup> Las gotitas aerosolizadas pequeñas (<5 µm) cargadas de virus pueden permanecer en el aire y viajar largas distancias (>1 m, y a veces incluso 4 m),<sup>60</sup> <sup>61</sup> proporcionando así una justificación científica para las pautas de los CDC de distanciamiento social de 6 pies (aproximadamente 2 m). Estas gotitas pueden propagarse y depositarse en superficies, donde el virus sigue siendo viable durante unos días.<sup>62</sup> El SARS-CoV-2 es más estable en plástico y acero inoxidable que en cobre y cartón, y el virus viable se puede detectar hasta 72 horas después de la aplicación en las superficies anteriores.<sup>63</sup> El SARS-CoV-2 sigue siendo viable en aerosoles durante 3 horas, lo que es similar al del SARS-CoV.<sup>63</sup> Las suelas de los zapatos del personal médico pueden servir como portadores del SARS-CoV-2.<sup>61</sup> El desprendimiento del SARS-CoV-2 es alto incluso antes de la aparición del síntoma,<sup>64</sup> durante la primera semana de síntomas, y continúa hasta el final de los síntomas.<sup>56</sup> En un estudio, las muestras fecales fueron positivas para SARS-CoV-2 en el 52% de los pacientes hospitalizados con síntomas gastrointestinales y el 39% de los sujetos sin síntomas gastrointestinales.<sup>65</sup> Sin embargo, el principal modo de transmisión parece ser a través de aerosoles, gotitas y contacto con superficies que tienen depósitos del virus activo.<sup>56</sup> <sup>63</sup> <sup>66</sup>

Un estudio de big data de infecciones en China estimó que el 86% de todas las infecciones de COVID-19 eran indocumentadas.<sup>67</sup> Sus estudios de modelización estimaron que debido a su mayor número, las infecciones no documentadas fueron la fuente de alrededor del 80% de las infecciones, y facilitaron la rápida diseminación del SARS-CoV2.<sup>67</sup> Sin embargo, debido a que este informe analizó los datos de solo las primeras semanas de enero, cuando las autoridades locales se vieron abrumadas y no reportaron casos, y no incluyó los datos del enorme aumento de casos en febrero, la

estimación del 86% debe tratarse con precaución. Durante la anterior pandemia de SARS-CoV, la importancia del distanciamiento social, el aislamiento de los pacientes, el rastreo de contactos y la cuarentena de las personas expuestas se identificaron como medidas efectivas para mitigar la transmisión del virus.<sup>68</sup> Estas medidas también fueron efectivas para mitigar la transmisión de persona a persona de COVID-19 en China.<sup>69</sup> Los estudios de modelización sugieren que la cuarentena de viajes de Wuhan retrasó la progresión general de la epidemia de 3 a 5 días en China continental, pero tuvo un efecto más marcado a escala internacional, donde las importaciones de casos se redujeron en casi un 80% hasta mediados de febrero.<sup>70</sup> Estudios recientes han demostrado de manera similar la utilidad de las mascarillas para mitigar la transmisión de COVID-19.<sup>71, 72, 73</sup> Sin embargo, algunos datos sugieren que las mascarillas quirúrgicas o de algodón pueden no ser suficientes para filtrar el SARS-CoV-2.<sup>74</sup> Por estas razones, también se deben seguir otras pautas de los CDC como lavarse las manos, no tocarse la cara y distanciamiento social para reducir la propagación de este virus.

[Vete a:](#)

## **CoVs que han causado enfermedades humanas**

---

Los CoV son virus de ARN positivos de una sola cadena que pertenecen a la familia Coronaviridae. Estos virus se caracterizan por picos en forma de club que se proyectan desde su superficie, un gran genoma de ARN y una estrategia de replicación única. Antes de que apareciera el SARS-CoV-2, se sabe que 6 CoV humanos han contribuido a enfermedades humanas: covs alfa HCoV-229E y HCoV-NL63, y coV beta HCoV-OC43, HCoV-HKU1, coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV).<sup>75</sup> Los CoVs estacionales HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 generalmente causan enfermedades leves de las vías respiratorias superiores.<sup>76, 77, 78</sup> Sin embargo, los CoV pandémico SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV se comportan de manera diferente y han causado enfermedades y muertes asombrosas. Los síntomas de las vías respiratorias inferiores, como las enfermedades respiratorias agudas graves, la dificultad para respirar y los resultados de la tomografía computarizada de tórax de la infección por SARS-CoV2, son similares a los síntomas de las infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV.<sup>21</sup> Similar al SARS y al MERS,<sup>79, 80</sup> la edad avanzada es un factor de riesgo para los resultados clínicos adversos en el SARS-CoV-2. Aunque la tasa de letalidad del 3,4% del SARS-CoV2<sup>13</sup> parece ser inferior a la notificada para el SRAS (10%) o EL MERS (34 por sus)<sup>81</sup> el número de personas que dieron positivo en las pruebas de SARS-CoV-2 (unos 9,64 millones) es muchas veces mayor que el número de personas que dieron positivo en las pruebas de SARS-CoV (unos 8500) o MERS-CoV (unos 2500).<sup>82</sup> Por lo tanto, los efectos generales del COVID-19 en la salud han superado con creces los observados en pandemias anteriores de CoV.

[Vete a:](#)

## **Similitudes del genoma, reservorio y huésped mamífero intermedio de coV pandémico**

---

El tamaño del genoma del SARS-CoV-2 (29,9 kb) es similar al tamaño del genoma del SARS-CoV (27,9 kb) y el MERS-CoV (30,1 kb).<sup>83, 84, 85</sup> El SARS-CoV-2 y el SARS-CoV tienen aproximadamente un 80% de similitud en la secuencia del genoma.<sup>1, 86</sup> Los CoV sars-cov-2 y murciélagos similares al SARS-CoV comparten aproximadamente un

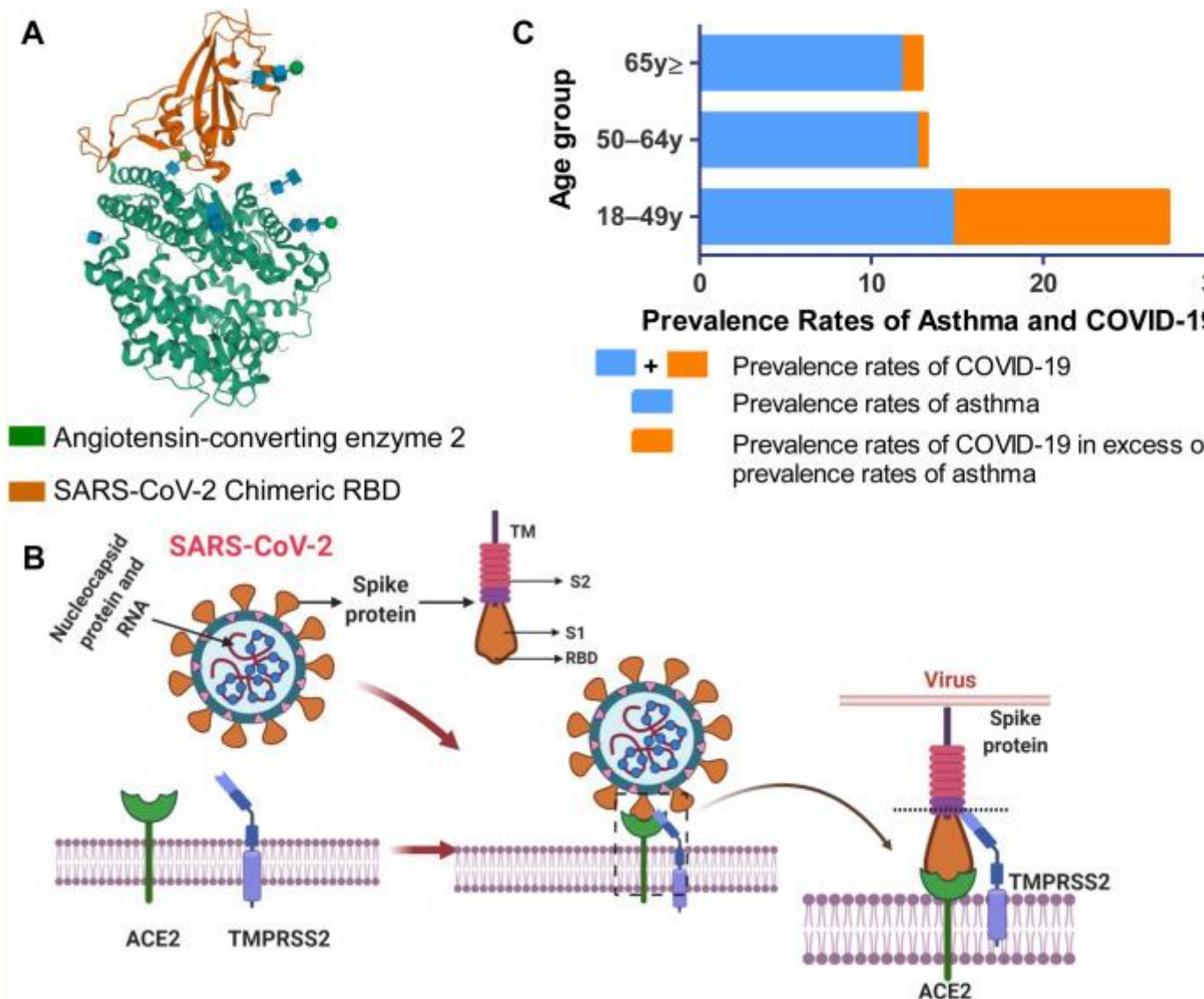


96% de similitudes de secuencia.<sup>86</sup> Del mismo modo, los CoVs en pangolines malayos (*Manis javanica*) tienen un alto grado de similitud en los 6 residuos del sitio del dominio de unión a receptores (RBD) del SARS-CoV-2.<sup>87</sup> · <sup>88</sup> Dado que los datos científicos sugieren que las civetas y los camellos servían como reservorios para el mantenimiento del SARS-CoV y el MERS-CoV,<sup>89</sup> se ha propuesto que el CoV de murciélago podría haberse transmitido a los humanos a través del reservorio de pangolín para causar COVID-19.<sup>88</sup>

[Vete a:](#)

