



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSIO VILLEGAS"

**CURSO CLÍNICO DEL COVID-19 EN UNA SERIE DE PACIENTES CON
ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR AINE**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

P R E S E N T A
DIEGO ADRIÁN REYES MÉNDEZ

TUTOR DE TESIS:
DR. FERNANDO RAMÍREZ JIMÉNEZ



CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO.....	4
a. Historia	4
b. Fisiopatología	5
c. Prevalencia.....	7
d. Manifestaciones clínicas.....	7
e. Diagnóstico.....	9
f. Desensibilización.....	9
g. COVID-19.....	10
h. COVID-19 y asma	10
i. COVID-19 y rinosinusitis crónica	13
j. COVID-19 y AINE.....	14
k. COVID-19 y EREA	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	18
a. Objetivo general	18
b. Objetivos específicos.....	18
HIPÓTESIS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
a. Diseño de estudio.....	19
b. Método	19
c. Población.....	19
d. Criterios de inclusión	19
e. Criterios de exclusión	20
f. Análisis estadístico	20

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	21
RESULTADOS	23
a. Características clínicas y demográficas	23
b. Curso clínico del COVID-19	26
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFÍA	41

MARCO TEÓRICO

La enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA) es una enfermedad caracterizada por una desregulación inmune que se manifiesta clínicamente por asma, rinosinusitis crónica con poliposis (CRSwNP) e hipersensibilidad a aspirina (ASA) y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).¹ A lo largo de la historia se han propuesto diversos nombres para llamar a la enfermedad como: triada de Samter, asma inducida por aspirina, síndrome de Widal o triada ASA. No existe consenso internacional sobre esta nomenclatura, sin embargo, los dos términos que se emplean actualmente son enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y enfermedad respiratoria exacerbada por AINE.²

a. Historia

El médico francés Fernand Widal publicó por primera vez en 1922 la asociación entre asma, poliposis nasal y exacerbación de los síntomas con la ingesta de aspirina. Sin tener conocimiento de este antecedente, Samter y Beers en 1968 realizaron la descripción clásica de la enfermedad, reportaron la presencia de poliposis nasal y asma en un grupo de pacientes con intolerancia a la aspirina; propusieron que más que una asociación de manifestaciones clínicas, se encontraban ante una entidad única y hasta el momento no estudiada. Este trabajo dio nombre a lo que durante muchos años se denominó triada de Samter.³ Años más tarde, Szczeklik y su grupo de investigadores estudiaron a once pacientes con esta triada, logrando desencadenar síntomas bronquiales posterior a la administración de ácido flufenámico, ácido mefenámico, indometacina y fenilbutazona. Fármacos con diferentes estructuras químicas pero que comparten un mecanismo de acción en común, la inhibición de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y disminución en la síntesis de prostaglandinas. Este hallazgo fue esencial para entender parte de la fisiopatología de la enfermedad.⁴

b. Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en la EREA implican un metabolismo anormal del ácido araquidónico, una sobreproducción de cisteinil-leucotrienos (LT), prostaglandinas (PG) proinflamatorias y una subproducción de la prostaglandina antiinflamatoria PGE₂.⁵

Prostaglandinas

El ácido araquidónico (AA) es un ácido graso poliinsaturado ω -6 que puede ser metabolizado por tres distintos grupos enzimáticos. Las ciclooxigenasas (COX), lipoxigenasas (LOX) y enzimas del citocromo P450 (CYP) (ω -hidroxilasas y epoxigenasas) para generar un amplio espectro de mediadores biológicamente activos.

Las enzimas ciclooxigenasas (COX) metabolizan AA a PGH₂ y PGG₂. Estas PG son sustratos para una serie de enzimas posteriores que generan PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF₂ y TXA₂. La principal diferencia entre las 2 enzimas COX es que, mientras la COX-1 se expresa de forma ubicua y constitutiva, la COX-2 es una enzima inducible por citocinas y mediadores inflamatorios. El perfil de producción de prostaglandinas está determinado por la expresión diferencial de estas enzimas dentro de las células presentes en los sitios de inflamación. Por ejemplo, los mastocitos generan predominantemente PGD₂, mientras que los macrófagos producen PGE₂ y TXA₂. Las PG ejercen sus efectos activando receptores acoplados a proteína G localizados en la membrana celular, esta familia de receptores está compuesto por el receptor de PGD (DP1), el receptor de PGF (FP); el receptor PGI (IP), el receptor de tromboxano (TP) y 4 subtipos de receptor prostanoide E (EP1-4).

La prostaglandina E₂ tiene efectos anti-inflamatorios en la vía respiratoria. Inhibe la migración y activación de eosinófilos, mastocitos y células linfoides innatas tipo 2 (ILC2). Los pacientes con EREA tienen una expresión disminuida de su receptor EP₂ lo cual los vuelve menos sensibles a este efecto inhibitorio, agregado a que la

ingesta de AINE disminuye su producción y por lo tanto el efecto inhibitorio que ejerce sobre la 5-lipooxigenasa.⁶

La prostaglandina D₂, a diferencia de PGE₂, tiene potentes efectos inflamatorios. Los mastocitos son la principal célula productora y su liberación recluta ILC2 y eosinófilos. Al unirse a su receptor en la vía respiratoria ejerce broncoconstricción y aumenta la producción de moco.

Leucotrienos

La 5-lipooxigenasa (5-LOX) cataliza la oxidación del AA en la posición C-5 para generar LTA₄, el precursor de los LT (LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄). La membrana nuclear es el sitio principal para la producción de LT. La actividad biológica es mediada por su unión a receptores acoplados a proteína G (CysLTR1 y CysLTR2) localizados en la superficie de eosinófilos y mastocitos. Las funciones principales son inducir broncoconstricción, aumentar la secreción de moco, quimiotaxis de mastocitos, ILC2 y eosinófilos, hipertrofia de músculo liso y depósito de colágeno en la pared bronquial. El tratamiento con antagonistas del receptor de leucotrienos como montelukast y el inhibidor de la 5-LO zileutón disminuyen esta cascada inflamatoria y son parte esencial en el tratamiento de pacientes con EREA.⁷

Las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2) contribuyen significativamente a la inmunopatogénesis de la EREA. Su activación está mediada por las citocinas IL-25, IL-33 y la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), también denominadas alarminas. Su migración y localización en la vía respiratoria también se ve influenciada por los niveles de leucotrienos y su función principal es la producción de citocinas del perfil inflamatorio de tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13).

En pacientes con EREA se ha demostrado un extenso infiltrado eosinofílico en vías respiratorias superiores e inferiores. Los eosinófilos son potentes productores de LT, lo que ayuda a perpetuar el proceso inflamatorio. Los niveles de leucotrieno E₄, el metabolito final estable de los LT, están elevados en la orina de los pacientes con EREA y se observa un incremento adicional tras la exposición a aspirina.

A pesar de los avances, quedan interrogantes y diversos grupos de investigación continúan estudiando los mecanismos fisiopatológicos que expliquen por completo la red de células y mediadores inflamatorios que contribuyen a la inmunopatogénesis de la enfermedad.

c. Prevalencia

La aspirina y AINE son una causa frecuente de reacciones de hipersensibilidad asociada a fármacos. En la población general el 1.9% de los adultos se consideran alérgicos a los AINE y es un motivo de referencia frecuente a los servicios de Alergia en el mundo. En los pacientes con diagnóstico de asma, la hipersensibilidad a aspirina se encuentra en el 21% de adultos (95% CI, 14%-29%) y 5% de niños (95% CI, 0%-14%).⁸

La prevalencia de EREA en pacientes adultos asmáticos se estima en 7.15% (95% CI, 5.26%-9.03%). Entre pacientes con asma grave la prevalencia es aún mayor, reportándose en 14.89% (95% CI, 6.48%-23.29%). La prevalencia en pacientes con pólipos nasales se calcula en 9.69% (95% CI, 2.16%-17.22%).⁹

d. Manifestaciones clínicas

La EREA afecta con mayor frecuencia a mujeres (70%) y suele debutar en la edad adulta, entre los 20 y 40 años. Inicialmente experimentan un cuadro similar a una infección de vías respiratorias superiores la cual evoluciona a obstrucción nasal persistente, rinorrea y con el paso del tiempo anosmia. Los pacientes comúnmente lo describen como un cuadro gripal que nunca desapareció. Los síntomas bronquiales aparecen entre 1 y 5 años después de los nasales. Posteriormente, se agregan episodios de sinusitis aguda que evolucionan a pansinusitis crónica la cual exacerba los síntomas de rinitis y asma, con necesidad de tratamiento con corticosteroides sistémicos para lograr el control. Las reacciones de hipersensibilidad a AINE pueden ocurrir en cualquier momento del curso de la enfermedad, pero comúnmente se reportan posterior al inicio del asma y la

rinosinusitis crónica. A pesar de evitar el consumo de estos medicamentos, el proceso inflamatorio se perpetúa llevando a la necesidad de múltiples procedimientos quirúrgicos de cavidad nasal y senos paranasales.¹⁰

Hipersensibilidad a AINE

La ingesta de aspirina o AINE en estos pacientes se manifiesta con síntomas de vía aérea superior e inferior, los cuales se presentan entre los 30-180 minutos del consumo. La reacción suele iniciar con síntomas nasales como congestión y rinorrea, seguido de sibilancias, tos y disnea. En pacientes con asma no controlada los síntomas pueden progresar rápidamente y poner en riesgo la vida. El inicio y gravedad de la reacción son dependientes de la dosis, la mínima requerida para causar alguna manifestación se conoce como “dosis umbral” y varía entre cada paciente.¹ Se han descrito umbrales entre 10 y 300 mg de ASA, sin embargo, el 74% de individuos presentará alguna manifestación entre los 45 y 60 mg. Los factores de riesgo descritos para manifestar síntomas bronquiales más graves y con menores dosis incluyen un FEV1 <80% del predicho, no encontrarse en tratamiento con antagonistas del receptor de leucotrienos y el antecedente de crisis asmática que haya requerido manejo en el servicio de urgencias.¹¹

Asma

La evolución del asma en los pacientes con EREA suele ser más grave en comparación con pacientes sin poliposis ni hipersensibilidad a la aspirina. Este subgrupo presenta mayor riesgo de crisis asmática con requerimiento de intubación orotraqueal, mayor frecuencia de hospitalizaciones y visitas a urgencias por síntomas respiratorios. El uso de corticosteroides inhalados a altas dosis, así como la necesidad de corticosteroides sistémicos para el control de la enfermedad es mayor comparándolo con pacientes con asma sin EREA.¹²