## **Receptores y células pulmonares que se unen al SARS-CoV-2**

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es un receptor bien definido para el SARS-CoV.<sup>90</sup> Este receptor se expresa en la mayoría de las células respiratorias humanas,<sup>91</sup> · <sup>92</sup> explicando su propensión a replicarse en estas células. Al igual que el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 se une a la mucosa respiratoria a través del mismo receptor ACE2.<sup>93</sup> La glicoproteína spike (proteína S) en sars-CoV-2 juega un papel crítico en la unión del receptor ACE2 huésped y en la fusión de membrana.<sup>94</sup> · <sup>95</sup> Los estudios estructurales han dilucidado los aspectos conformacionales de la interacción del RBD de la proteína S con ACE2 ([Figura 1](#) , A).<sup>37</sup> · <sup>94</sup> · <sup>95</sup> · <sup>96</sup> · <sup>97</sup> Esta unión induce cambios conformacionales en los aminoácidos que ayudan a crear puentes de sal, aumentan las interacciones de van der Waals y facilitan la unión con ACE2 con una afinidad mucho mayor que el SARS-CoV.<sup>98</sup> La proteína S contiene la subunidad S1 con el RBD que se une a ACE2, la subunidad de membrana-fusión S2, el anclaje transmembrana y la cola intracelular ([Figura 1](#) , B). La unión de la RBD de S1 al receptor ACE2 del huésped requiere la ayuda de la serina de proteasa transmembrana celular S1 miembro 2 (TMPRSS2)<sup>99</sup> para escindir la proteína S2 de S1, y ayudar en la fusión de membranas<sup>100</sup> · <sup>101</sup> ([Figura 1](#) , B). Algunas características únicas de la proteína S1 del SARS-CoV-2<sup>14</sup> · <sup>56</sup> explican su capacidad de unión a receptores de 10 a 20 veces mayor en comparación con el SARS-CoV y el MERS-CoV.<sup>99</sup> El análisis estructural también sugiere que algunas variaciones de ACE2 pueden fortalecer las interacciones entre el RBD del SARS-CoV-2 y ACE2.<sup>98</sup> Un anticuerpo neutralizante CR3022 que reconoce el epítipo conservado RBD del SARS-CoV<sup>102</sup> también apunta al RBD del SARS-CoV-2<sup>103</sup> sólo cuando 2 RBDs en la proteína S trimérica se cambian a la posición "hacia arriba" conformacionalmente.<sup>104</sup> Un estudio cuidadoso de esta interacción conformacional dependiente de este anticuerpo neutralizante con RBD de SARS-CoV-2 puede proporcionar la información crítica requerida para desarrollar anticuerpos neutralizantes adicionales de alta potencia.



[Abrir en una ventana separada](#)

Figura 1

A, Estructura de RBD de la proteína espiga S1 del SARS-CoV-2 unido a ACE2. Estructura de ACE2 unido al RBD de la proteína espiga S1 del SARS-CoV-2.<sup>94,95,96</sup> El RBD quimérico está en naranja, y el ACE2 humano está en verde. La figura fue creada con Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank(<https://www.rcsb.org/>). RBD, RBD de la proteína espiga S1 del SARS-CoV-2. B, Caricatura que muestra cómo el SARS-CoV-2 se une a las células epiteliales pulmonares. El SARS-CoV-2 tiene una proteína espiga con transmembrana (TM), parte S1 y S2. La parte S1 tiene un RBD. El virión utiliza la proteína espiga S1 para unirse con RBD del receptor ACE2 del huésped en la membrana celular con la ayuda del TMPRSS2 celular. Después de la unión de S1 a ACE2, la proteasa de serina huésped TMPRSS2 escinde la proteína S2 de S1, y desempeña un papel en la fusión de membrana de CoVs. La figura se creó utilizando BioRender (<https://biorender.com/>). C, La prevalencia del asma en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Estados Unidos. Los datos se extrajeron del 8 de abril de 2020, informe mmwr<sup>37</sup> y Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.<sup>97</sup> La longitud total de cada barra representa las tasas de prevalencia de COVID-19 en cada grupo de edad. La longitud de la parte azul de esta barra es la tasa de prevalencia esperada de asma en cada grupo de edad. La parte naranja representa la tasa de prevalencia de COVID-19 superior a la tasa de prevalencia esperada de asma en cada grupo de edad.

Las células en los pulmones y las vías respiratorias que son probables ser infectadas por SARS-CoV-2 se han investigado por los solo-núcleos y el análisis unicelular de RNAseq de tejidos pulmonares humanos. ACE2 y TMPRSS2 se expresan en células secretoras transitorias en las ramas bronquiales segmentarias y las células derivadas de los tejidos pulmonares.<sup>105</sup> Debido a que el SARS-CoV-2 tiene un sitio de escisión de furina en su proteína S, una característica que falta en el SARS-CoV, puede usar la furina de la endoproteasa de serina en las células huésped para agilizar su internalización.<sup>94</sup> · <sup>105</sup> La unión del SARS-CoV-2 a la ACE2 aumenta la expresión de la ACE2, lo que daña aún más las células alveolares. Después de la fusión con la célula huésped, el ARN del genoma viral se libera en el citoplasma. El ARN no recubierto traduce las poliproteínas replicasa-transcriptasa pp1a y pp1ab codificadas en el marco de lectura abierta 1a y 1ab situado en el 5'-terminal del genoma, y el complejo replicación-transcripción<sup>106</sup> replica el ARN para el ensamblaje y la liberación de virus.<sup>107, 108, 109</sup>

[Vete a:](#)

## **Virus respiratorios, CoV, SARS-CoV-2 y asma**

---

Muchos virus respiratorios se han asociado con exacerbaciones del asma, incluyendo virus sincitial respiratorio (RSV), rinovirus (RVs), virus de la influenza, CoV, enterovirus, parainfluenza, adenovirus, bocavirus y metapneumovirus.<sup>77</sup> · <sup>110, 111, 112, 113, 114, 115, 116</sup> La atopia y el asma son factores de riesgo para la infección de las vías respiratorias inferiores, sibilancias inducidas por virus más graves y exacerbación del asma.<sup>117, 118, 119</sup> La contribución del VD o del RSV a la iniciación del asma y de la exacerbación del asma se ha investigado por muchos años. Los antecedentes familiares positivos de asma, antecedentes de atopia y sibilancias son factores de riesgo para la infección de las vías respiratorias inferiores inducida por el VR,<sup>118</sup> y hospitalizaciones por infección por VD.<sup>119</sup> La bronquiolitis inducida por el VRS es la tos, las sibilancias y la dificultad respiratoria más comunes, y requiere hospitalización en los bebés.<sup>120</sup> Muchos estudios de seguimiento prospectivos a largo plazo demostraron que la historia de las enfermedades con sibilancias causadas por infecciones por VD o RSV es un predictor del desarrollo posterior de asma.<sup>113</sup> · <sup>121, 122, 123, 124, 125</sup> De estos estudios han surgido 2 hipótesis; Las sibilancias inducidas por el VR o VD inician el desarrollo de asma, o bien, estos virus desencadenan sibilancias y exacerbación del asma. La validez de estas 2 escuelas de pensamiento ha sido debatida durante décadas.

Al igual que otros virus respiratorios que infectan las células epiteliales de las vías respiratorias y los neumocitos a través de sus receptores e inducen exacerbaciones del asma,<sup>110</sup> · <sup>111</sup> · <sup>126, 127, 128, 129, 130, 131</sup> Los CoVs humanos estacionales HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 también pueden causar resfriado común e inducir exacerbaciones del asma.<sup>110</sup> · <sup>131, 132, 133</sup> La inoculación de COV pandémicos de SARS-CoV-2 o MERS-CoV en macacos de cynomolgus infecta las células de las vías respiratorias con diferencias sutiles.<sup>134</sup> El SARS-CoV-2 infecta los neumocitos tipo I y II en las células epiteliales de la mucosa de las vías respiratorias ciliadas y daña las células alveolares, mientras que el MERS-CoV infecta predominantemente a los neumocitos de tipo II y causa menos daño pulmonar.<sup>134</sup> Los investigadores han propuesto una hipótesis para explicar el mecanismo por el cual los virus respiratorios accionan exacerbaciones del asma-los pacientes con asma tienen una respuesta atenuada de IFN-I e IFN-III a estas infecciones, y el T sin oposición resultante, 2 respuestas contribuyen a la

exacerbación del asma.<sup>135, 136, 137</sup> Porque la infección de las células pulmonares y de las vías respiratorias con SARS-CoV-2 induce una firma atenuada de IFN-I e INF-III<sup>138, 139</sup> similar a la observada en pacientes con asma, se esperaría que covid-19 con frecuencia desencadenar exacerbaciones de asma. Además, los altos niveles de citoquinas proinflamatorias y sus receptores como CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCL17, CCL2, CCL3, CCL4, CCR1, CXCR2, IL5RA, IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-1R2 observados en el lavado broncoalveolar y los pulmones de pacientes con COVID-19<sup>138, 139</sup> también sugiere que la infección por SARS-CoV-2 con frecuencia debe inducir exacerbaciones del asma. Sin embargo, sorprendentemente, en el Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (MMWR, por sus, por sus) del 8 de abril de 2020<sup>37</sup> informe de 1482 pacientes hospitalizados por COVID-19 en Estados Unidos en marzo de 2020, se mencionó que las sibilancias estaban presentes en solo alrededor del 7% de los 178 pacientes en los que había datos disponibles sobre afecciones subyacentes, que es menor que la tasa de prevalencia de aproximadamente el 10% del asma en la población general.<sup>140</sup> Estos informes sugieren que el SARS-CoV-2 rara vez induce exacerbaciones del asma durante la hospitalización por COVID-19.<sup>37, 140</sup>

¿Podrían los factores de respuesta inmunitaria del huésped contribuir a la reducción de la capacidad de las células de las vías respiratorias y pulmonares infectadas por el SARS-CoV-2 para inducir exacerbaciones del asma? Los genes asociados a la entrada del SARS-CoV-2 ACE2 y TMPRSS2 están altamente expresados en células epiteliales nasales y de las vías respiratorias inferiores humanas, y las células que expresan estos genes a menudo coexpresan genes inmunes innatos como la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) 1 y la MX dynamin-like GTPasa 1 (MX1).<sup>141</sup> IDO es una enzima tarifa-limitadora en catabolismo del triptófano que aumenta la síntesis de los metabolitos del triptófano tales como kynurenine, hydroxykynurenine 3, y ácido xanthurenic que inducen tolerancia inmune y suprimen la inflamación alérgica experimental.<sup>142, 143</sup> Por lo tanto, el aumento de la expresión de IDO en las células que expresan ACE2 y TMPRSS2 podría reducir las exacerbaciones del asma en COVID-19. MX1 es una GTPasa INDUCIBLE POR IFN con actividades antivirales contra una amplia gama de virus ARN.<sup>144</sup> Los datos del estudio Childhood Origins of Asthma y Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood sugieren que los polimorfismos del gen MX1 están asociados con exacerbaciones del asma.<sup>145</sup> Por lo tanto, al igual que la IDO, el aumento de la expresión de MX1 en las células que expresan ACE2 y TMPRSS2 podría reducir las exacerbaciones del asma en COVID-19. IL-33, un alarmin que reside normalmente inactivo exclusivamente en el núcleo, se convierte en un cytokine proalérgico cuando se secreta extracelular e induce la inflamación alérgica y contribuye a la exacerbación del asma.<sup>146, 147, 148</sup> La infección por virus respiratorios que desencadenan la exacerbación del asma, como la influenza y el rinovirus, induce la secreción de IL-33 de las células epiteliales bronquiales y las células alveolares en las vías respiratorias.<sup>146, 148, 149</sup> Sin embargo, nuestra búsqueda en bases de datos como PubMed y Google Scholar no encontró publicaciones revisadas por pares que demuestren que el SARS-CoV-2 induce la secreción de IL-33 en las vías respiratorias. En conjunto, la respuesta inmune única del huésped al SARS-CoV-2 podría explicar por qué no desencadena con frecuencia exacerbaciones del asma.

Si el SARS-CoV-2 no induce exacerbaciones del asma, ¿puede el asma ser un factor de riesgo para la infección grave por COVID-19 como se sugiere en el sitio web de los CDC?<sup>150</sup> Los datos de enfermedades comórbidas en el informe mmwr del 8 de abril de 2020 muestran que en pacientes de 18 a 49 años hospitalizados por COVID-19, el 27% tenía antecedentes de asma.<sup>37</sup> El grupo de trabajo covid-19 de la Academia Americana

de Alergia, Asma e Inmunología sugiere que dado el 10% de prevalencia de asma en los Estados Unidos, el 27% más alto de los pacientes con COVID-19 que fueron hospitalizados en este grupo de edad sugiere que pueden estar en mayor riesgo de hospitalización debido a COVID-19 (Figura 1, C).<sup>37, 151</sup> El mismo informe de MMWR sugiere que los afroamericanos tienen una hospitalización desproporcionadamente más alta por COVID-19, lo que representa el 33% de las hospitalizaciones en EE. UU.,<sup>37</sup> al igual que tienen una mayor propensión al asma grave.<sup>152, 153, 154</sup> En contraste con estos datos de MMWR, un análisis retrospectivo de 140 pacientes hospitalizados con COVID-19 en China con resultados confirmados de infección viral por SARS-CoV-2 informó que ninguno de ellos tenía asma.<sup>35</sup> Otro estudio realizado en China en el que participaron 548 pacientes con COVID-19 reveló que el 0,9% de los pacientes con COVID-19 tenían asma, que es menor que la tasa de prevalencia de asma en la población general en China.<sup>36</sup> La discrepancia entre el informe de MMWR de EE.UU. y estos estudios de China podría reflejar las diferencias raciales en el papel del asma en la gravedad del COVID-19.<sup>35, 37, 151</sup> Sin embargo, en un estudio muy grande de 5700 pacientes en la ciudad de Nueva York hospitalizados por COVID-19, solo el 9% de los pacientes tenían asma subyacente,<sup>155</sup> similar a las tasas de prevalencia de asma en la población general. Que la presencia de asma no contribuye a la gravedad de COVID-19 también es evidente en otro estudio realizado en la ciudad de Nueva York que no mostró un aumento en el asma en pacientes invasivos con ventilación mecánica no invasiva en comparación con pacientes no invasivos con VENTILACIÓN MECÁNICA con COVID-19.<sup>23</sup>

¿Cuál podría ser la explicación de la escasez de pacientes con asma en pacientes con COVID-19 en estudios realizados en China?<sup>35, 36</sup> Debido a que la expresión de los niveles de ACE2 en las vías respiratorias es menor en los sujetos atópicos en comparación con los sujetos no atópicos,<sup>156</sup> El endotipo 2-alto de asma puede tener un menor riesgo de COVID-19 grave porque sus vías respiratorias tendrían menos receptores para la entrada del SARS-CoV-2. Del mismo modo, debido a que la exposición de las vías respiratorias de los pacientes alérgicos con asma a los alérgenos ambientales reduce los niveles de expresión de ACE2,<sup>156</sup> la exposición estacional a los aeroalérgenos puede protegerlos del COVID-19. Como se discutió más adelante, la ciclosonida y el formoterol son inhaladores de uso común en el asma, y sus propiedades antivirales podrían proteger a los pacientes con asma de COVID-19.

Sobre la base de los datos de MMWR,<sup>37</sup> si se asume que el asma es un factor de riesgo para covid-19 grave, particularmente en el grupo de edad de 18 a 49 años (Figura 1, C), ¿cuáles podrían ser los mecanismos de esta mayor propensión hacia la gravedad del COVID-19? Debido a que la obesidad es un factor de riesgo conocido para covid-19 grave,<sup>37</sup> endotipo de asma relacionado con la obesidad<sup>157, 158</sup> podría ser un mayor riesgo de COVID-19 grave. La expresión de ACE2 y TMPRSS2 en células de esputo es mayor en hombres, en afroamericanos y en pacientes con asma con antecedentes de diabetes, todos factores de riesgo de COVID-19 grave.<sup>159</sup> Las personas con genotipos de ACE D/D tienen una mayor concentración de ECA inmunorreactiva en suero y un mayor riesgo de asma que aquellas con otros genotipos.<sup>160, 161, 162</sup> Debido a que el SARS-CoV-2 utiliza ACE2 para infectar las células, los estudios futuros deben evaluar si el genotipo ACE D/D es un factor de riesgo para COVID-19. TMPRSS2 se expresa en epitelio de las vías respiratorias humanas<sup>163</sup> y se cree que contribuye a la gravedad de la infección pulmonar por SARS-CoV y MERS-CoV.<sup>164</sup> Debido a que los sujetos con asma atópica tienen niveles nasales más altos de TMPRSS2 en comparación con voluntarios sanos,<sup>165</sup> estos niveles aumentados podrían ser un factor de riesgo para la gravedad de

COVID-19 en el asma. El tratamiento de ratones con activador ACE2 o angiotensina (1-7) reduce la inflamación de las vías respiratorias en el asma experimental.<sup>166, 167</sup> Además, se ha demostrado que la pérdida de ACE2 en el estudio de modelos animales agrava la lesión pulmonar aguda grave, y la administración de ACE2 humana recombinante alivia la lesión pulmonar.<sup>168</sup> En conjunto, estos estudios sugieren que la señalización a través de ACE2 proporciona protección contra la inflamación alérgica de las vías respiratorias y la lesión pulmonar aguda. Debido a que la unión de la parte S1 de la proteína S a ACE2 puede estimular el empalme de ACE2 por TMPRSS2,<sup>169</sup> es posible que este ACE2 empalmado sea menos eficaz en proporcionar la protección contra lesión de pulmón aguda y asma. Los estudios futuros tendrán que determinar si la administración de ACE2 recombinante humano podría ser una opción de tratamiento para COVID-19 en pacientes con asma.

[Vete a:](#)

## Estrategias científicas detrás de los principales ensayos clínicos para COVID-19

Muchos ensayos clínicos como los observados en los NIH [ClinicalTrials.gov](#)<sup>170</sup> o registro de ensayos clínicos de la UE<sup>171</sup> se están realizando en todo el mundo para covid-19 ([Cuadro IV](#)),<sup>172, 173, 174, 175, 176</sup> pero a día de hoy no hay tratamientos eficaces probados. El 20 de marzo de 2020, la OMS anunció el lanzamiento de SOLIDARIDAD,<sup>177</sup> un impulso coordinado sin precedentes para recopilar datos científicos sólidos rápidamente durante una pandemia.<sup>178</sup> Se requieren ensayos clínicos grandes adecuadamente diseñados para evaluar los fármacos en cada categoría de las siguientes categorías mecanicistas ([Fig 2](#)), y se están realizando.

### Cuadro IV

Ensayos clínicos completados o que se están realizando en todo el mundo para COVID-19 (enumerados en [clinicaltrials.gov](#))

intervención	categoría	Mecanismo de acción sugerido	Diseño del ensayo	estado	Resultado o clave	Referencia o ID
Lopinavir-ritonavir	Medicamento contra el VIH	Inhibición de la proteasa	Ensayo aleatorizado y controlado	completo	Ningún beneficio en los pacientes adultos hospitalizados con	<a href="#">172</a>

<b>intervención</b>	<b>categoría</b>	<b>Mecanismo de acción sugerido</b>	<b>Diseño del ensayo</b>	<b>estado</b>	<b>Resultado o clave</b>	<b>Referencia o ID</b>
					COVID-19 grave	
Favipiravir vs umifenovir	Medicamento contra el virus de la influenza	Inhibición de la ARN polimerasa viral	Aleatorizado de etiqueta abierta	completa do	Resultado clínico preferido en el grupo de favipiravir que en el grupo de umifenovir	<a href="#">173</a>
cloroquina	Fármaco inmunosupresor y fármaco antiparasitario	Inhibición de la entrada del virus	Estudio clínico	Na	Efecto beneficioso, pero los detalles no se han publicado	<a href="#">174</a>
Hidroxiclороquina-azitromicina	Fármaco antipalúdico, antibióticos	Inhibición de la entrada del virus	Etiqueta abierta no aleatorizada	completa do	El fármaco combinado redujo la carga viral en	<a href="#">175</a>

<b>intervención</b>	<b>categoría</b>	<b>Mecanismo de acción sugerido</b>	<b>Diseño del ensayo</b>	<b>estado</b>	<b>Resultado o clave</b>	<b>Referencia o ID</b>
					los hisopos nasofaríngeos	
Hidroxicloroquina vs azitromicina	Fármaco antipalúdico, antibióticos	Inhibición de la entrada del virus	Aleatorizado de etiqueta abierta	Fase 2 de reclutamiento	Na	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04329832">clinicaltrials.gov (NCT04329832)</a>
Combinación de lopinavir/ritonavir, ribavirina y β IFN	Medicamento antiviral	Profármaco metabolizado en análogos de nucleósidos que bloquea y tapa el ARN viral	Aleatorizado de etiqueta abierta	completa	Resultado clínico preferido en el grupo de terapia antiviral triple que en el grupo de lopinavir-ritonavir	<a href="#">176</a>
IFN-A2B	Medicamento antiviral	Activar múltiples proteínas inmunomodula	Aleatorizado de etiqueta abierta,	Aún no se ha reclutado Fase	Na	<a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>