Rinosinusitis crónica

La rinosinusitis crónica con poliposis nasal se manifiesta como obstrucción, congestión, dolor facial y descarga anterior o posterior. La alteración del olfato es

característica y contribuye en gran parte a la disminución de la calidad de vida en los pacientes con EREA. Además del tratamiento médico a largo plazo, a menudo requieren múltiples cirugías nasosinusales para control de los síntomas. Se ha documentado en la literatura que los pacientes con EREA experimentan peores resultados después de la cirugía y a los 5 años hasta el 55% se han sometido a una reintervención quirúrgica ante la reaparición de la poliposis.¹³

e. Diagnóstico

El estándar de oro para el diagnóstico de EREA es la provocación oral con aspirina en un paciente con asma y evidencia por imagen o nasoendoscopia de rinosinusitis crónica con poliposis. No obstante, la prueba de provocación es un procedimiento que no está exento de riesgos y es necesario realizarlo en un medio hospitalario con personal entrenado. En algunos casos es posible llegar al diagnóstico basándose en la historia clínica. Está descrito que más del 80% de pacientes que reportan el antecedente de síntomas respiratorios con el consumo de un AINE tendrán un reto oral positivo y en los casos en donde se presentaron síntomas respiratorios graves que requirieron hospitalización la probabilidad se acerca al 100%.¹⁴

f. Desensibilización

El tratamiento de la EREA consiste en el manejo y control de las enfermedades que la integran. Actualmente el único tratamiento que ha demostrado modificar la historia natural de la enfermedad es la desensibilización con aspirina. Este procedimiento requiere la administración de dosis crecientes de aspirina u otro inhibidor de la COX-1 con el objetivo de establecer tolerancia y permitir su administración a largo plazo sin interrupción. Es un procedimiento que ha demostrado su efectividad para prevenir la reaparición de pólipos, mejora el olfato, aumenta la calidad de vida y protege al paciente de reacciones graves ante la ingesta accidental de AINE. Tradicionalmente, la desensibilización a la aspirina se realizaba en el transcurso de 3 o más días utilizando un esquema escalonado, comenzando con una dosis de 30

mg hasta llegar a la administración de 650 mg. Este protocolo se diseñó para prevenir reacciones de broncoespasmo y anafilaxia que requirieran un tratamiento agresivo u hospitalización, sin embargo, implican tiempo y recursos para el médico y el sistema de salud. Esto ha llevado a desarrollar protocolos con menor tiempo entre la administración de dosis (60 minutos-3 horas), mayor dosis inicial (20.25 mg-40.5 mg), menor dosis final (325 mg-650 mg) y diferentes vías de administración (oral e intranasal) con resultados similares.¹⁵

g. COVID-19

En diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China se reportó vez una serie de casos de neumonía asociados a un nuevo coronavirus. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el nuevo coronavirus de tipo 2 (SARS-CoV-2) ha representado una grave amenaza para la salud mundial, se ha extendido con rapidez por todo el mundo hasta declararse pandemia en marzo de 2020. En México se han reportado 3,975,405 casos, 3,975,405 hospitalizaciones y 297,747 muertes hasta el 18 de octubre de 2021.¹⁶

La infección por coronavirus depende de receptores celulares, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para el acoplamiento de la proteína spike del SARS-CoV-2, y la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) para escindir la proteína spike y permitir la entrada del virus por fusión de membranas. Los niveles de expresión de ECA2 y TMPRSS2 están influenciados por las variantes genéticas del huésped y son inducidos por la respuesta inmune innata mediante la producción de interferones y mucinas. En pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, la expresión de estas dos moléculas durante la infección por SARS-CoV-2 está determinada por la edad, el sexo, comorbilidades y el proceso inflamatorio subyacente.¹⁷

h. COVID-19 y asma

Las primeras grandes series de casos han identificado factores de riesgo de enfermedad grave, incluida la edad avanzada, hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, exposición a tabaco y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El asma es una de las enfermedades respiratorias crónicas más frecuentes y es posible que pueda influir en la susceptibilidad al COVID-19 o en la gravedad de la infección. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU al inicio de la pandemia incluyeron el asma como un factor de riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2, lo cual era esperado dado que los pacientes con diagnóstico de asma usualmente presentan mayor gravedad durante el curso de infecciones virales y hasta la mitad de las exacerbaciones son desencadenadas precisamente por infecciones respiratorias virales incluidas las causadas por otros coronavirus. Sin embargo, existen reportes de que la prevalencia de enfermedades alérgicas y asma en pacientes con diagnóstico de COVID-19 es menor de lo esperado y hasta el momento no se ha demostrado que sea un factor de riesgo para desarrollar infección grave.^{18,19}

Lovinsky et al. analizaron la evolución de 1298 pacientes, menores de 65 años, que ingresaron en diversos hospitales de la ciudad de Nueva York de febrero a mayo de 2020 con diagnóstico confirmado de COVID-19. De estos pacientes 163 (12.6%) tenían diagnóstico de asma. Al comparar pacientes con y sin asma no encontraron diferencias significativas en el tiempo de hospitalización, necesidad de reingreso, intubación, traqueostomía o muerte. Incluso llamó la atención que entre pacientes asmáticos menores de 40 años no se reportó ningún fallecimiento.²⁰

El asma es una enfermedad heterogénea con diversos fenotipos y endotipos los cuales confieren diferencias en la gravedad de la enfermedad, respuesta a tratamiento y presencia de comorbilidades. Esto ha planteado la interrogante de qué características clínicas o marcadores inflamatorios pudieran conferir mayor riesgo de infección o evolución grave entre los pacientes asmáticos. Ferastraoraru et al. realizaron un estudio retrospectivo en un hospital institucional en EE. UU. en el que

analizaron a todos los pacientes mayores de 18 años que acudieron a valoración médica entre marzo-abril de 2020 y recibieron prueba confirmatoria de infección por SARS-CoV-2. De los 4558 casos positivos, 951 pacientes tenían diagnóstico de asma (20.9%). Al comparar la evolución entre los pacientes asmáticos encontraron que la presencia de eosinofilia >150 células/ μ L confería menor riesgo de ingreso hospitalario (OR = 0.46; 95% CI: 0.21-0.98, p = 0.04) y los pacientes asmáticos hospitalizados que durante su estancia presentaron recuentos de eosinófilos >150 células/ μ L tuvieron menor riesgo de muerte al compararlos con asmáticos y eosinopenia (mortalidad de 9.6% vs 25.8%; OR = 0.006; 95% CI: 0.0001-0.64, p = 0.03). Estos resultados sugieren que un endotipo inflamatorio de tipo 2, caracterizado por la presencia de eosinofilia, como el encontrado en el asma alérgica o en los pacientes con EREA, se relaciona a menor mortalidad.²¹

Una explicación a este hallazgo es la influencia en la expresión de receptores necesarios para el acoplamiento y entrada del virus al huésped. Jackson et al. reportaron una menor expresión de ECA2 en pacientes con asma alérgica y rinitis alérgica, además de una asociación inversa entre marcadores de inflamación de tipo 2 (IgE, FeNO, IL-13) y la expresión de ECA2 en muestras de vías respiratorias nasales y bronquiales.²²

Peters et al. investigaron las diferencias en la expresión de los genes ECA2 y TMPRSS2 en las células del esputo de 330 pacientes con asma y 79 controles sanos. La expresión génica de ECA2 y TMPRSS2 fue similar en ambos grupos.²³ En contraste, el uso de corticosteroides inhalados se asoció con una menor expresión de ECA2 y TMPRSS2 después del ajuste por gravedad del asma.²⁴

Otro estudio realizado por Radzikowska et al. analizó la expresión de los genes ECA2 y TMPRSS2 en células epiteliales bronquiales humanas, biopsias bronquiales y líquido de lavado broncoalveolar de niños/adultos sanos y pacientes adultos con asma y EPOC. No vieron ninguna diferencia significativa en la expresión de ECA2 en el tejido bronquial entre los pacientes con asma y controles. Sin embargo, la expresión de ECA2 en biopsias bronquiales resultó ser mayor en fumadores, lo que

sugieren que el tabaquismo tiene un efecto que aumenta la expresión de ECA2 lo cual puede tener un impacto positivo en la entrada de SARS-CoV-2 a los neumocitos y un impacto negativo en la evolución del COVID-19.²⁵

i. COVID-19 y rinosinusitis crónica

La rinosinusitis crónica es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea superior que afecta del 5-12% de la población adulta y se asocia con disfunción de la barrera epitelial, colonización bacteriana y en algunos pacientes aumento de los receptores ECA2 y TMPRSS2. Esto ha llevado a investigar si se asocia a mayor riesgo de infección y gravedad por SARS-CoV-2. Lee et al. realizaron un estudio de casos y controles anidados en Corea del Sur entre enero y mayo de 2020, incluyeron a 219,959 adultos con sospecha de COVID-19 a los cuales se les realizó prueba para confirmar el diagnóstico. Entre ellos se encontraron 12,323 personas con diagnóstico de rinosinusitis crónica (CRS) de los cuales 382 presentaron infección confirmada por SARS-CoV-2. Los pacientes con CRS presentaron mayor riesgo de infección (3.1% vs 2.5%; aOR = 1.22; 95% CI: 1.04-1.42) y de enfermedad grave definida como necesidad de oxígeno terapia, ventilación mecánica, ingreso a terapia intensiva o muerte (0.7% vs 0.4%; aOR = 1.61; 95% CI: 1.12-2.29) comparado con pacientes sin rinosinusitis crónica.²⁶

Por el contrario, un estudio retrospectivo realizado por Wang et al. analizó a 1172 pacientes que ingresaron a un hospital de Wuhan entre enero y marzo de 2020 con diagnóstico de COVID-19. Un total de 72 pacientes (6.1%) tenían diagnóstico previo de rinosinusitis crónica. No encontraron diferencias significativas en días de hospitalización, complicaciones, gravedad de la enfermedad al ingreso y requerimiento de ventilación mecánica al compararlo con pacientes sin rinosinusitis crónica.²⁷

Esto ha llevado a estudiar la expresión de receptores virales en pacientes con CRS. Las células epiteliales nasales expresan ampliamente los genes asociados a la entrada del virus lo que convierte al tejido nasosinusal en un sitio preferencial de

inoculación y replicación viral. El estudio de tejido nasal de pacientes con rinosinusitis crónica eosinofílica con poliposis nasal (CRSwNP) ha demostrado una expresión similar de ECA2 comparado con controles sanos. Por el contrario, el tejido de pacientes con CRSwNP no eosinofílica muestra un aumento significativo de ECA2 el cual se relaciona directamente con el nivel de citocinas inflamatorias de tipo 1 como IFN- γ .²⁸

Aunque no hay uniformidad de resultados existe evidencia de que un microambiente inflamatorio de tipo 2 disminuye la expresión de ECA2 lo cual pudiera tener un rol protector para el desarrollo de enfermedad grave.

j. COVID-19 y AINE

En marzo de 2020 el Ministerio Francés de Salud recomendó evitar el uso de AINE o aspirina al observar reportes que sugerían una asociación entre el uso de estos medicamentos con una presentación grave de COVID-19. Posteriormente, esto se atribuyó al efecto de los AINE en aumentar la expresión del gen ECA2 y con ello aumentar la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2.