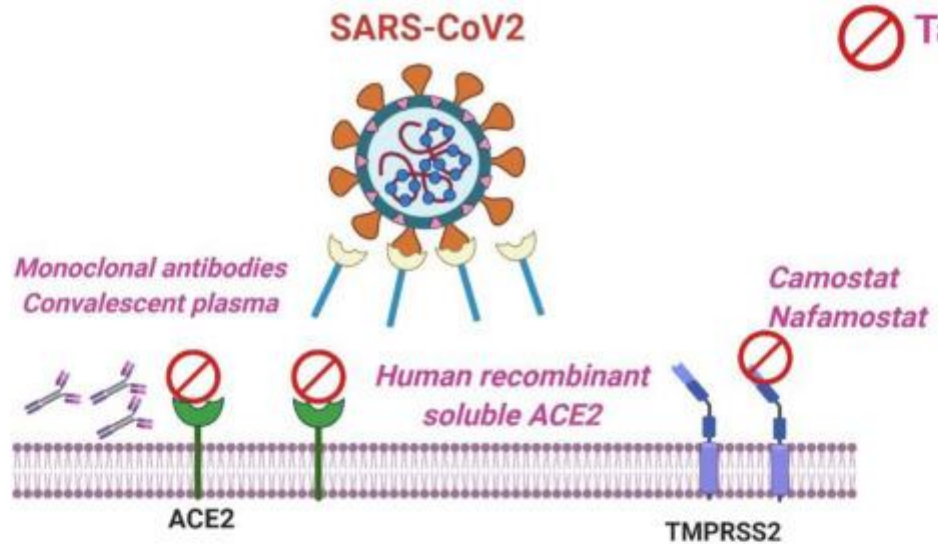
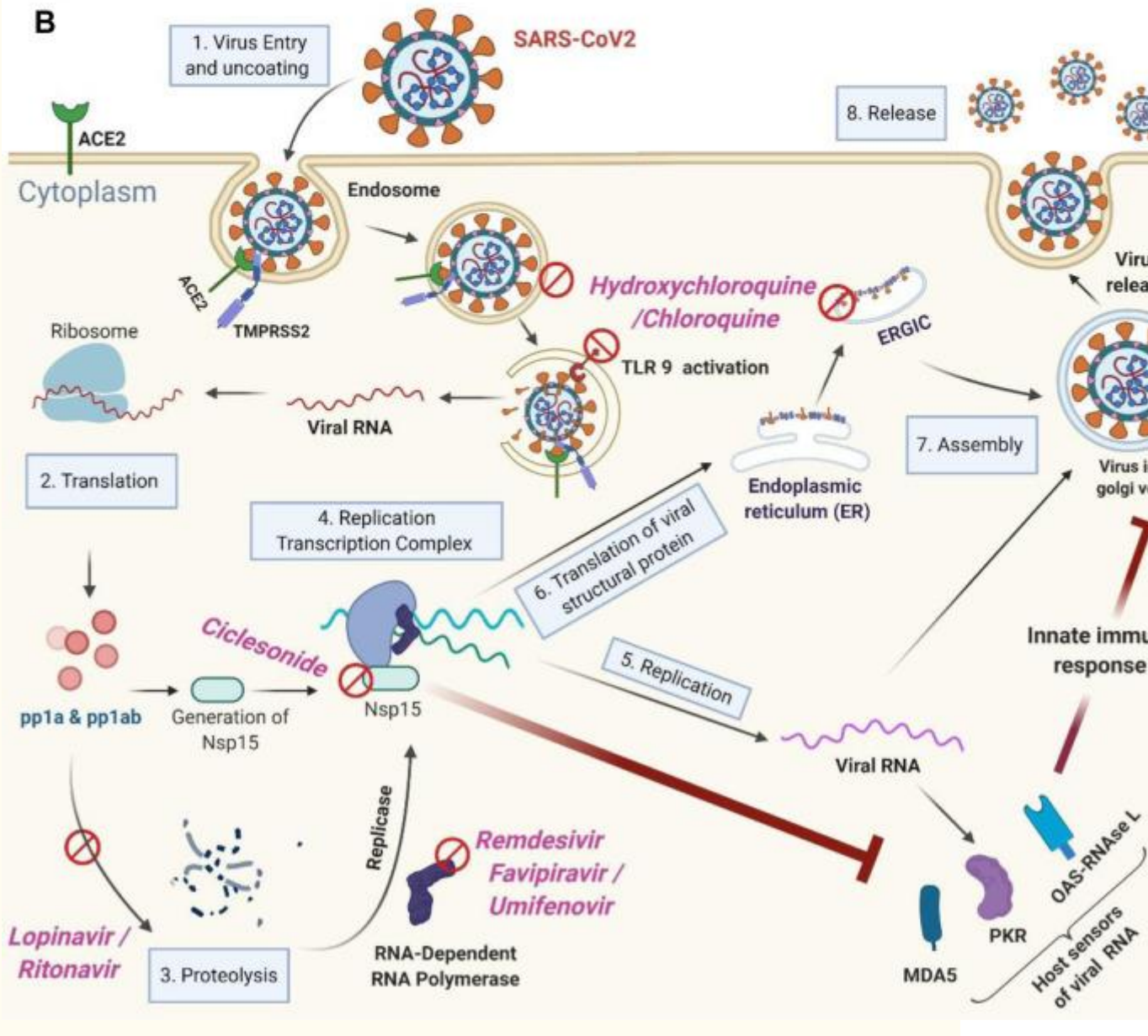


<b>intervención</b>	<b>categoría</b>	<b>Mecanismo de acción sugerido</b>	<b>Diseño del ensayo</b>	<b>estado</b>	<b>Resultado o clave</b>	<b>Referencia o ID</b>
		doras y antivirales	controlado o en blanco	temprana 1		<a href="#">(NCT04293887)</a>
Remdesivir	Fármaco antiebola	Inhibición de la ARN polimerasa viral	Etiqueta abierta, aleatorizado	Recrutin g Phase 3	Na	<a href="#">clinicaltrials.gov</a> <a href="#">(NCT04292899)</a>
Tocilizumab	Anticuerpo anti-IL-6 receptor	Antiinflamatorio	Asignación de etiqueta abierta y de un solo grupo	Fase 2 de reclutamiento	Na	<a href="#">clinicaltrials.gov</a> <a href="#">(NCT04317092)</a>
Ciclesonida vs ciclesonida más hidroxiclороquina, vs ninguna intervención	Corticosteroides inhalados	Antiinflamatorio	Aleatorizado de etiqueta abierta	Aún no se ha reclutado la Fase 2	Na	<a href="#">clinicaltrials.gov</a> <a href="#">(NCT04330586)</a>

<b>intervención</b>	<b>categoría</b>	<b>Mecanismo de acción sugerido</b>	<b>Diseño del ensayo</b>	<b>estado</b>	<b>Resultado o clave</b>	<b>Referencia o ID</b>
Mesilato de camostato	Fármaco antiproteínúrico	Inhibidores de la serina proteasa	Aleatorizado controlado con placebo	Fases de reclutamiento 1 y 2	Na	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04321096">clinicaltrials.gov (NCT04321096)</a>
ACE2 humano recombinante	Monocarboxipeptidasa que conduce a la degradación de la angiotensina II	antihipertensivo	Aleatorizado doble ciego	Aún no se ha reclutado la Fase 2	Na	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04335136">clinicaltrials.gov (NCT04335136)</a>

NA, No aplicable/disponible.

[Abrir en una ventana separada](#)

**A****B**

**Fig 2**

Estrategias de tratamiento para covid-19. **A**, Fármacos diseñados para bloquear la entrada del SARS-CoV en las células. **B**, Fármacos que actúan en diferentes pasos de la replicación del virus dentro de la célula. La figura muestra 8 pasos desde la entrada viral hasta la liberación del virus en las células epiteliales de las vías respiratorias. Después de la fusión a la célula huésped, el ARN del genoma viral se libera en el citoplasma. El ARN no recubierto traduce las poliproteínas pp1a y pp1ab, y el complejo replicación-transcripción replica el ARN para el ensamblaje y la liberación de virus. La figura se creó utilizando BioRender (<https://biorender.com/>). *ERGIC*, Retículo-Golgi compartimento intermedio; *MDA5*, proteína asociada a la diferenciación del melanoma 5; *NSP*, proteína no estructural; *OEA*, 2'-5' oligoadenilato sintetasa; *PKR*, proteína quinasa R; *pp1a*, poliproteína 1a; *pp1ab*, poliproteína 1ab; *TLR9*, Toll-like receptor 9.

### **Inhibición de la entrada viral: Receptor señuelo, mAbs, plasma convaleciente, camostato**

Algunos datos sugieren que esta estrategia puede ser efectiva en covid-19 (Fig 2, A). Actuando como señuelo, los tratamientos ace2 solubles recombinantes humanos inhibieron dramáticamente el crecimiento de las células Vero infectadas por SARS-CoV-2 por más de 1000 veces,<sup>179</sup> y suprimió la infección por SARS-CoV-2 con organoides de vasos sanguíneos y riñones humanos diseñados.<sup>179</sup> Estos resultados sugieren que la ACE2 soluble recombinante humana podría bloquear las primeras etapas de las infecciones por SARS-CoV-2, y es un fármaco potencial para su uso en COVID-19. En otro estudio, la transfusión de plasma convaleciente que contenía anticuerpos neutralizantes recogidos de los donantes que se habían recuperado de la infección por SARS-CoV-2 a 5 pacientes con COVID-19 y SDRA que recibían ventilación mecánica mejoró su estado clínico.<sup>180</sup> Asimismo, la administración de plasma convaleciente tuvo un efecto beneficioso en 10 pacientes con COVID-19 grave.<sup>181</sup> Los mAbs neutralizantes humanos de pacientes convalecientes con COVID-19, B38 y H4, inhiben la unión de la proteína SARS-CoV-2 S RBD a la ECA2<sup>182</sup> (Fig 2, A). Estos anticuerpos redujeron los títulos del virus en los pulmones y mejoraron la inflamación pulmonar en un modelo animal desarrollado para probar la eficacia de los ratones transgénicos as humanos infectados con SARS-CoV-2.<sup>182</sup> El tratamiento con el camostato del inhibidor de la proteasa de la serina inhibió la entrada de la proteína de SARS-S y de SARS-2-S en las células humanas primarias del pulmón.<sup>100</sup> Asimismo, el nafamostat inhibe la fusión de membranas de la proteína S del MERS-CoV<sup>183</sup> y SARS-2-S.<sup>184</sup> Se requieren ensayos clínicos bien diseñados para evaluar el papel de los ACE2, mAbs, sueros de convalecientes y camostatos solubles recombinantes humanos en COVID-19.

### **Inhibición de la endocitosis y el ensamblaje inicial del genoma del virus**

La cloroquina y la hidroxicloroquina pueden inhibir el SARS-CoV-2 al inhibir la fusión/replicación viral dependiente del pH y la prevención de la glicoproteína de la envoltura viral, así como la glicosilación de la proteína del receptor huésped y el ensamblaje del virión en estructuras intermedias similares al retículo endoplásmico-Golgi<sup>185</sup> (Fig 2, B). Además de sus efectos supresivos sobre la replicación viral, la hidroxicloroquina inhibe las respuestas inflamatorias dependientes del receptor toll-like 7/9.<sup>186</sup> En un estudio pequeño, la azitromicina añadida a la hidroxicloroquina fue significativamente más eficiente para la eliminación del virus que la hidroxicloroquina

sola o cualquiera de los fármacos que se administran por vía oral.<sup>175</sup> El bajo costo y la gran disponibilidad de cloroquina e hidroxicloroquina es una de las razones por las que se está evaluando como parte de los ensayos de SOLIDARITY. Sin embargo, un ensayo clínico paralelo, doblemente enmascarado y aleatorizado en pacientes hospitalizados con COVID-19 reveló que la tasa de mortalidad hasta el día 13 era mayor en el grupo de clorofos de cloroquina de alta dosis que en el grupo de dosis bajas.<sup>187</sup> El grupo de dosis altas de cloroquina mostró un intervalo QTc más a menudo aumentado que el grupo de dosis bajas.<sup>187</sup> Asimismo, otro informe sugiere que ni la hidroxicloroquina sola ni en combinación con azitromicina tuvo efectos clínicos beneficiosos en pacientes hospitalizados con COVID-19.<sup>188</sup> · <sup>189</sup> Además, la administración de hidroxicloroquina puede contribuir a aumentar la mortalidad<sup>180</sup> y prolongación del intervalo QTc en electrocardiograma.<sup>19</sup> Estos estudios sugieren que la cloroquina y la hidroxicloroquina pueden no tener una eficacia significativa en covid-19, y su uso excesivo puede contribuir a los cambios en el electrocardiograma e incluso la muerte.

### **Inhibición de la traducción del genoma viral y replicación del virus**

Lopinavir-ritonavir es un inhibidor de la proteasa potenciado utilizado para tratar la infección por VIH tipo 1 que tuvo efectos favorables sobre el SARS<sup>190</sup> y MERS<sup>191</sup> en estudios pequeños. Sin embargo, un ensayo aleatorizado del tratamiento con lopinavir-ritonavir no demostró ningún efecto beneficioso en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 grave.<sup>184</sup> Remdesivir es un análogo de adenosina que se incorpora en las cadenas de ARN virales nacientes, y causa su terminación temprana<sup>192</sup> (Fig 2, B). En un informe de caso, el tratamiento con remdesivir intravenoso se inició en la tarde del día 7 en un paciente hospitalizado por COVID-19 grave, y en el día 8 del hospital, la condición clínica del paciente mejoró.<sup>5</sup> La administración de remdesivir sobre una base de uso compasivo a pacientes hospitalizados con COVID-19 mostró un efecto beneficioso en aproximadamente el 70% de los pacientes.<sup>193</sup> Los resultados preliminares del Ensayo de Tratamiento Adaptativo de COVID-19 indican que los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron un tiempo un 31% más rápido (11 días) hasta la recuperación que los que recibieron placebo (15 días;  $P < .001$ ).<sup>194</sup> Sin embargo, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico de China demostró que remdesivir no tiene un impacto beneficioso en los pacientes hospitalizados con COVID-19 en comparación con el grupo placebo.<sup>195</sup> Un estudio que comparó el efecto de favipiravir y umifenovir en los pacientes con COVID-19 moderado mostró superioridad estadística de favipiravir sobre umifenovir.<sup>173</sup>

[Vete a:](#)

### **Inhibición de la tormenta de citoquinas**

---

Sars-CoV-2 desencadena una tormenta de citoquinas con secreción de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias que se ha sugerido como uno de los mecanismos para el daño de órganos y SDRA.<sup>21</sup> · <sup>196</sup> · <sup>197</sup> Un metanálisis de 6 estudios sugirió que las concentraciones medias de IL-6 fueron aproximadamente 3 veces más altas en pacientes con COVID-19 complicado en comparación con la enfermedad no complicada.<sup>198</sup> IL-6 se une al receptor IL-6 en la superficie celular y Janus quinasa (JAK) es fosforilado y la cascada inflamatoria posterior se inicia.<sup>199</sup> Se están evaluando inhibidores de la señalización de IL-6 y JAK1/2 para suprimir la tormenta de citoquinas en COVID-19.<sup>197</sup> En comparación con los pacientes con COVID-19 sin SDRA, los pacientes con COVID-19 con SDRA habían aumentado el nivel de IL-6 en suero, y los niveles séricos

de IL-6 en pacientes con COVID-19 con SDRA que murieron fueron más altos en comparación con los niveles en pacientes con COVID-19 con SDRA que sobrevivieron.<sup>47</sup> Por lo tanto, la supresión de la vía de señalización de IL-6 podría ser una estrategia terapéutica contra el COVID-19. El medicamento aprobado por la FDA tocilizumab es recetado por reumatólogos y se ha administrado a pacientes con COVID-19. Una revisión sistemática y un metanálisis de IL-6 y COVID-19 revelaron que el nivel sérico de IL-6 fue elevado entre los pacientes con COVID-19 con resultados clínicos adversos, y la administración de tocilizumab de anticuerpos monoclonales anti-IL-6 humanizados al receptor fue eficaz y segura.<sup>198</sup> El baricitinib es un inhibidor oral de JAK1/JAK2 que se une a la proteína quinasa 1 asociada a AP2,<sup>200</sup> y se ha utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Porque la cinasa de proteína 1 AP2-associated es un regulador de la endocitosis,<sup>201</sup> baricitinib puede inhibir la replicación del SARS-CoV-2 y suprimir la expresión génica controlada por IFN.<sup>202</sup> Un pequeño estudio reciente sugirió que el tratamiento con baricitinib combinado con lopinavir-ritonavir en neumonía moderada por COVID-19 es clínicamente más efectivo que el tratamiento de control (lopinavir-ritonavir más hidroxiclороquina) (transferencia de la unidad de cuidados intensivos 0% vs 33%, alta en la semana 2 8% vs 58%, respectivamente).<sup>203</sup> Se están realizando ensayos clínicos adicionales a gran escala bien diseñados para evaluar el papel de tocilizumab y baricitinib en COVID-19.

[Vete a:](#)

## **Esteroides ciclosonida inhalado y formoterol del receptor $\beta$ adrenérgico de acción prolongada**

---

La ciclosonida es prescrita por los alergólogos como un corticosteroide intranasal o inhalado para el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma, pero estudios recientes sugieren que tiene propiedades antivirales ([Fig 2, B](#)). En un estudio, se examinaron 48 medicamentos aprobados por la FDA para detectar sus propiedades antivirales contra el SARS-CoV2 utilizando células Vero.<sup>204</sup> A partir de este cribado, la ciclosonida se identificó como uno de los pocos fármacos que tenían propiedades antivirales significativas contra el SARS-CoV-2, pero que no tenían toxicidad.<sup>204</sup> Del mismo modo, en otro estudio en el que se examinaron los medicamentos aprobados por la FDA para detectar sus propiedades antivirales, la ciclosonida demostró efectos antivirales contra el MERS-CoV.<sup>205</sup> La proteína no estructural 15 producida por los CoVs deteriora la capacidad de los receptores similares al gen I inducible del ácido retinoico, como el ácido retinoico, el gen inducible I y la proteína asociada a la diferenciación del melanoma (MDA-5), para detectar el ARN viral en el citosol, facilitando así la replicación del virus en los macrófagos del huésped.<sup>206</sup> La ciclosonida se dirige a la proteína no estructural 15 ([Fig 2, B](#)), facilitando así la inhibición mediada por ácido retinoico de los genes I y MDA-5 del MERS-CoV y el SARS-CoV-2.<sup>206</sup> · <sup>207</sup> Los estudios de imágenes pulmonares han demostrado que el pequeño tamaño de partícula de ciclosonida (1  $\mu$ m) facilita la deposición pulmonar generalizada, incluidas las vías respiratorias pequeñas.<sup>208</sup> · <sup>209</sup> Por lo tanto, la ciclosonida inhalada debe ser capaz de penetrar profundamente en los pulmones y suprimir la infección por SARS-CoV-2. De hecho, el ciclosonide inhalado mejoró clínico a 3 pacientes con la pulmonía causada por SARS-CoV-2 que requirió la ayuda del oxígeno.<sup>210</sup> Del mismo modo, formoterol, un agonista selectivo de acción prolongada del receptor  $\beta$ -adrenérgico que a menudo es prescrito por los alergólogos como un fármaco combinado para el tratamiento de pacientes con asma persistente, puede suprimir la replicación de HCoV-229E.<sup>211</sup> Por lo tanto, se requieren ensayos clínicos a gran escala bien diseñados para evaluar el papel

de la ciclosonida intranasal/nebulizada y los agonistas de los receptores beta-adrenérgicos inhalados en el tratamiento o la prevención de COVID-19.

[Vete a:](#)

## **Cribado de fármacos asistidos por estructura para compuestos que inhiben la actividad principal de la proteasa del SARS-CoV-2**

---

La proteasa principal del SARS-CoV-2 media la replicación viral y la transcripción.<sup>212</sup> Un estudio usando el diseño estructura-asistido de la droga, la investigación virtual de la droga, y la investigación de alto rendimiento identificó 6 compuestos, disulfiram, carmofur, ebselen, shikonin, tideglusib, y PX-12, que inhibieron actividad principal de la proteasa.<sup>212</sup> Se requerirán estudios adicionales para evaluar la eficacia clínica de estos compuestos en COVID-19.

[Vete a:](#)

## **Vacunas para prevenir el COVID-19**

---

El 16 de marzo de 2020, los NIH lanzaron un ensayo clínico de vacuna en investigación para vacunas candidatas de ARNm financiadas por los NIH para COVID-19.<sup>213</sup> · <sup>214</sup> Varios ensayos clínicos están en curso, y la OMS anunció y actualizó un panorama de borrador de vacunas candidatas a COVID-19.<sup>215</sup> A día de hoy, no existe una vacuna clínicamente disponible contra el SARS-CoV-2.

## **Conclusiones**

El COVID-19 se ha convertido en una pandemia temida porque ha infectado a más de 200 veces más personas en la población que la pandemia de SARS-CoV o MERS-CoV, se ha propagado a un ritmo increíble y ha causado complicaciones graves que ponen en peligro la vida en un subconjunto significativo de estas personas infectadas. Aquí, revisamos la patogénesis molecular de COVID-19, y examinamos cómo este conocimiento ha sido crítico para proporcionar la justificación científica para identificar dianas terapéuticas reutilizadas nuevas y aprobadas por la FDA. Desde la perspectiva de los alergólogos, discutimos cómo el desarrollo de algunos síntomas en la rinitis alérgica puede servir como una pista para el COVID-19 de nueva aparición en sujetos con alergia, y examinamos cómo el asma podría ser un factor de riesgo para covid-19 grave. Hasta que surjan vacunas o tratamientos efectivos, es importante comprender la justificación científica discutida en este artículo que subyace a las estrategias de mitigación de la pandemia, como el uso de mascarillas y el distanciamiento social. El conocimiento obtenido de esta revisión dará a los lectores un amplio conocimiento requerido para comprender e interpretar correctamente las publicaciones y desarrollos actuales y futuros en este campo rápidamente cambiante de la pandemia de COVID-19.

[Vete a:](#)

## **Notas**

---

Esta investigación fue apoyada por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (subvenciones nos. 5R01HL145477-02 y 3R01HL145477-01S1) y el Departamento de Defensa (subvención no. PR171425 W81XWH-18-1-0743).

Divulgación de posibles conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relevantes.