La desensibilización a aspirina y posterior tratamiento continuo con ASA es una opción terapéutica en los pacientes con EREA, lo que planteó la posibilidad de que los pacientes desensibilizados estuvieran ante un mayor riesgo de infección y gravedad. Buchheit et al. tomaron muestras por medio de cepillado nasal a 30 pacientes con EREA, antes y después de 8 semanas de tratamiento con 650 mg de aspirina. No encontraron diferencia en la expresión de ECA2 o TMPRSS2, lo cual sugiere que el tratamiento con aspirina en pacientes desensibilizados no confiere mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2.²⁹

k. COVID-19 y EREA

La evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con EREA ha sido poco estudiada. White et al. publicaron una serie de 19 pacientes con EREA y diagnóstico confirmado de COVID-19. La mayoría presentó una evolución leve con

resolución espontánea, sin requerimiento de oxígeno ni corticosteroides sistémicos. El 78% de los pacientes se encontraba en tratamiento con algún anticuerpo monoclonal para el control de la enfermedad respiratoria (dupilumab, omalizumab, mepolizumab o benralizumab) y ninguno ameritó la suspensión del biológico durante el curso de la infección. Únicamente dos pacientes requirieron hospitalización por neumonía e insuficiencia respiratoria y no se reportó ninguna muerte.

Los pacientes con EREA se caracterizan por presentar asma con predominio de mediadores inflamatorios de tipo 2 y un infiltrado abundante en mastocitos y eosinófilos. A pesar de ser una serie pequeña de pacientes, la infección por COVID-19 no parece estar asociada con mayor morbilidad o mortalidad que la presentada en la población general.³⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de la enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) como una emergencia de salud pública de importancia internacional. En marzo de 2020, caracterizó la COVID-19 como pandemia. Hasta el día 13 de julio de 2020 se han reportado 2,593,574 casos y 235,058 muertes en México.¹⁶

La infección por SARS-CoV-2 puede manifestar como neumonía, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) o muerte, particularmente en población con factores de riesgo como enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedad renal crónica, inmunodeficiencia, diabetes y enfermedades pulmonares crónicas.

La enfermedad respiratoria exacerbada por AINE se caracteriza por rinosinusitis crónica con poliposis, asma e hipersensibilidad a aspirina. En estudios previos realizados en el servicio de Inmunogenética y Alergia del INER se ha descrito que hasta el 69% de los pacientes cursan con asma grave³¹ (definido como la necesidad de altas dosis de corticosteroide inhalado más un segundo medicamento controlador y/o la necesidad de corticosteroide sistémico) y las infecciones respiratorias virales son causa frecuente de exacerbaciones. Esto sugiere que los pacientes con EREA se encuentran en riesgo de enfermedad grave por COVID-19.

JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento no se conoce el impacto de la enfermedad COVID-19 en pacientes con diagnóstico de EREA en la población mexicana.

Esta investigación pretende describir la prevalencia de infección por SARS-CoV-2, evolución clínica y complicaciones, tomando la consulta cautiva con diagnóstico de EREA que ha recibido seguimiento por telemedicina en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) durante la pandemia de COVID-19.

OBJETIVOS

a. Objetivo general

- i. Conocer el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por AINE.

b. Objetivos específicos

- i. Comparar las características demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas entre los pacientes que han presentado o no COVID-19.
- ii. Conocer el efecto de la medicación utilizada para el tratamiento de la EREA en el curso clínico del COVID-19.
- iii. Conocer el efecto de la función pulmonar y el número de eosinófilos previos al inicio de la pandemia, entre los pacientes que han presentado o no COVID-19.
- iv. Comparar las características clínicas y demográficas entre los pacientes que desarrollaron o no la enfermedad y tuvieron un conviviente enfermo de COVID-19

HIPÓTESIS

Los pacientes con diagnóstico de enfermedad respiratoria exacerbada por AINE al presentar una inflamación crónica de la vía aérea con alta prevalencia de asma grave y ser portadores de comorbilidades asociadas presentan un mayor riesgo de infección, complicaciones y/o muerte durante la pandemia por COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño de estudio

Estudio ambispectivo, observacional y descriptivo, definido como estudio de casos y controles anidado a una cohorte.

b. Método

Revisión de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de EREA y que recibieron seguimiento por telemedicina durante la pandemia de COVID-19 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), en el periodo comprendido del 21 de marzo de 2020 hasta el 16 de agosto de 2021.

c. Población

Pacientes con diagnóstico de Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA) que recibieron seguimiento por telemedicina en el departamento de Inmunogenética y Alergia del INER.

d. Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de EREA, realizado por la triada clínica de: asma, poliposis nasosinusal e historia de hipersensibilidad respiratoria a AINE; con evaluación y seguimiento en el departamento de Inmunogenética y Alergia del INER.
 - Diagnóstico de asma realizado por la presencia de síntomas clínicos compatibles (sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos) de evolución crónica y presentación variable. Además, espirometría con patrón obstructivo y respuesta significativa a la administración de broncodilatador como prueba confirmatoria de limitación variable del flujo espiratorio.

- Antecedente de poliposis nasosinusal realizado por visualización directa mediante nasoendoscopia rígida o por tomografía computarizada de senos paranasales.
- Antecedente de reacción de hipersensibilidad respiratoria (broncoespasmo, tos, rinorrea, estornudos, prurito u obstrucción nasal) en los primeros 30 minutos inmediatos a la ingesta de AINE o reto nasal u oral positivo.

e. Criterios de exclusión

- Pacientes con EREA a los cuales no se logró contactar y por lo tanto no recibieron atención por telemedicina durante el periodo del estudio.

f. Análisis estadístico

- Se empleó estadística paramétrica o no paramétrica de acuerdo con el resultado de la prueba de normalidad a cada variable (Shapiro-Wilk), se realizó diferencia de dos medias independientes por medio de la prueba t o prueba de suma de rangos por U de Mann Whitney. En el caso de variables no cuantitativas, se realizó análisis de proporciones por medio de X^2 o exacta de Fisher. Se empleó el programa STATA versión 11.1 y se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable	Indicadores
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual	Cuantitativa	Años
Sexo	Fenotipo y genotipo determinado por los cromosomas sexuales	Cualitativa	Femenino Masculino
COVID-19	Enfermedad infecciosa causa por el virus SARS-CoV-2 diagnosticada por reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR)	Cualitativa	Sí No
Oxigenoterapia	Requerimiento de aporte suplementario de oxígeno durante el curso de la infección	Cualitativa	Sí No
Intubación orotraqueal	Requerimiento de intubación orotraqueal como medida terapéutica durante el curso de la infección	Cualitativa	Sí No
Conviviente COVID-19	Diagnóstico de COVID-19 en alguna persona que habite en el mismo domicilio	Cualitativa	Sí No
Asma grave	Necesidad de altas dosis de corticosteroide inhalado más un segundo medicamento controlador y/o la necesidad de corticosteroide sistémico	Cualitativa	Sí No
Esteroides intranasal	Tratamiento con corticosteroides intranasales al momento de la valoración	Cualitativa	Sí No
Corticosteroide oral	Necesidad de tratamiento con corticosteroides orales para el control de la enfermedad	Cualitativa	Sí No
Antagonista del receptor de leucotrienos	Tratamiento con antagonista del receptor de leucotrienos al momento de la valoración	Cualitativa	Sí No
ASA	Antecedente de desensibilización con aspirina y tratamiento actual con dosis oral de aspirina	Cualitativa	Sí No
Control del asma	Clasificación del control con base en el consenso GINA	Cualitativa	Controlado Parcialmente controlado No controlado

FEV ₁	Volumen espiratorio forzado durante el primer segundo, obtenido mediante espirometría	Cuantitativa	Valor en litros
FEV ₁ %	Porcentaje de FEV ₁ con respecto al predicho para su edad y talla	Cuantitativa	Valor en porcentaje
FVC	Máximo volumen de aire exhalado después de una inspiración máxima	Cuantitativa	Valor en litros
FVC%	Porcentaje de FVC con respecto al predicho para su edad y talla	Cuantitativa	Valor en porcentaje
FEV ₁ /FVC	Relación de FEV ₁ dividido entre la FVC utilizada para definir obstrucción al flujo aéreo	Cuantitativa	Valor en porcentaje
Respuesta al broncodilatador	Mejoría del FEV ₁ de al menos 12% con respecto al valor basal posterior a la administración de broncodilatador	Cualitativa	Sí No
Eosinófilos	Recuento absoluto de eosinófilos en sangre periférica	Cuantitativa	Número de células/mm ³

RESULTADOS

Se revisaron un total de 82 expedientes de pacientes con diagnóstico de EREA de los cuales se incluyeron 57 expedientes de pacientes que contaban con seguimiento por medio de telemedicina desde marzo 2020 hasta julio de 2021. Se excluyeron 25 expedientes ya que no se logró contactar a los pacientes o el número documentado en el expediente estaba equivocado.

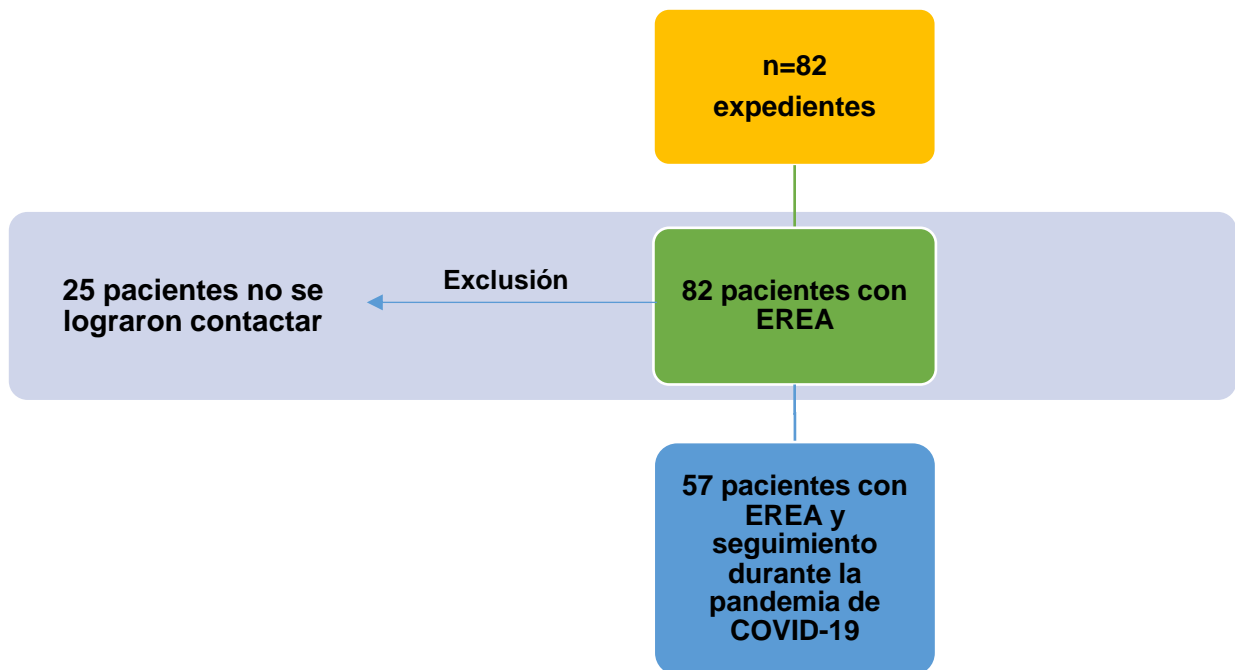


Figura 1. Diagrama del estudio

a. Características clínicas y demográficas

La población presenta un predominio del sexo femenino con 37 mujeres (64.9%) y 20 hombres (35%). La media de edad fue de 49.7 años (± 15.9 años) al momento de la valoración. Con respecto a la gravedad del asma se clasificó a 31 pacientes como asma grave (59.6%) ante el requerimiento de altas dosis de corticosteroide inhalado y al menos otro medicamento controlador. Los 57 pacientes (100%) se encontraban en tratamiento con corticosteroides inhalados, seguido en frecuencia de corticosteroides intranasales (92.9%), antagonista del receptor de leucotrienos

(70.1%) y corticosteroides orales (15.7%). El antecedente de desensibilización y tratamiento diario con aspirina se reportó en 9 pacientes (16.6%).

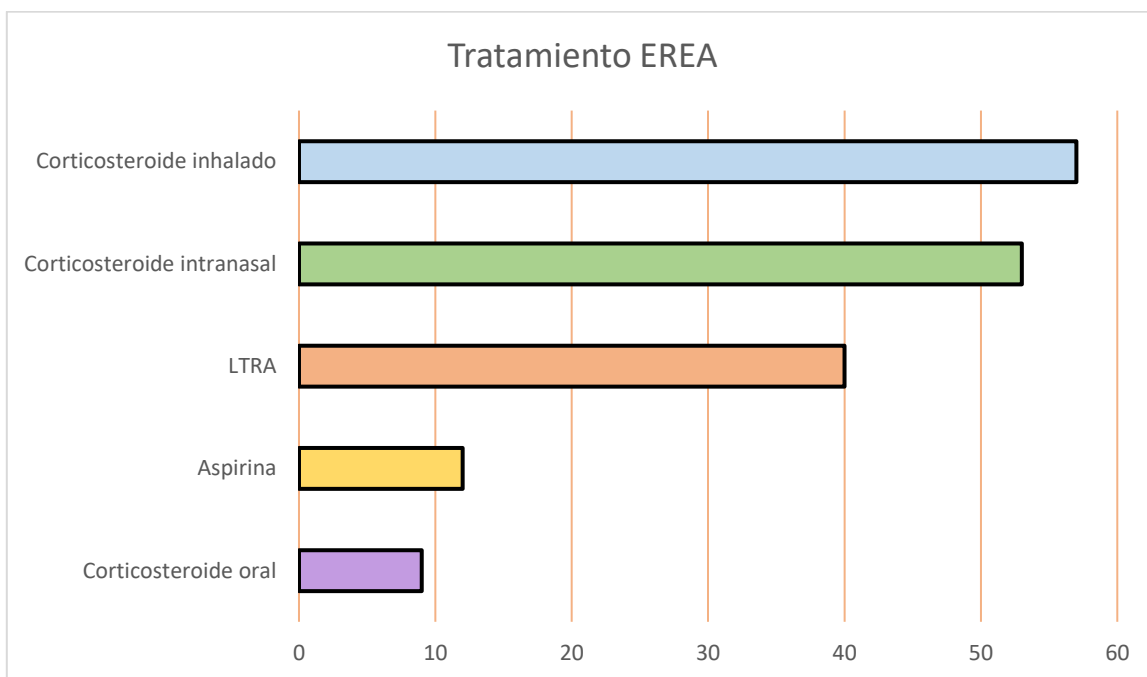


Figura 2. Tratamiento utilizado para la EREA

El control del asma se determinó con base en el consenso GINA encontrando a 30 pacientes (52.6%) con enfermedad controlada, 12 (21%) con asma parcialmente controlada y 15 (26.3%) con asma no controlada

En todos los pacientes se evaluó el último reporte de nasoendoscopia para determinar el grado de poliposis nasosinusal. La ausencia de poliposis se encontró en 14 pacientes (25.9%), grado 1 en 8 pacientes (14.8%) grado 2 en 11 (20.3%), grado 3 en 16 (29.6%) y grado 4 en 5 pacientes (9.2%).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas.

EREA (n=57)	
Edad, \bar{x} (DE)	49.7 (\pm 15.9)
Sexo (%)	
• Femenino	37 (64.9%)

• Masculino	20 (35%)
Asma grave (%)	34 (59.6%)
Tratamiento (%)	
• Corticosteroides inhalados	57 (100%)
• Corticosteroides intranasales	53 (92.9%)
• LTRA	40 (70.1%)
• Aspirina	12 (21%)
• Corticosteroides orales	9 (15.7%)
Control del asma (%)	
• Controlada	30 (52.6%)
• Parcialmente controlada	12 (21%)
• No controlada	15 (26.3%)
Grado de poliposis nasosinusal	
• Sin pólipos	15 (26.3%)
• Grado 1	9 (15.7%)
• Grado 2	11 (19.2%)
• Grado 3	17 (29.8%)
• Grado 4	5 (8.7%)

Como prueba de función pulmonar se consideró la última espirometría reportada en el expediente, realizada en un periodo de tiempo comprendido entre el inicio de la pandemia por COVID-19 en marzo de 2021 y 12 meses previos. Los volúmenes se reportan en porcentajes del valor de referencia o predicho para la edad, sexo y estatura. El porcentaje de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) medio fue de 87.7% del predicho, la capacidad vital forzada media de 101.3% del predicho y la media de la relación entre estos volúmenes (FEV₁/FVC) fue de 0.68. La respuesta significativa al broncodilatador corresponde al aumento de al menos 12% del valor basal de FEV₁ posterior a la administración de un β₂ agonista, esto se presentó en 8 pacientes. El porcentaje de cambio del FEV₁ basal posterior a la prueba con broncodilatador fue en promedio de 5%.

Tabla 2. Espirometría y eosinófilos en sangre periférica.

Espirometría	
%FEV₁, \bar{x} (DE)	87.75 (±17.08)
%FVC, \bar{x} (DE)	101.3 (±14.6)
FEV₁/FVC, \bar{x} (DE)	0.68 (±10)
Porcentaje de cambio con broncodilatador, mediana (rango)	5% (2-8)

Respuesta significativa al broncodilatador (%)	9 (15.7%)
Eosinófilos en sangre periférica	
Eosinófilos, mediana (rango)	500 (300-800)

De los 57 pacientes el 50.8% presentó al menos una comorbilidad asociada a la EREA. Entre las enfermedades relacionadas más frecuentes encontramos la obesidad en 14 pacientes (24.5%) y la hipertensión arterial sistémica (HAS) en 8 pacientes (14%). Otras enfermedades reportadas fueron diabetes mellitus, hipotiroidismo dislipidemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Tabla 3. Comorbilidades asociadas.

	EREA (n=57)
Comorbilidad (%)	29 (50.8%)
• Obesidad	14 (24.5%)
• HAS	8 (14%)
• DM	6 (10.5%)
• Hipotiroidismo	5 (8.7%)
• Dislipidemia	5 (8.7%)
• EPOC	1 (1.75%)

b. Curso clínico del COVID-19

Durante el seguimiento por telemedicina se interrogó a todos los pacientes el antecedente de infección por SARS-CoV-2. De los 57 pacientes, 15 presentaron un cuadro clínico respiratorio y diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR (26.3%), la mayoría con una evolución favorable sin requerir hospitalización. Cuatro pacientes (7%) requirieron oxígeno suplementario, ningún paciente necesitó manejo avanzado de la vía aérea y no se reportaron muertes en esta serie de pacientes.

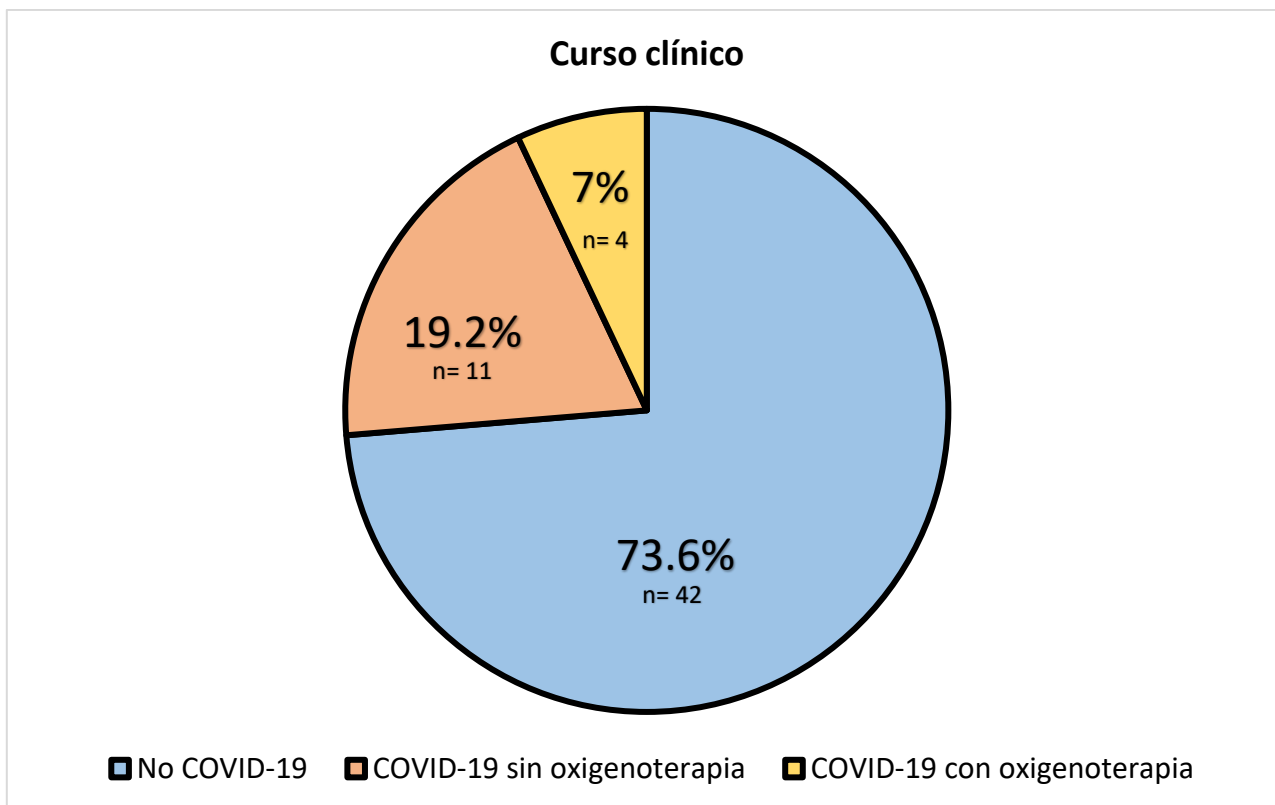


Figura 3. COVID-19 y curso clínico.

Comparamos las características clínicas y demográficas entre los pacientes que presentaron COVID-19 y los pacientes que se mantuvieron asintomáticos durante el tiempo del estudio. El sexo masculino presentó mayor riesgo de enfermedad (OR= 4.2; 95% CI: 1.2-14.6, p= 0.02) al igual que el estar en contacto con un familiar en el mismo domicilio con diagnóstico de COVID-19 aumenta significativamente la probabilidad de infección (OR= 51.3; 95% CI: 5.9-444.4, p<0.0001). El uso de altas dosis de corticosteroide inhalado, corticosteroide sistémico, antagonistas del receptor de leucotrienos o desensibilización y tratamiento diario con aspirina no se asoció a una mayor probabilidad de COVID-19. Existe una tendencia a menor riesgo de enfermedad en los pacientes que recibían tratamiento con corticosteroide nasal (OR= 0.097; 95% CI: 0.009-1.02, p= 0.051).

El grado de control del asma y el grado de poliposis no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos de pacientes.

Tabla 4. Riesgo de presentar COVID-19 en la población con EREA en relación con las características demográficas y tratamiento empleado.

Variable	OR (IC 95%)	Valor de p
Sexo masculino	4.2 (1.2-14.6)	0.02
Conviviente	51.3 (5.9-444.4)	<0.0001
Asma grave	1.02 (0.3-3.3)	NS
Dosis alta de corticosteroide inhalado	1.02 (0.3-3.3)	NS
Corticosteroide intranasal	0.097 (0.009-1.02)	0.051
Corticosteroide oral	0.76 (0.14-4.1)	NS
LTRA	0.35 (0.1-1.23)	NS
Aspirina	0.91 (0.21-3.96)	NS
Asma controlada	0.72 (0.22-2.35)	NS
Alto grado de poliposis	0.48 (0.13-1.77)	NS

Diferencias en la proporción de hombres diagnosticados con COVID-19 en comparación con las mujeres

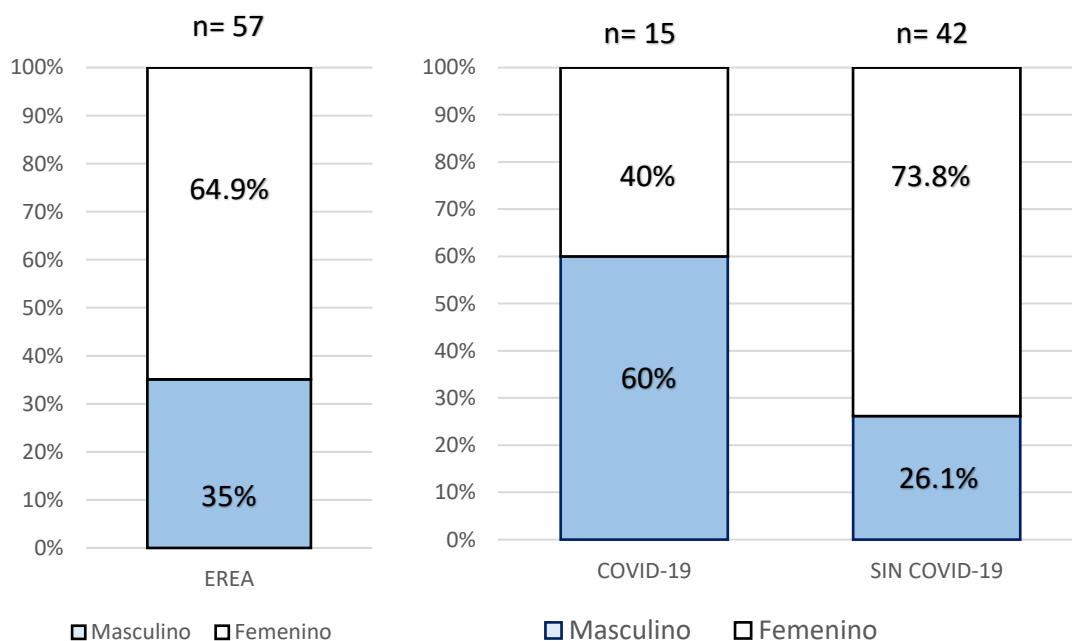


Figura 4. Diferencias en el diagnóstico de COVID-19 entre sexos.

En esta serie de pacientes el diagnóstico de una comorbilidad asociada a la EREA no aumentó la probabilidad de COVID-19. Tampoco se encontró asociación en el análisis de las comorbilidades por separado y la infección por SARS-CoV-2.

Tabla 5. Comorbilidades asociadas a la EREA entre el grupo de pacientes con y sin COVID-19.

Variable	OR (IC 95%)	Valor de p
Comorbilidad asociada	1.68 (0.51-5.50)	NS
DM	3.25 (0.57-18.26)	NS
Obesidad	2.18 (0.52-9.15)	NS
HAS	1.85 (0.38-8.91)	NS
Dislipidemia	2 (0.3-13.3)	NS
Hipotiroidismo	0.49 (0.05-4.58)	NS
EPOC	2.73 (0.16-46.5)	NS

Se consideró el último estudio de espirometría registrado en el expediente de todos los pacientes en los últimos 12 meses previos a la pandemia. Al comparar los valores entre el grupo de pacientes con y sin COVID-19 el porcentaje de FVC con respecto al predicho fue menor en aquellos que desarrollaron la enfermedad en el periodo estudiado ($p=0.02$) y existió una tendencia a menor porcentaje de FEV₁ con respecto al predicho en el grupo con COVID-19 ($p=0.055$). Las diferencias en el porcentaje de reversibilidad, el grado de obstrucción y el número de eosinófilos en sangre no fueron estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Tabla 6. Diferencias en espirometría y eosinófilos en sangre entre pacientes con diagnóstico de COVID-19 y pacientes sin COVID-19.

Variable	COVID-19	SIN COVID-19	Valor de p
%FEV₁, \bar{x} (DE)	80.6 (± 15.3)	90.5 (± 17)	0.055
%FVC, \bar{x} (DE)	94.5 (± 9.8)	103.9 (± 15.4)	0.02
%RBD, mediana (rango)	6 (0-14)	5 (2-7)	NS
FEV₁/FVC, \bar{x} (DE)	0.66 (± 0.11)	0.69 (± 0.09)	NS
Eosinófilos, mediana (rango)	550 (400-900)	400 (300-800)	NS

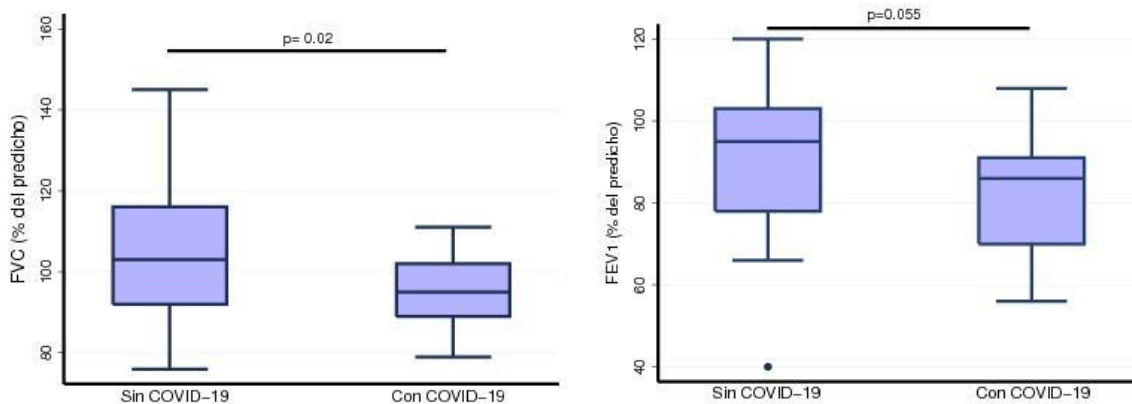


Figura 5. Diferencias en la función pulmonar entre pacientes con y sin diagnóstico de COVID-19.

En esta serie de paciente con EREA, 15 recibieron diagnóstico de COVID-19, analizamos las variables entre el grupo que requirió tratamiento con oxigenoterapia (n=11) y los pacientes con enfermedad leve que no requirieron oxígeno (n=4). El presentar asma grave o el tratamiento con corticosteroides sistémicos no se asoció a evolución grave durante la infección por SARS-CoV-2. En el análisis de comorbilidades no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos. Ningún paciente con hipotiroidismo o EPOC presentó COVID-19.

Tabla 7. Riesgo de requerimiento de oxígeno en relación con las características clínicas y demográficas.

Variable	OR (IC 95%)	Valor de p
Sexo masculino	0.4 (0.03-5.15)	NS
Asma grave	2.5 (0.19-32.1)	NS
Dosis alta de corticosteroide inhalado	2.5 (0.19-32.1)	NS
Corticosteroide intranasal	0.66 (0.04-10.25)	NS
Corticosteroide oral	3.33 (0.15-70.9)	NS
LTRA	0.83 (0.08-8.24)	NS
Aspirina	0.66 (0.05-8.63)	NS
Asma controlada	0.27 (0.02-3.57)	NS
Comorbilidad asociada	0.83 (0.08-8.2)	NS
DM	1.5 (0.09-23.07)	NS
HAS	1.5 (0.09-23.07)	NS
Dislipidemia	1.12 (0.07-16.3)	NS

Los volúmenes pulmonares determinados por espirometría previo a la infección no mostraron diferencia significativa entre el grupo de pacientes con COVID-19 que requirió oxígeno y el grupo que presentó enfermedad leve sin desaturación.

Tabla 8. Diferencias en espirometría y eosinófilos en sangre entre pacientes con y sin requerimiento de oxígeno.

Variable	Oxigenoterapia	Sin oxigenoterapia	Valor de p
%FEV1, \bar{x} (DE)	72.7 (\pm 12.3)	83.4 (\pm 15)	NS
%FVC, \bar{x} (DE)	94.7 (\pm 11)	94.4 (\pm 9)	NS
%RBD, \bar{x} (DE)	9.24 (\pm 9.9)	8.3 (\pm 10.7)	NS
FEV ₁ /FVC, \bar{x} (DE)	0.59 (\pm 0.11)	0.69 (\pm 0.1)	NS
Eosinófilos, \bar{x} (DE)	800 (\pm 655)	654 (\pm 398)	NS

Del total de 57 pacientes con EREA, 23 presentaron el antecedente de un familiar en el mismo domicilio con diagnóstico confirmado de COVID-19, de ellos 15 pacientes desarrollaron posterior al contacto sintomatología respiratoria y diagnóstico de COVID-19. Los 8 restantes a pesar del contacto estrecho con un caso confirmado no desarrollaron ninguna sintomatología. Al analizar las características demográficas entre el grupo que desarrolló enfermedad y el grupo que permaneció asintomático posterior al contacto, encontramos que una mayor edad aumentaba la probabilidad de COVID-19 ($p=0.04$).

Tabla 9. Riesgo de enfermedad entre los pacientes con algún conviviente diagnosticado con COVID-19.

Variable	OR (IC 95%)	Valor de p
Sexo masculino	0.21 (0.03-1.42)	NS
Asma grave	1.06 (0.19-5.7)	NS
Dosis alta de corticosteroide inhalado	1.06 (0.19-5.7)	NS
Corticosteroide intranasal	0.66 (0.05-8.5)	NS
Corticosteroide oral	0.58 (0.06-5.1)	NS
LTRA	0.66 (0.11-3.8)	NS
Aspirina	2.18 (0.19-25.02)	NS
Asma controlada	0.5 (0.08-2.8)	NS
Alto grado de poliposis	0.5 (0.08-2.8)	NS
Comorbilidad asociada	2.6 (0.46-15.2)	NS

DM	2.4 (0.21-27.8)	NS
HAS	2.4 (0.21-27.8)	NS
Dislipidemia	1.33 (0.1-17.2)	NS

Las diferencias en los volúmenes pulmonares determinados por espirometría no mostraron diferencias significativas. El recuento de eosinófilos en sangre periférica de los pacientes con COVID-19 fue significativamente mayor ($p=0.03$) comparado con los pacientes asintomáticos que tuvieron un conviviente con COVID-19.

Tabla 10. Diferencias entre pacientes con y sin COVID-19 que tuvieron un conviviente con enfermedad confirmada.

Variable	COVID-19	Sin COVID-19	Valor de p
Edad	54 (± 16)	41.8 (± 7.6)	0.04
%FEV1, \bar{x} (DE)	81.3 (± 15)	82.7 (± 23.2)	NS
%FVC, \bar{x} (DE)	94.9 (± 10)	101.5 (± 18.1)	NS
%RBD, \bar{x} (DE)	7.4 (± 9.5)	7.6 (± 4.5)	NS
FEV₁/FVC, \bar{x} (DE)	0.67 (± 0.11)	0.65 (± 0.1)	NS
Eosinófilos, \bar{x} (DE)	723 (± 432)	350 (± 282)	0.03

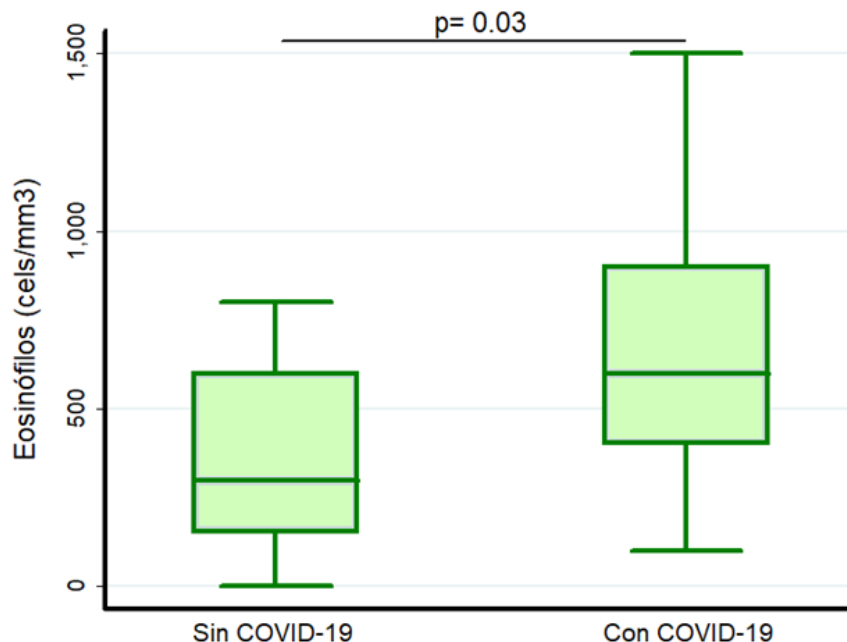


Figura 6. Diferencias en el número de eosinófilos entre los pacientes con y sin COVID-19 que tuvieron un conviviente enfermo.

DISCUSIÓN

En este estudio reportamos el seguimiento de 57 pacientes con EREA de los cuales 15 recibieron diagnóstico de enfermedad COVID-19. La mayoría presentó una evolución favorable con síntomas leves y sin requerir hospitalización. Cuatro pacientes requirieron tratamiento con oxígeno por puntas nasales o mascarilla y ninguno ameritó manejo avanzado de la vía aérea ni se reportó algún fallecimiento. En México, hasta el 18 de octubre de 2021, se han reportado 3,975,405 casos confirmados, de los cuales 596,310 han requerido hospitalización lo que representa el 15.6% de los casos y se han reportado 297,747 muertes.¹⁶ Estos resultados sugieren que los pacientes con EREA no presentan mayor riesgo de enfermedad grave o complicaciones por COVID-19 comparado con **la población general**. Consistente con estos hallazgos White et al. publicaron una serie de 19 pacientes con EREA y COVID-19 de los cuales 14 presentaron enfermedad leve, 3 cursaron asintomáticos y únicamente 2 requirieron hospitalización.³⁰

La EREA es una enfermedad caracterizada por elevación de mediadores y células del perfil inflamatorio tipo 2 como IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e infiltrado celular abundante en eosinófilos y mastocitos.⁶ Otras patologías que expresan este endotipo inflamatorio también han sido estudiadas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2. Yang et al. analizaron una cohorte de 219,959 personas a las que les realizaron prueba diagnóstica para SARS-CoV-2 por medio de PCR. Las personas con diagnóstico de asma no eosinofílica presentaron mayor probabilidad de tener una prueba positiva (aOR= 1.34; 95% CI: 1.07-1.71) y mayor riesgo de ingreso a UTI, necesidad de ventilación mecánica y muerte (aOR= 4.09; 95% CI: 1.69-10.52) al compararlos con pacientes con asma eosinofílica.³² Otra enfermedad con este endotipo inflamatorio es la rinitis alérgica. Wang et al. analizaron una cohorte de 1172 casos confirmados de COVID-19 en donde el 9.8% tenía diagnóstico de rinitis alérgica. No encontraron diferencias en la frecuencia de enfermedad grave, complicaciones, necesidad de ventilación mecánica comparado con pacientes sin rinitis alérgica.³³

La evidencia sobre rinosinusitis crónica con poliposis y COVID-19 es muy limitada. Förster reportó el caso de una mujer de 53 años con CRSwNP en tratamiento con dupilumab la cual fue diagnosticada con COVID-19; presentó enfermedad leve sin requerir hospitalización y durante el curso de la infección no suspendió el tratamiento con el biológico.³⁴ En nuestra serie no se cuenta con pacientes con tratamiento biológico (omalizumab, dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab) para el control de la enfermedad, por lo que no fue posible evaluar su impacto en la evolución de la infección por SARS-CoV-2.

Los hallazgos publicados hasta el momento proponen una influencia de la inflamación de tipo 2 en el curso de la enfermedad COVID-19. Una de las hipótesis es la disminución en la expresión de receptores para el SARS-CoV-2 en pacientes con estas patologías. El receptor ECA2 es esencial para el acoplamiento y la proteasa TMPRSS2 escinde la proteína spike, permite la fusión de membrana y entrada del virus a la célula. Se ha inferido que una mayor expresión de estos receptores incrementa la susceptibilidad y gravedad de la infección por SARS-CoV-2. Kimura et al. analizaron células del epitelio bronquial y observaron una menor expresión del receptor ECA2 en pacientes con asma comparado con personas sanas, posteriormente al estimular las células con IL-13 se redujo drásticamente la expresión de ECA2.³⁵ Jackson et al. estudiaron muestras de epitelio bronquial de 23 pacientes con asma alérgica y determinaron la expresión de ECA2 antes y después de un reto bronquial con alérgeno. Demostraron que la exposición a un alérgeno al que se encontraban sensibilizados disminuyó la expresión de ECA2 en todas las muestras. Además, en concordancia con lo encontrado por Kimura determinaron que la incubación con IL-13 disminuyó la expresión de ECA2 en células de epitelio bronquial y nasal.²² Por el contrario Ziegler et al. observaron un aumento de la expresión de ECA2 en células epiteliales nasales posterior a la estimulación con IFN- γ , la cual es una citocina del perfil inflamatorio tipo 1.³⁶

Otra hipótesis sugiere que un microambiente dominado por el perfil inflamatorio tipo 2 contrarregula la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias que en una fase tardía del proceso infeccioso lleva al síndrome denominado tormenta de citocinas.³⁷

La producción desregulada de citocinas como IL-1 β , TNF, IL-6 e IL-8 contribuye a la lesión alveolar, fuga capilar, coagulopatía, falla orgánica múltiple y muerte.³⁸ En individuos con asma alérgica se ha demostrado que niveles elevados de IgE, IL-4 e IL-5 se relaciona con una menor expresión de TLR-9, TLR-7 y NLRP3, receptores que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos y median la producción de interferones de tipo I y ensamblaje del inflamosoma.³⁹ Esta alteración para montar una robusta respuesta proinflamatoria paradójicamente podría proteger para el desarrollo de la tormenta de citocinas en pacientes con EREA.

En nuestro estudio encontramos una mayor probabilidad de infección por SARS-CoV-2 en pacientes de sexo masculino. Esto es consistente con reportes previos donde los hombres presentan mayor riesgo de hospitalización, enfermedad grave, ingreso a UTI y muerte.^{40,41,42} En México se ha reportado que el 60% de los pacientes con COVID-19 que ingresan a terapia intensiva corresponden al sexo masculino.⁴³ Esta predisposición a la enfermedad y mayor gravedad es probablemente explicada por una combinación de factores genéticos, hormonales, diferencias en la expresión de moléculas asociadas a la infección por SARS-CoV-2, comorbilidades e incluso roles de género.⁴⁴

Peter et al. estudiaron la expresión del gen de ECA2 en esputo de 409 individuos. No encontraron diferencia significativa al comparar a pacientes sanos con pacientes asmáticos, aunque sí demostraron que los hombres independientemente de edad y gravedad del asma, expresan mayor cantidad del receptor lo cual podría explicar su mayor susceptibilidad a la enfermedad.²³ La proteasa TMPRSS2 media el pase clave que permite la entrada del virus a la célula. A la fecha el único estímulo conocido para aumentar su transcripción son los andrógenos y la expresión es abundante en el tejido prostático. Esto abre la posibilidad de que un ambiente rico en andrógenos favorezca la infectividad del SARS-CoV-2.⁴⁵

Otro factor contribuyente son las diferencias en la respuesta inmune innata y adaptativa que existe entre sexos. Diversas investigaciones han demostrado que los hombres con COVID-19 presentan mayores niveles de citocinas proinflamatorias como IL-2, IL-6, IL-8, IL-18 y TNF^{46,47}; por lo que se encuentran ante una mayor

susceptibilidad a desarrollar una tormenta de citocinas. Por el contrario, una adecuada respuesta inmune adaptativa contra los virus conlleva el desarrollo de células plasmáticas productoras de anticuerpos neutralizantes, linfocitos T CD4 y CD8. Un estudio realizado en Wuhan en el que determinaron los títulos de anticuerpos neutralizantes en pacientes hospitalizados, mostró que las mujeres infectadas tienen concentraciones significativamente mayores de IgG anti-SARS-CoV-2 comparado con hombres.⁴⁸ El estudio de linfocitos T también ha demostrado que, durante la enfermedad COVID-19, las mujeres tienen una mayor cantidad de linfocitos CD4 y CD8 activados, lo que se asocia a una disminución rápida de la carga viral.⁴⁷ Estos hallazgos revelan diferencias clave durante la infección que podrían explicar la mayor morbilidad y mortalidad en el sexo masculino.

En nuestra serie todos los pacientes se encontraban en tratamiento con corticosteroides inhalados, 34 de ellos (59.6%) con dosis alta y 9 (15.7%) dependientes de corticosteroide sistémico. No encontramos asociación entre el uso de altas dosis de corticosteroides inhalados o el tratamiento con corticosteroide oral con mayor riesgo de enfermedad COVID-19, evolución grave ni mayor requerimiento de oxígeno. El tratamiento con corticosteroides sistémicos ha demostrado disminuir la necesidad de ventilación mecánica y mortalidad en pacientes con COVID-19. El efecto benéfico se atribuye a un mecanismo regulador de la respuesta inflamatoria, logrando reducir la tormenta de citocinas que se asocia a insuficiencia respiratoria, falla orgánica múltiple y muerte.⁴⁹ Existe evidencia que sugiere que los corticosteroides inhalados tienen un efecto protector en la infección por coronavirus. Estudios in vitro de células epiteliales respiratorias humanas han demostrado que la administración de budesonida, en combinación con glicopirronio y formoterol, inhibe la replicación del coronavirus HCoV-229E y disminuye la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6 e IL-8.⁵⁰ Además, la ciclesonida bloquea la replicación del ARN del SARS-CoV-2 e inhibe la actividad citopática en cultivos de células bronquiales humanas.⁵¹

Nuestro estudio concuerda con lo publicado por Choi et al. quienes analizaron el curso clínico de 218 pacientes de Corea del Sur con asma y diagnóstico confirmado

de infección por SARS-CoV-2. Entre estos pacientes el tratamiento diario con corticosteroides inhalados y la gravedad del asma no fueron factores que se asociaran a mayor riesgo de ingreso a UTI o muerte.⁵² Estos resultados se suman a la evidencia de la seguridad del uso de corticosteroides inhalados en pacientes con asma durante la pandemia de COVID-19.

Otro hallazgo encontrado en nuestro estudio fue que 23 pacientes tenían el antecedente de un familiar con diagnóstico de COVID-19 en el mismo domicilio, definido como conviviente, las variables que se asociaron a mayor riesgo de contagio entre los pacientes con EREA y un conviviente enfermo fueron mayor edad y mayor número de eosinófilos en sangre. En paciente con asma, el aumento en el número de eosinófilos en esputo y sangre se asocia a mayor riesgo de exacerbaciones virales atribuido a un mal control de la enfermedad y a un microambiente inflamatorio de la vía aérea que favorece la infectividad de ciertos virus como rinovirus, influenza y VSR.⁵³ Sin embargo, este resultado contrasta con lo publicado por otros autores quienes han encontrado un número bajo de eosinófilos como hallazgo frecuente en pacientes con diagnóstico de COVID-19.⁵⁴ Zhang realizó una revisión sistemática que incluyó 4,663 pacientes hospitalizados y diagnóstico de COVID-19 en donde encontró que 53% de los pacientes al ingreso presentaron eosinopenia ($<0.02 \times 10^9$ células/L).⁵⁵ De forma similar Hui reportó una cohorte de 182 pacientes con infección por SARS-CoV-2 en donde el 29.5% presentó disminución en el número de eosinófilos al inicio de la enfermedad.⁵⁶ Además, la presencia de eosinopenia en pacientes asmáticos se ha relacionado a enfermedad grave. Ferastraoraru realizó el estudio de 951 pacientes con asma y la presencia de <150 eosinófilos/ μ L fue un factor de riesgo para ingreso hospitalario y muerte por COVID-19.²¹

Existen diversas hipótesis sobre el rol de los eosinófilos en la infección por SARS-CoV-2. En el estudio de estas células se ha encontrado la expresión de receptores de reconocimiento de patrones como TLR3, TLR7 y TLR9 lo cual le confiere capacidad de reconocer el RNA del SARS-CoV-2 y desencadenar una respuesta antiviral mediante la degranulación, producción de citocinas, generación de óxido

nátrico y liberación de trampas extracelulares.^{54,57} Esto ha llevado a diversos autores a establecer la hipótesis de que el eosinófilo es una célula esencial para el control de la infección y explicaría la asociación entre eosinopenia y enfermedad grave. Por el contrario, el tratamiento con mepolizumab, anticuerpo monoclonal anti IL-5, con efecto inhibitor sobre el desarrollo y activación de los eosinófilos no se ha asociado a mayor riesgo de enfermedad grave o complicaciones durante la infección por SARS-CoV-2.^{30,58} Además, el estudio anatomopatológico de biopsias pulmonares de pacientes fallecidos por COVID-19 no ha encontrado infiltrado eosinofílico,⁵⁹ lo cual cuestiona el papel que desempeña esta célula durante la infección por SARS-CoV-2 y el impacto en los pacientes con asma eosinofílica y EREA.

El uso de AINE para el tratamiento sintomático de la infección por SARS-CoV-2 ha sido controvertido ante el reporte de estudios observacionales que asociaron su uso a complicaciones y mayor estancia hospitalaria durante el curso de infecciones virales.⁶⁰ En nuestra serie el antecedente de desensibilización y tratamiento diario con aspirina se reportó en 12 pacientes y no se asoció a mayor riesgo de COVID-19, requerimiento de oxígeno, ni hospitalización. Concordante con este resultado, Giafrancesco reportó el efecto del tratamiento diario con AINE en el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 en 600 pacientes con diagnóstico de enfermedad reumatológica, incluyendo artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. El tratamiento con AINE no aumentó el riesgo de hospitalización, resolución de los síntomas o muerte.⁶¹ Son et al. publicaron un estudio de casos y controles con 3825 casos confirmados de COVID-19 y 7223 controles sanos, el tratamiento con aspirina previo y durante la infección no aumentó el riesgo de ventilación mecánica, ingreso a terapia intensiva o muerte.⁶² A la fecha no hay publicaciones que analicen el impacto de la desensibilización o tratamiento con aspirina en pacientes con EREA y COVID-19, aunque estudio in vitro, demostraron que el tratamiento con 650 mg de aspirina no aumentó la expresión de ECA2 o TMPRSS2 en células de epitelio nasal en pacientes con EREA,²⁹ lo cual sugiere que el tratamiento con aspirina en pacientes desensibilizados no confiere mayor riesgo de infección ni complicaciones por SARS-CoV-2.

Las limitaciones de esta investigación incluyen el no conocer la evolución durante el tiempo del estudio de la población seleccionada que no se logró contactar, el no contar con prueba diagnóstica en pacientes sin manifestaciones clínica con un conviviente enfermo por lo que no establecimos el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 asintomática y no haber realizado estudios de laboratorio o de función pulmonar al momento y posterior al diagnóstico de COVID-19.

CONCLUSIONES

- Los pacientes con EREA y diagnóstico de COVID-19 presentaron una buena evolución, sin reporte de complicaciones o muerte.
- El tratamiento con altas dosis de corticosteroide inhalado o corticosteroide oral no se asoció a mayor riesgo de enfermedad COVID-19, requerimiento de oxígeno o mortalidad.
- No encontramos asociación entre asma grave o alto grado de poliposis nasosinusal y curso clínico grave en la enfermedad COVID-19.
- Los pacientes diagnosticados con COVID-19 tenían menor FVC y FEV₁ previo al inicio de la pandemia comparado con los pacientes que no desarrollaron enfermedad.
- El sexo masculino presentó mayor riesgo de infección, aunque no se asoció a evolución grave ni complicaciones.
- Una mayor edad y número de eosinófilos se asoció a mayor riesgo de enfermedad COVID-19 en los pacientes con un conviviente enfermo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)—a EAACI position paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(1):28-39. doi:10.1111/all.13599
2. Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Respir Med*. 2018;135:62-75. doi:10.1016/j.rmed.2018.01.002
3. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1968;68(5):975-983. doi:10.7326/0003-4819-68-5-975
4. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J*. 1975;1(5949):67-69. doi:10.1136/bmj.1.5949.67
5. Pavón-Romero GF, Ramírez-Jiménez F, Roldán-Alvarez MA, Terán LM, Falfán-Valencia R. Physiopathology and genetics in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Exp Lung Res*. 2017;43(8):327-335. doi:10.1080/01902148.2017.1358776
6. Wangberg H, White AA. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Opin Immunol*. 2020;66:9-13. doi:10.1016/j.coi.2020.02.006
7. Wang B, Wu L, Chen J, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):94. doi:10.1038/s41392-020-00443-w
8. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*. 2004;328(7437):434. doi:10.1136/bmj.328.7437.434
9. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):676-81.e1. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.020
10. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and

- clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(5):474-478. doi:10.1016/S1081-1206(10)62084-4
11. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):406-410. doi:10.1016/j.jaci.2008.09.048
 12. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(5):970-975. doi:10.1016/j.jaci.2005.08.035
 13. Grose E, Lee DJ, Yip J, et al. Surgical outcomes in aspirin-exacerbated respiratory disease without aspirin desensitization. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(10):1149-1157. doi:10.1002/alr.22626
 14. White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1060-1070. doi:10.1056/NEJMra1712125
 15. DeGregorio GA, Singer J, Cahill KN, Laidlaw T. A 1-Day, 90-Minute Aspirin Challenge and Desensitization Protocol in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1174-1180. doi:10.1016/j.jaip.2018.10.032
 16. No Title. <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
 17. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(5):905-919. doi:10.1007/s10096-020-04138-6
 18. Wang J-Y, Pawankar R, Tsai H-J, Wu LS-H, Kuo W-S. COVID-19 and asthma, the good or the bad? *Allergy.* 2021;76(2):565-567. doi:10.1111/all.14480
 19. Mendes NF, Jara CP, Mansour E, Araújo EP, Velloso LA. Asthma and COVID-19: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):5. doi:10.1186/s13223-020-00509-y

20. Lovinsky-Desir S, Deshpande DR, De A, et al. Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):1027-1034.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.07.026
21. Ferastraoaru D, Hudes G, Jerschow E, et al. Eosinophilia in Asthma Patients Is Protective Against Severe COVID-19 Illness. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1152-1162.e3. doi:10.1016/j.jaip.2020.12.045
22. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):203-206.e3. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.009
23. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(1):83-90. doi:10.1164/rccm.202003-0821OC
24. Öztürk AB, Çağlayan B. Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE2) Receptors, asthma and severe COVID-19 infection risk. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020;52(6):282-285. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.169
25. Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy.* 2020;75(11):2829-2845. doi:10.1111/all.14429
26. Lee SW, Kim SY, Moon SY, et al. Estimating COVID-19 Infection and Severity Risks in Patients with Chronic Rhinosinusitis: A Korean Nationwide Cohort Study. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2262-2271.e2. doi:10.1016/j.jaip.2021.03.044
27. Wang H, Song J, Pan L, et al. The characterization of chronic rhinosinusitis in hospitalized patients with COVID-19. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3597-3599.e2. doi:10.1016/j.jaip.2020.09.013
28. Wang M, Bu X, Fang G, et al. Distinct expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 correlates with endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy.* 2021;76(3):789-803. doi:10.1111/all.14665

29. Buchheit KM, Hacker JJ, Gakpo DH, Mullur J, Sohail A, Laidlaw TM. Influence of daily aspirin therapy on ACE2 expression and function-implications for SARS-CoV-2 and patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(7):968-971. doi:10.1111/cea.13898
30. White AA, Cahill KN, Jerschow E, et al. COVID-19 in a series of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2900-2903. doi:10.1016/j.jaip.2021.04.060
31. Ángeles Peña A. (2021). Eficacia a largo plazo de la desensibilización con aspirina en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aine. Especialidad en Medicina (Alergia e Inmunología Clínica). Universidad Nacional Autónoma de México.
32. Yang JM, Koh HY, Moon SY, et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):790-798. doi:10.1016/j.jaci.2020.08.008
33. Wang H, Song J, Yao Y, et al. Angiotensin-converting enzyme II expression and its implication in the association between COVID-19 and allergic rhinitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(3):906-910. doi:10.1111/all.14569
34. Förster-Ruhrmann U, Szczepek AJ, Bachert C, Olze H. COVID-19 in a patient with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps during therapy with dupilumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):218-220.e2. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.005
35. Kimura H, Francisco D, Conway M, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):80-88.e8. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.004
36. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020;181(5):1016-1035.e19. doi:10.1016/j.cell.2020.04.035
37. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*.

- 2020;383(23):2255-2273. doi:10.1056/NEJMra2026131
38. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2085-2094. doi:10.1007/s10067-020-05190-5
 39. Carli G, Cecchi L, Stebbing J, Parronchi P, Farsi A. Is asthma protective against COVID-19? *Allergy*. 2021;76(3):866-868. doi:10.1111/all.14426
 40. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372-2374. doi:10.1056/NEJMc2010419
 41. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
 42. Hernández-Galdamez DR, González-Block MÁ, Romo-Dueñas DK, et al. Increased Risk of Hospitalization and Death in Patients with COVID-19 and Pre-existing Noncommunicable Diseases and Modifiable Risk Factors in Mexico. *Arch Med Res*. 2020;51(7):683-689. doi:10.1016/j.arcmed.2020.07.003
 43. Ñamendys-Silva SA, Alvarado-Ávila PE, Domínguez-Cherit G, et al. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: A multicenter observational study. *Heart Lung*. 50(1):28-32. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.10.013
 44. Haitao T, Vermunt J V, Abeykoon J, et al. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(10):2189-2203. doi:10.1016/j.mayocp.2020.07.024
 45. Lucas JM, Heinlein C, Kim T, et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Discov*. 2014;4(11):1310-1325. doi:10.1158/2159-8290.CD-13-1010
 46. Qin L, Li X, Shi J, et al. Gendered effects on inflammation reaction and outcome of COVID-19 patients in Wuhan. *J Med Virol*. 2020;92(11):2684-

2692. doi:10.1002/jmv.26137
47. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020;588(7837):315-320. doi:10.1038/s41586-020-2700-3
 48. Zeng F, Dai C, Cai P, et al. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: A possible reason underlying different outcome between sex. *J Med Virol*. 2020;92(10):2050-2054. doi:10.1002/jmv.25989
 49. Cui Y, Sun Y, Sun J, et al. Efficacy and Safety of Corticosteroid Use in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Dis Ther*. Published online August 13, 2021. doi:10.1007/s40121-021-00518-3
 50. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2020;58(3):155-168. doi:10.1016/j.resinv.2019.12.005
 51. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The Inhaled Steroid Ciclesonide Blocks SARS-CoV-2 RNA Replication by Targeting the Viral Replication-Transcription Complex in Cultured Cells. *J Virol*. 2020;95(1). doi:10.1128/JVI.01648-20
 52. Choi YJ, Park J-Y, Lee HS, et al. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;57(3). doi:10.1183/13993003.02226-2020
 53. Callaway Z, Kim C-K. Respiratory viruses, eosinophilia and their roles in childhood asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(1):1-11. doi:10.1159/000319842
 54. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):1-7. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.021
 55. Zhang Z-L, Hou Y-L, Li D-T, Li F-Z. Laboratory findings of COVID-19: a

- systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020;80(6):441-447. doi:10.1080/00365513.2020.1768587
56. Du H, Dong X, Zhang J-J, et al. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status. *Allergy*. 2021;76(2):510-532. doi:10.1111/all.14452
57. Wong CK, Cheung PFY, Ip WK, Lam CWK. Intracellular signaling mechanisms regulating toll-like receptor-mediated activation of eosinophils. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37(1):85-96. doi:10.1165/rcmb.2006-0457OC
58. Aksu K, Yesilkaya S, Topel M, et al. COVID-19 in a patient with severe asthma using mepolizumab. *Allergy asthma Proc*. 2021;42(2):e55-e57. doi:10.2500/aap.2021.42.200125
59. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(6):725-733. doi:10.1093/ajcp/aqaa062
60. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. *J Clin Med*. 2019;8(6). doi:10.3390/jcm8060786
61. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859-866. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217871
62. Son M, Noh M-G, Lee JH, Seo J, Park H, Yang S. Effect of aspirin on coronavirus disease 2019: A nationwide case-control study in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(30):e26670. doi:10.1097/MD.00000000000026670