[Vete a:](#)

## Referencias

---

1. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lanceta*. 2020; 395:565–574. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
2. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. Un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía en China, 2019. *N Inglés J Med*. 2020; 382:727–733. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
3. Casos globales de coronavirus COVID-19 de la Universidad Johns Hopkins por el Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas (CSSE) de la Universidad Johns Hopkins (JHU) <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> Disponible en:
4. Lescure F.X., Bouadma L., Nguyen D., Parisey M., Wicky P.H., Behillil S. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lanceta Infect Dis*. 2020; 20:697–706. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
5. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce H. Primer caso del nuevo coronavirus de 2019 en Estados Unidos. *N Inglés J Med*. 2020; 382:929–936. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
6. Iniciativa mundial para compartir todos los datos sobre la influenza. <https://www.gisaid.org/> Disponible en: Consultado el 9 de abril de 2020. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)]
7. Epidemiología genómica del nuevo coronavirus: submuestreo global. <https://nextstrain.org/ncov/global> Disponible en: Consultado el 9 de abril de 2020.
8. Fauver J.R., Petrone M.E., Hodcroft E.B., Shioda K., Ehrlich H.Y., Watts A.G. Coast-to-coast spread of SARS-CoV-2 in the United States revealed by genomic epidemiology. *medRxiv*. 2020 Mar 26 doi: 10.1101/2020.03.25.20043828. 2020.03.25.20043828. Preimpresión. [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
9. Rastreador de COVID-19 del Departamento de Salud del Estado de Nueva York NYSDOH. <https://covid19tracker.health.ny.gov/views/NYS-COVID19-Tracker/NYSDOHCOVID-19Tracker-Map?%3Aembed=sí&%3Atoolbar=no&%3Atabs=n> Disponible en: Consultado el 23 de junio de 2020.
10. Departamento de Salud del Estado de Nueva York NYSDOH COVID-19 rastreador de muertes. <https://covid19tracker.health.ny.gov/views/NYS-COVID19-Tracker/NYSDOHCOVID-19Tracker-Fatalities?%3Aembed=sí&%3Atoolbar=no&%3Atabs=n> Disponible en: Consultado el 23 de junio de 2020.



11. Wallace D.J., Angus D.C., Seymour C.W., Barnato A.E., Kahn J.M. Critical care bed growth in the United States: a comparison of regional and national trends. *Soy J Respir Crit Care Med.* 2015; 191:410–416. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
12. Rhodes A., Ferdinande P., Flaatten H., Guidet B., Metnitz P.G., Moreno R.P. La variabilidad del número de camas de cuidados críticos en Europa. *Cuidados Intensivos Med.* 2012; 38:1647–1653. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
13. Por qué las cifras diarias de muertes se han vuelto inusualmente importantes para entender la pandemia de coronavirus.  
naturaleza. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01008-1> Disponible en:  
Consultado el 10 de abril de 2020. [[PubMed](#)]
14. Drosten C., Gunther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H.R., Becker S. Identificación de un nuevo coronavirus en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo. *N Inglés J Med.* 2003; 348:1967–1976. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
15. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Aislamiento de un nuevo coronavirus de un hombre con neumonía en Arabia Saudita. *N Inglés J Med.* 2012; 367:1814–1820. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
16. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *N Inglés J Med.* 2020; 382:1708–1720. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
17. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R. El periodo de incubación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) a partir de casos confirmados reportados públicamente: estimación y aplicación. *Ann Intern Med.* 2020; 172:577–582. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
18. COVID-19: An ACP physician’s guide + resources. [https://assets.acponline.org/coronavirus/scormcontent/?\\_ga=2.54152232.1605318961.1586281793-1274806679.1583854789&\\_gac=1.50270548.1586284027.Cj0KCQjwybD0BRDyARIsACyS8muepPoXZr0uLbZ8blIWVbi-aF5caFh-XrzlV8-CSJ2mvMxLLOdE64YaAojHEALw\\_wcB#](https://assets.acponline.org/coronavirus/scormcontent/?_ga=2.54152232.1605318961.1586281793-1274806679.1583854789&_gac=1.50270548.1586284027.Cj0KCQjwybD0BRDyARIsACyS8muepPoXZr0uLbZ8blIWVbi-aF5caFh-XrzlV8-CSJ2mvMxLLOdE64YaAojHEALw_wcB#/)/ Last Updated April 8, 2020. Available at: Accessed April 9, 2020.
19. National Institutes of Health COVID-19 treatment guidelines. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/> Available at: Accessed April 19, 2020.
20. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–1062. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–513. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C., Schenck E.J., Chen R., Jabri A. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382:2372–2374. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Chow E.J., Schwartz N.G., Tobolowsky F.A., Zacks R.L.T., Huntington-Frazier M., Reddy S.C. Symptom screening at illness onset of health care personnel with SARS-CoV-2 infection in King County, Washington. *JAMA.* 2020;323:2087–2089. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Juniper E.F., Guyatt G.H., Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93:413–423. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Skoner D.P. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:S2–S8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Price D., Scadding G., Ryan D., Bachert C., Canonica G.W., Mullol J. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy.* 2015;5:39. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Canonica G.W., Mullol J., Pradalier A., Didier A. Patient perceptions of allergic rhinitis and quality of life: findings from a survey conducted in Europe and the United States. *World Allergy Organ J.* 2008;1:138–144. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy.* 2007;62:9–16. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study [published online ahead of print March 26, 2020]. *Clin Infect Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>.
31. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Sisti D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020:1–11. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Cowart B.J., Flynn-Rodden K., McGeedy S.J., Lowry L.D. Hyposmia in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91:747–751. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Rydzewski B., Pruszevicz A., Sulkowski W.J. Assessment of smell and taste in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 2000;120:323–326. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Stuck B.A., Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1460–1470. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China [published online ahead of print February 19, 2020]. *Allergy.* <https://doi.org/10.1111/all.14238>. [[PubMed](#)]

36. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan [published online ahead of print April 12, 2020]. *J Allergy Clin Immunol*. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
37. Centers for Disease Control and Prevention Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 states, March 1–30, 2020. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6915e3-H.pdf> Available at: Accessed April 10, 2020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
38. Zimmermann P., Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:469–477. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Codisopoti CD, Bandi S, Patel P, Mahdavinia M. Clinical course of asthma in 4 cases of COVID-19 infection [published online ahead of print May 11, 2020]. *Ann Allergy Asthma Immunol*. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.05.009>.
40. Krishnan J.A., Lemanske R.F., Jr., Canino G.J., Elward K.S., Kattan M., Matsui E.C. Asthma outcomes: symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:S124–S135. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective [published online ahead of print March 2020]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>. [[PubMed](#)]
42. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print May 13, 2020]. *Lancet*. 10.1016/S0140-6736(20)31129-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
43. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study [published online ahead of print May 13, 2020]. *Lancet*. 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
44. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2006;82:59–71. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Kuo H.C., Chang W.C., Yang K.D., Yu H.R., Wang C.L., Ho S.C. Kawasaki disease and subsequent risk of allergic diseases: a population-based matched cohort study. *BMC Pediatr*. 2013;13:38. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Tsai Y.J., Lin C.H., Fu L.S., Fu Y.C., Lin M.C., Jan S.L. The association between Kawasaki disease and allergic diseases, from infancy to school age. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:467–472. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print March 13, 2020]. *JAMA Intern Med*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

48. Ma K-L, Liu Z-H, Cao C-F, Liu M-K, Liao J, Zou J-B, et al. COVID-19 myocarditis and severity factors: an adult cohort study [published online ahead of print March 23, 2020]. medRxiv. 10.1101/2020.03.19.20034124. [[CrossRef](#)]
49. Zhang F, Yang D, Li J, Gao P, Chen T, Cheng Z, et al. Myocardial injury is associated with in-hospital mortality of confirmed or suspected COVID-19 in Wuhan, China: a single center retrospective cohort study [published online ahead of print March 24, 2020]. medRxiv. 10.1101/2020.03.21.20040121. [[CrossRef](#)]
50. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response [published online ahead of print March 13, 2020]. JAMA. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>. [[PubMed](#)]
51. Carenzo L., Costantini E., Greco M., Barra F.L., Rendiniello V., Mainetti M. Hospital surge capacity in a tertiary emergency referral centre during the COVID-19 outbreak in Italy. *Anaesthesia*. 2020;75:928–934. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117> Available at:
53. Centers for Disease Control and Prevention Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> Available at: Accessed May 15, 2020.
54. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–1069. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. U.S. Food and Drug Administration Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes first test for patient at-home sample collection. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-test-patient-home-sample-collection> Available at: Accessed April 21, 2020.
56. Wolfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Muller M.A. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581:465–469. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Will antibody tests for the coronavirus really change everything? *Nature*. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01115-z> Available at: Accessed April 21, 2020. [[PubMed](#)]
58. Infectious Diseases Society of America IDSA COVID-19 antibody testing primer. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19/idsa-covid-19-antibody-testing-primer.pdf?fbclid=IwAR190ri4PIJ8jo-dRqWWmOm2qvofnWjH0LSVlpR8Vb6EuAhQONBDLjhz1Zw> Available at: Accessed April 23, 2020.
59. Rothe C., Schunk M., Sothmann P., Bretzel G., Froeschl G., Wallrauch C. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382:970–971. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

60. Lu J., Gu J., Li K., Xu C., Su W., Lai Z. COVID-19 outbreak associated with air conditioning in restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Guo Z.D., Wang Z.Y., Zhang S.F., Li X., Li L., Li C. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020;104:246–251. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382:1564–1567. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. He X., Lau E.H.Y., Wu P., Deng X., Wang J., Hao X. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:672–675. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020;69:997–1001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Ong S.W.X., Tan Y.K., Chia P.Y., Lee T.H., Ng O.T., Wong M.S.Y. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA.* 2020;323:1610–1612. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Li R., Pei S., Chen B., Song Y., Zhang T., Yang W. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2) *Science.* 2020;368:489–493. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Lipsitch M., Cohen T., Cooper B., Robins J.M., Ma S., James L. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science.* 2003;300:1966–1970. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199–1207. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Chinazzi M., Davis J.T., Ajelli M., Gioannini C., Litvinova M., Merler S. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science.* 2020;368:395–400. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Liu X, Zhang S. COVID-19: face masks and human-to-human transmission [published online ahead of print March 29, 2020]. *Influenza Other Respir Viruses.* <https://doi.org/10.1111/irv.12740>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
72. Abd-Elsayed A, Karri J. Utility of substandard face mask options for health care workers during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print March 31, 2020]. *Anesth Analg.* <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004841>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

73. Feng S., Shen C., Xia N., Song W., Fan M., Cowling B.J. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med.* 2020;8:434–436. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Bae S, Kim MC, Kim JY, Cha HH, Lim JS, Jung J, et al. Effectiveness of surgical and cotton masks in blocking SARS-CoV-2: a controlled comparison in 4 patients [published online ahead of print April 6, 2020]. *Ann Intern Med.* <https://doi.org/10.7326/M20-1342>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Retracted](#)]
75. Su S., Wong G., Shi W., Liu J., Lai A.C.K., Zhou J. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24:490–502. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Vabret A., Dina J., Gouarin S., Petitjean J., Tripey V., Brouard J. Human (non-severe acute respiratory syndrome) coronavirus infections in hospitalised children in France. *J Paediatr Child Health.* 2008;44:176–181. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Lau S.K., Woo P.C., Yip C.C., Tse H., Tsoi H.W., Cheng V.C. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2063–2071. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Gerna G., Campanini G., Rovida F., Percivalle E., Sarasini A., Marchi A. Genetic variability of human coronavirus OC43-, 229E-, and NL63-like strains and their association with lower respiratory tract infections of hospitalized infants and immunocompromised patients. *J Med Virol.* 2006;78:938–949. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Chan J.W., Ng C.K., Chan Y.H., Mok T.Y., Lee S., Chu S.Y. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS) *Thorax.* 2003;58:686–689. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Arabi Y.M., Balkhy H.H., Hayden F.G., Bouchama A., Luke T., Baillie J.K. Middle East respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376:584–594. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Mahase E. Coronavirus covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. *BMJ.* 2020;368:m641. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. National Institute of Allergy and Infectious Diseases COVID-19, MERS & SARS. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/covid-19> Available at: Accessed April 24, 2020.
83. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579:265–269. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. van Boheemen S., de Graaf M., Lauber C., Bestebroer T.M., Raj V.S., Zaki A.M. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *mBio.* 2012;3 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

85. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14:523–534. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270–273. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Pangolin homology associated with 2019-nCoV [published online ahead of print February 20, 2020]. bioRxiv. 10.1101/2020.02.19.950253. [[CrossRef](#)]
88. Lam TT, Shum MH, Zhu HC, Tong YG, Ni XB, Liao YS, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins [published online ahead of print March 26, 2020]. *Nature.* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>. [[PubMed](#)]
89. Sabir J.S., Lam T.T., Ahmed M.M., Li L., Shen Y., Abo-Aba S.E. Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia. *Science.* 2016;351:81–84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426:450–454. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Hamming I., Cooper M.E., Haagmans B.L., Hooper N.M., Korstanje R., Osterhaus A.D. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J Pathol.* 2007;212:1–11. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631–637. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Cheng Z.J., Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection.* 2020;48:155–163. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020;181:281–292.e6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell.* 2020;181:894–904.e9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Simmons G., Zmora P., Gierer S., Heurich A., Pohlmann S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res.* 2013;100:605–614. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Centers for Disease Control and Prevention Summary health statistics tables for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2018, tables A-2b, A-2c. [https://ftp.cdc.gov/pub/Health\\_Statistics/NCHS/NHIS/SHS/2018\\_SHS\\_Table\\_A-2.pdf](https://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/NHIS/SHS/2018_SHS_Table_A-2.pdf) Available at: Accessed April 23, 2020.

98. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367:1444–1448. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367:1260–1263. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–280.e8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Glowacka I., Bertram S., Muller M.A., Allen P., Soilleux E., Pfefferle S. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol*. 2011;85:4122–4134. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. ter Meulen J., van den Brink E.N., Poon L.L., Marissen W.E., Leung C.S., Cox F. Human monoclonal antibody combination against SARS coronavirus: synergy and coverage of escape mutants. *PLoS Med*. 2006;3:e237. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Tian X., Li C., Huang A., Xia S., Lu S., Shi Z. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:382–385. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Yuan M., Wu N.C., Zhu X., Lee C.D., So R.T.Y., Lv H. A highly conserved cryptic epitope in the receptor-binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science*. 2020;368:630–633. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Lukassen S., Chua R.L., Trefzer T., Kahn N.C., Schneider M.A., Muley T. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*. 2020 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
106. de Wilde A.H., Snijder E.J., Kikkert M., van Hemert M.J. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1–42. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Hussain S., Pan J., Chen Y., Yang Y., Xu J., Peng Y. Identification of novel subgenomic RNAs and noncanonical transcription initiation signals of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2005;79:5288–5295. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Perrier A., Bonnin A., Desmarests L., Danneels A., Goffard A., Rouille Y. The C-terminal domain of the MERS coronavirus M protein contains a trans-Golgi network localization signal. *J Biol Chem*. 2019;294:14406–14421. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5:562–569. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]



110. Wark P.A., Johnston S.L., Moric I., Simpson J.L., Hensley M.J., Gibson P.G. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J.* 2002;19:68–75. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Khetsuriani N., Kazerouni N.N., Erdman D.D., Lu X., Redd S.C., Anderson L.J. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:314–321. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Chung J.Y., Han T.H., Kim S.W., Kim C.K., Hwang E.S. Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing. *J Med Virol.* 2007;79:1238–1243. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Kotaniemi-Syrjanen A., Vainionpaa R., Reijonen T.M., Waris M., Korhonen K., Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy--the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:66–71. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Rakes G.P., Arruda E., Ingram J.M., Hoover G.E., Zambrano J.C., Hayden F.G. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care: IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:785–790. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Kloepfer K.M., Lee W.M., Pappas T.E., Kang T.J., Vrtis R.F., Evans M.D. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1301–1307. 1307. e1-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Zheng X.Y., Xu Y.J., Guan W.J., Lin L.F. Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review. *Arch Virol.* 2018;163:845–853. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Corne J.M., Marshall C., Smith S., Schreiber J., Sanderson G., Holgate S.T. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2002;359:831–834. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Shi T., Balsells E., Wastnedge E., Singleton R., Rasmussen Z.A., Zar H.J. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015;5 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Miller E.K., Lu X., Erdman D.D., Poehling K.A., Zhu Y., Griffin M.R. Rhinovirus-associated hospitalizations in young children. *J Infect Dis.* 2007;195:773–781. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Meissner H.C. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med.* 2016;374:1793–1794. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D., Roberg K.A., Anderson E.L., Pappas T.E. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:667–672. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

122. Lemanske R.F., Jr., Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D., Li Z., Shult P.A. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:571–577. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Malmstrom K., Pitkaranta A., Carpen O., Pelkonen A., Malmberg L.P., Turpeinen M. Human rhinovirus in bronchial epithelium of infants with recurrent respiratory symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:591–596. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Stein R.T., Sherrill D., Morgan W.J., Holberg C.J., Halonen M., Taussig L.M. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;354:541–545. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F., Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1501–1507. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Yeager C.L., Ashmun R.A., Williams R.K., Cardellicchio C.B., Shapiro L.H., Look A.T. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature.* 1992;357:420–422. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Broszeit F., Tzarum N., Zhu X., Nemanichvili N., Eggink D., Leenders T. N-Glycolyneuraminic acid as a receptor for influenza A viruses. *Cell Rep.* 2019;27:3284–3294.e6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Griggs T.F., Bochkov Y.A., Basnet S., Pasic T.R., Brockman-Schneider R.A., Palmenberg A.C. Rhinovirus C targets ciliated airway epithelial cells. *Respir Res.* 2017;18:84. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Weinheimer V.K., Becher A., Tonnies M., Holland G., Knepper J., Bauer T.T. Influenza A viruses target type II pneumocytes in the human lung. *J Infect Dis.* 2012;206:1685–1694. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Tan W.C., Xiang X., Qiu D., Ng T.P., Lam S.F., Hegele R.G. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 2003;115:272–277. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Kistler A., Avila P.C., Rouskin S., Wang D., Ward T., Yagi S. Pan-viral screening of respiratory tract infections in adults with and without asthma reveals unexpected human coronavirus and human rhinovirus diversity. *J Infect Dis.* 2007;196:817–825. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Van Bever H.P., Chng S.Y., Goh D.Y. Childhood severe acute respiratory syndrome, coronavirus infections and asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:206–209. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Chiu S.S., Chan K.H., Chu K.W., Kwan S.W., Guan Y., Poon L.L. Human coronavirus NL63 infection and other coronavirus infections in children hospitalized with acute respiratory disease in Hong Kong, China. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1721–1729. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Rockx B., Kuiken T., Herfst S., Bestebroer T., Lamers M.M., Oude Munnink B.B. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science.* 2020;368:1012–1015. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

135. Wark P.A., Johnston S.L., Bucchieri F., Powell R., Puddicombe S., Laza-Stanca V. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med.* 2005;201:937–947. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Zhu J., Message S.D., Mallia P., Keadze T., Contoli M., Ward C.K. Bronchial mucosal IFN-alpha/beta and pattern recognition receptor expression in patients with experimental rhinovirus-induced asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:114–125.e4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Papadopoulos N.G., Stanciu L.A., Papi A., Holgate S.T., Johnston S.L. A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma. *Thorax.* 2002;57:328–332. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Zhou Z., Ren L., Zhang L., Zhong J., Xiao Y., Jia Z. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe.* 2020;27:883–890.e2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C., Uhl S., Hoagland D., Moller R. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020;181:1036–1045.e9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
140. Slejko J.F., Ghushchyan V.H., Sucher B., Globe D.R., Lin S.L., Globe G. Asthma control in the United States, 2008-2010: indicators of poor asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1579–1587. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
141. Sungnak W., Huang N., Becavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26:681–687. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Hayashi T., Beck L., Rossetto C., Gong X., Takikawa O., Takabayashi K. Inhibition of experimental asthma by indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Clin Invest.* 2004;114:270–279. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Taher Y.A., Piavaux B.J., Gras R., van Esch B.C., Hofman G.A., Bloksma N. Indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent tryptophan metabolites contribute to tolerance induction during allergen immunotherapy in a mouse model. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:983–991.e2. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Haller O., Staeheli P., Schwemmler M., Kochs G. Mx GTPases: dynamin-like antiviral machines of innate immunity. *Trends Microbiol.* 2015;23:154–163. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Loisel D.A., Du G., Ahluwalia T.S., Tisler C.J., Evans M.D., Myers R.A. Genetic associations with viral respiratory illnesses and asthma control in children. *Clin Exp Allergy.* 2016;46:112–124. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Jackson D.J., Makrinioti H., Rana B.M., Shamji B.W., Trujillo-Torrallbo M.B., Footitt J. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1373–1382. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Allinne J., Scott G., Lim W.K., Birchard D., Erjefalt J.S., Sanden C. IL-33 blockade affects mediators of persistence and exacerbation in a model of chronic airway

inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:1624–1637.e10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

148. Ravanetti L., Dijkhuis A., Dekker T., Sabogal Pineros Y.S., Ravi A., Dierdorp B.S. IL-33 drives influenza-induced asthma exacerbations by halting innate and adaptive antiviral immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1355–1370.e16. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

149. Werder R.B., Zhang V., Lynch J.P., Snape N., Upham J.W., Spann K. Chronic IL-33 expression predisposes to virus-induced asthma exacerbations by increasing type 2 inflammation and dampening antiviral immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1607–1619.e9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

150. Centers for Disease Control and Prevention Groups at higher risk for severe illness. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html> Available at:

151. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Messages from the COVID-19 Response Task Force. [https://education.aaaai.org/task-force-messages\\_COVID-19#overlay-context=](https://education.aaaai.org/task-force-messages_COVID-19#overlay-context=) Available at: Accessed April 10, 2020.

152. Shanawani H. Health disparities and differences in asthma: concepts and controversies. *Clin Chest Med.* 2006;27:17–28. v. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

153. Gupta R.S., Carrion-Carire V., Weiss K.B. The widening black/white gap in asthma hospitalizations and mortality. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:351–358. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

154. El-Ekiaby A., Brianas L., Skowronski M.E., Coreno A.J., Galan G., Kaeberlein F.J. Impact of race on the severity of acute episodes of asthma and adrenergic responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:508–513. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

155. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323:2052–2059. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

156. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 [published online ahead of print April 22, 2020]. *J Allergy Clin Immunol.* <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

157. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56:219–233. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

158. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1169–1179. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

159. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids [published online ahead of print April 29, 2020]. *Am J Respir Crit Care Med.* <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0821OC>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

160. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990;86:1343–1346. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Ding Q.L., Sun S.F., Cao C., Deng Z.C. Association between angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and asthma risk: a meta-analysis involving 11,897 subjects. *J Asthma.* 2012;49:557–562. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Yao S., Shi A., Li J., Ma J., Lu L. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms might be associated with childhood asthma in East Asia. *J Asthma.* 2017;54:476–478. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
163. Bottcher E., Matrosovich T., Beyerle M., Klenk H.D., Garten W., Matrosovich M. Proteolytic activation of influenza viruses by serine proteases TMPRSS2 and HAT from human airway epithelium. *J Virol.* 2006;80:9896–9898. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Iwata-Yoshikawa N., Okamura T., Shimizu Y., Hasegawa H., Takeda M., Nagata N. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *J Virol.* 2019;93 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Kesic M.J., Hernandez M., Jaspers I. Airway protease/antiprotease imbalance in atopic asthmatics contributes to increased influenza A virus cleavage and replication. *Respir Res.* 2012;13:82. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Dhawale V.S., Amara V.R., Karpe P.A., Malek V., Patel D., Tikoo K. Activation of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) attenuates allergic airway inflammation in rat asthma model. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016;306:17–26. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Magalhaes G.S., Barroso L.C., Reis A.C., Rodrigues-Machado M.G., Gregorio J.F., Motta-Santos D. Angiotensin-(1-7) promotes resolution of eosinophilic inflammation in an experimental model of asthma. *Front Immunol.* 2018;9:58. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
168. Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo F., Guan B. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436:112–116. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
169. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S., Liepold T., Jahn O., Pohlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol.* 2014;88:1293–1307. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
170. ClinicalTrials.gov National Institutes of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> Available at: Accessed April 23, 2020.
171. EU Clinical Trials Register EudraCT. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> Available at: Accessed April 23, 2020.

172. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. Un ensayo de lopinavir-ritonavir en adultos hospitalizados con Covid-19 grave. *N Inglés J Med.* 2020; 382:1787–1799. [[Artículo gratuito pmc](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
173. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus Arbidol para COVID-19: un ensayo clínico aleatorizado [publicado en línea antes de la impresión el 15 de abril de 2020]. medRxiv. 10.1101/2020.03.17.20037432. [[CrossRef](#)]
174. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Tendencias Biosci.* 2020; 14:72–73. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
175. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, y otros Hidroxicloroquina y azitromicina como tratamiento de COVID-19: resultados de un ensayo clínico no aleatorizado de etiqueta abierta [publicado en línea antes de la impresión el 20 de marzo de 2020]. *Agentes Int J Antimicrob.* <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)]
176. Hung I.F., Lung K.C., Tso E.Y., Liu R., Chung T.W., Chu M.Y. Triple combinación de interferón beta-1b, lopinavir-ritonavir y ribavirina en el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19: un ensayo de fase 2 aleatorio de etiqueta abierta. *Lanceta.* 2020; 395:1695–1704. [[Artículo gratuito pmc](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
177. Ensayo clínico "Solidaridad" de la Organización Mundial de la Salud para tratamientos de COVID-19. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> Disponible en:
178. Kupferschmidt K., Cohen J. La carrera para encontrar tratamientos covid-19 se acelera. *Ciencia.* 2020; 367:1412–1413. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
179. Monteil V., Kwon H., Prado P., Hagelkrüys A., Wimmer R.A., Stahl M. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *CellPress.* 2020; 181:905–913.e7. [[Artículo gratuito pmc](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
180. Shen C., Wang Z., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J. Tratamiento de 5 pacientes críticamente enfermos con COVID-19 con plasma convaleciente. *JAMA.* 2020; 323:1582–1589. [[Artículo gratuito pmc](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
181. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, y otros. La viabilidad de la terapia con plasma convaleciente en pacientes graves de COVID-19: un estudio piloto [publicado en línea antes de la impresión el 23 de marzo de 2020]. medRxiv. 10.1101/2020.03.16.20036145. [[CrossRef](#)]
182. Wu Y, Wang F, Shen C, Peng W, Li D, Zhao C, y otros. Un par no competitivo de anticuerpos neutralizantes humanos bloquean la unión del virus COVID-19 a su receptor ACE2 [publicado en línea antes de la impresión del 13 de mayo de 2020]. *ciencia.* <https://doi.org/10.1126/science.abc2241>. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)]
183. Yamamoto M., Matsuyama S., Li X., Takeda M., Kawaguchi Y., Inoue J.I. Identification of nafamostat as a potent inhibitor of Middle East respiratory syndrome

coronavirus S protein-mediated membrane fusion using the split-protein-based cell-cell assay. *Agentes Antimicrob Chemother.* 2016; 60:6532–6539. [[Artículo gratuito pmc](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

184. Identification of an existing Japanese pancreatitis drug, Nafamostat, which is expected to prevent the transmission of new coronavirus infection (COVID-19) [https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/en/articles/z0508\\_00083.html](https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/en/articles/z0508_00083.html) Available at: Accessed April 8, 2020.

185. Hu T.Y., Frieman M., Wolfram J. Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19. *Nat Nanotechnol.* 2020;15:247–249. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

186. Torigoe M., Sakata K., Ishii A., Iwata S., Nakayamada S., Tanaka Y. Hydroxychloroquine efficiently suppresses inflammatory responses of human class-switched memory B cells via Toll-like receptor 9 inhibition. *Clin Immunol.* 2018;195:1–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

187. Borba M.G.S., Val F.F.A., Sampaio V.S., Alexandre M.A.A., Melo G.C., Brito M. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

188. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19 [published online ahead of print April 21, 2020]. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>.

189. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state [published online ahead of print May 11, 2020]. *JAMA.* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

190. Chu C.M., Cheng V.C., Hung I.F., Wong M.M., Chan K.H., Chan K.S. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59:252–256. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

191. Kim U.J., Won E.J., Kee S.J., Jung S.I., Jang H.C. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther.* 2016;21:455–459. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

192. Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Woolner E., Perry J.K., Feng J.Y., Porter D.P. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem.* 2020;295:6785–6797. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

193. Grein J., Ohmagari N., Shin D., Diaz G., Asperges E., Castagna A. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2327–2336. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

194. National Institutes of Health NIH clinical trial shows remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19. <https://www.nih.gov/news-events/news->

[releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19](#) Available at: Accessed May 14, 2020.

195. Wang Y., Zhang D., Du G., Du R., Zhao J., Jin Y. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395:1569–1578. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

196. Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK, Chan CC, Lee AC, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility [published online ahead of print March 26, 2020]. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

197. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–1034. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

198. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print April 3, 2020]. medRxiv. 10.1101/2020.03.30.20048058. [[CrossRef](#)]

199. Schaper F., Rose-John S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26:475–487. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

200. Richardson P., Griffin I., Tucker C., Smith D., Oechsle O., Phelan A. Baricitinib como tratamiento potencial para la enfermedad respiratoria aguda 2019-nCoV. *Lanceta*. 2020; 395:e30–e31. [[Artículo gratuito pmc](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

201. Conner S.D., Schmid S.L. Identificación de una quinasa asociada al adaptador, AAK1, como regulador de la endocitosis mediada por clatrina. *J Cell Biol*. 2002; 156:921–929. [[Artículo gratuito pmc](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

202. Favalli EG, Biggioggero M, Maioli G, Caporali R. Baricitinib para COVID-19: ¿un tratamiento adecuado? [publicado en línea antes de la impresión el 3 de abril de 2020]. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30262-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30262-0).

203. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: a pilot study on safety and clinical impact [publicado en línea antes de la impresión el 23 de abril de 2020]. *J Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017>. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)]

204. Jeon S, Ko M, Lee J, Choi I, Byun SY, Park S, et al. Identificación de candidatos a fármacos antivirales contra el SARS-CoV-2 de medicamentos aprobados por la FDA [publicado en línea antes de la impresión el 4 de marzo de 2020]. *Agentes Antimicrob Chemother*. <https://doi.org/10.1128/AAC.00819-20>. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)]

205. Ko M, Chang SY, Byun SY, Choi I, d'Alexandry d'Orengiani A-LPH, Shum D, et al. 10.1101/2020.02.25.965582. [[CrossRef](#)]

206. Deng X., Hackbart M., Mettelman R.C., O'Brien A., Mielech A.M., Yi G. Coronavirus nonstructural protein 15 media la evasión de los sensores de dsRNA y



limita la apoptosis en macrófagos. *Proc Acad Nacional Sci U S A*. 2017; 114:E4251–E4260. [[Artículo gratuito pmc](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]

207. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, y otros. El ciclesonida corticosteroide inhalado bloquea la replicación del ARN del coronavirus al dirigirse a la NSP15 viral. *bioRxiv* [publicado en línea antes de la impresión el 12 de marzo de 2020]. 10.1101/2020.03.11.987016. [[CrossRef](#)]

208. Leach C.L., Bethke T.D., Boudreau R.J., Hasselquist B.E., Drollmann A., Davidson P. La proyección de imagen bidimensional y tridimensional muestra que el ciclesonide tiene alta deposición del pulmón y distribución periférica: un estudio nonrandomized en voluntarios sanos. *J Aerosol Med*. 2006; 19:117–126. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

209. Nave R., Mueller H. Del inhalador al pulmón: implicaciones clínicas de las formulaciones de ciclesonida y otros corticosteroides inhalados. *Int J Gen Med*. 2013; 6:99–107. [[Artículo gratuito pmc](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]

210. Iwabuchi K., Yoshie K., Kurakami Y., Takahashi K., Kato Y., Morishima T. 2020. Covid-19. Tres casos mejoraron con el ciclesonide inhalado en el temprano a las etapas medias de la pulmonía. Disponible en: [http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content\\_id=31](http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31). Último acceso: 25 de junio de 2020. [[Google Scholar](#)]

211. Yamaya M., Nishimura H., Deng X., Sugawara M., Watanabe O., Nomura K. Efectos inhibitorios del glycopyrronium, del formoterol, y de la budesonida sobre la réplica del coronavirus HCoV-229E y la producción del cytokine por las culturas primarias de células epiteliales nasales y traqueales humanas. *Respir Investig*. 2020; 58:155–168. [[Artículo gratuito pmc](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]

212. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, et al. Estructura de M(pro) del virus COVID-19 y descubrimiento de sus inhibidores [publicado en línea antes de la impresión el 9 de abril de 2020]. *naturaleza*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>.

213. Comienza el ensayo clínico de los Nih de los Institutos Nacionales de Salud de la vacuna en investigación para COVID-19. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins> Disponible en:

214. Cohen J. Los diseñadores de vacunas toman las primeras vacunas contra el COVID-19. *Ciencia*. 2020; 368:14–16. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

215. Proyecto de la Organización Mundial de la Salud panorama de las vacunas candidatas a COVID-19–20 de marzo de 2020. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=1> Disponible en: