

Alergia y Covid-19

Dayanne Isler I., M^a Antonieta Guzmán M.

Sección de Inmunología, Alergias y VIH, Departamento de Medicina, HCUCH

SUMMARY *Atopic diseases, especially asthma may confer increased susceptibility to viral infections, however, such patients have been largely unaffected in the current Covid-19 pandemic. This favorable course could be explained by a protective role of cytokines and cells involved in an immune response with a T2 profile. In spite of the favorable course observed, it is a priority to maintain with its basic treatments to ensure a good control of the pathology. With respect the immunization process being carried out in patients with a history of allergic reactions in different degrees, the recommendation of the type of vaccine and the protocol for its administration should be individualized according to a risk stratification prior to its administration.*

INTRODUCCIÓN

La actual pandemia de Covid-19, causada por SARS-CoV-2, está teniendo un impacto sanitario, social y económico sin precedentes⁽¹⁾.

Han sido documentados como factores de riesgo para un peor curso clínico la edad avanzada y la presencia de comorbilidades, siendo las más prevalentes la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y enfermedad cardiovascular, entre otras.

Las enfermedades alérgicas crónicas como el asma alérgica, dermatitis atópica y rinitis alérgica se asocian con procesos inflamatorios y remodelación persistente de los tejidos. Ambos factores podrían

otorgar mayor susceptibilidad a las infecciones virales o a una depuración viral disminuida, fenómeno que también podría extrapolarse a la infección del SARS-CoV-2^(2,3).

Actualmente se dispone de conocimientos limitados sobre las diferencias en el curso de la infección por Covid-19 en pacientes alérgicos, en comparación con no alérgicos. Sin duda, se necesitan más pruebas y estudios para determinar si las enfermedades alérgicas o el tratamiento de éstas podrían predisponer a los pacientes al desarrollo y evolución de la enfermedad de Covid-19⁽³⁾.

Por lo tanto, es razonable profundizar e indagar en los factores y características específicas de los pacientes atópicos que pudieran estar asociados con

una evolución diferente de Covid-19 en comparación a otros grupos de población^(4,5).

ASMA Y SARS-COV-2

Respuesta antiviral en pacientes asmáticos alérgicos

La fisiopatología del asma alérgica está mediada predominantemente por una respuesta inmune de tipo 2 que involucra células T *helper* 2 (Th2), células linfoides innatas tipo 2 (ILC-2), macrófagos tipo 2 (M₂), *natural killer* (NK), basófilos, eosinófilos y mastocitos. Las células involucradas secretan una serie de citoquinas características que median y regulan un tipo de respuesta característica, entre ellas destaca la interleucina 4, 5 y 13 (IL-4, IL-5 e IL-13).

Las enfermedades atópicas y en especial el asma se asocian con una mayor susceptibilidad a las infecciones por microorganismos virales que afectan la vía respiratoria, llevándolos a cursar con cuadros clínicos más severos y con mayor riesgo de reagravaciones⁽⁶⁾.

Esta predisposición podría explicarse porque la polarización hacia una respuesta T2 constituye una respuesta inmunológica que no está involucrada en la defensa contra patógenos virales y además

inhibe la ejecución de respuestas inmunológicas antivirales eficaces. Los mecanismos involucrados se resumen en la Figura 1 y se detallan a continuación:

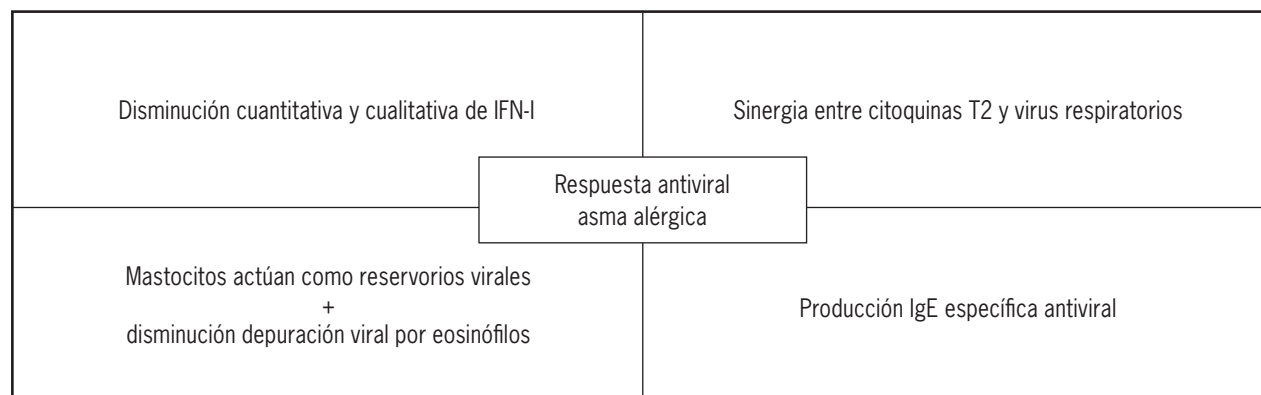
1. Disminución de interferón tipo I

El interferón tipo I (IFN- α , IFN- β) es la citoquina imprescindible para montar un estado y respuesta celular antiviral efectiva. La respuesta innata antiviral en individuos asmáticos es más lenta y menos eficiente, ya que existe predisposición a producir menos interferón de tipo I en células epiteliales bronquiales y en células dendríticas plasmocitoides (DCp).

Se ha descrito un mecanismo de contra regulación entre el receptor para la porción Fc ϵ tipo I (Fc ϵ RI), receptores histaminérgicos H2 presentes en la superficie de las DCp y los *toll like receptor* (TLR) citoplasmáticos, ya que la IgE unida al Fc ϵ RI y la histamina unida a su receptor podrían reducir la expresión de TLR⁽⁷⁻⁹⁾ reflejando una disminución de la capacidad de secretar IFN-I.

Otra vía involucrada está dada por citoquinas como IL-4 e IL-5, las que se han visto implicadas en la inhibición de la expresión de TLR3 y su señalización para generar IFN⁽⁷⁾.

Figura 1. Mecanismos involucrados en la respuesta antiviral de pacientes asmáticos alérgicos



Estas diferencias son más marcadas con etapas más avanzadas de la enfermedad; sin embargo, la expresión de IFN es comparable a la de los individuos sanos cuando las enfermedades atópicas son leves o tienen un buen control clínico^(1,4,8).

2. Sinergia entre citoquinas T2 y virus respiratorios

Las células bronquiales de pacientes asmáticos, en presencia de virus respiratorios, secretan IL-33, la cual suprime la expresión de IFN- β en células dendríticas y epiteliales, aumentando la carga y la propagación viral⁽¹⁾.

3. Rol de las células de la respuesta inmune innata

Los mastocitos pueden generar una respuesta innata ante la infección viral, pero curiosamente, son permisivos a la replicación viral, actuando como reservorio.

Por otro lado, se ha descrito que en personas sanas algunos virus, como el virus influenza, pueden adherirse a los eosinófilos y se inactiva tras su internalización; sin embargo, en pacientes asmáticos, esta capacidad de interacción y depuración viral se ve reducida y se correlaciona con mayor severidad clínica⁽¹⁾.

4. Rol de IgE específica

Los pacientes atópicos tienen niveles séricos de IgE total y específica elevados. Curiosamente este tipo de pacientes pueden producir IgE específica contra ciertos virus y aunque su función no se conoce a cabalidad, se ha sugerido que la IgE antiviral podría tener un papel en la exacerbación del asma inducida por virus respiratorios^(1,4).

Dado que el SARS-CoV-2 es un patógeno principalmente respiratorio, teóricamente los pacientes asmáticos deberían tener una mayor susceptibilidad a la infección; sin embargo, los estudios existentes no han demostrado una mayor prevalencia de Covid-19 en individuos asmáticos^(4,9).

Los datos recopilados y publicados por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos señalan que el asma está presente en alrededor del 17% de todos los pacientes admitidos por Covid-19⁽¹⁰⁾, pero no se ha considerado al asma como un factor de riesgo relevante para desarrollar la enfermedad de Covid-19 ni cursar con cuadros de mayor gravedad. Las mismas conclusiones fueron descritas en estudios que incluían más de 17.000 pacientes en múltiples latitudes geográficas^(9,11).

Riesgo de exacerbaciones por SARS-CoV-2 en pacientes asmáticos

Con los datos recopilados hasta el momento, el SARS-CoV-2, al igual que sus antecesores (SARS-CoV-1 y MERS-CoV), no se ha asociado a un aumento de exacerbaciones graves, incluso en pacientes asmáticos que desarrollan neumonías por Covid-19⁽¹²⁾.

Esto podría explicarse porque el SARS-CoV-2 interactúa con las células del hospedero a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2). Se ha demostrado que este receptor tiene una expresión diferencial en la vía aérea con expresión abundante en neumocitos tipo I y tipo II, mientras que en las células que constituyen la vía respiratoria, como las células epiteliales nasales y bronquiales, la expresión de ACE-2 es mucho menor, por lo tanto, la interacción virus-hospedero en este sector estaría reducida.

Este hecho concuerda con una afección más bien localizada en el espacio alveolocapilar, provocando alteración del intercambio gaseoso y una vasculopatía pulmonar específica y no, manifestaciones compatibles con broncoconstricción.

Evolución de Covid-19 en pacientes asmáticos

En relación a la gravedad clínica, extensión imagenológica de neumonía, afectación del parénquima por SARS-CoV-2, necesidad de hospitalización,

requerimientos de oxígeno, frecuencia de traslado a unidad de paciente crítico y mortalidad, varía según las series reportadas, pero en general no se observan diferencias significativas entre grupos de pacientes asmáticos respecto al grupo de pacientes no asmáticos^(6,12).

En cuanto al tiempo total de hospitalización, se ha mostrado tendencia a ser más prolongada en pacientes entre 50 y 64 años con antecedente de asma, pero no en pacientes de menor o mayor rango etario. En los pacientes que requirieron apoyo ventilatorio con intubación orotraqueal, los resultados son más controversiales, ya que el asma se ha asociado significativamente con un mayor tiempo de intubación con un promedio de 10 días en asmáticos versus 5,2 días en no asmáticos^(6,10).

Curiosamente, los pacientes con asma y Covid-19 tienen en general una mayor prevalencia de comorbilidades clásicamente asociadas con esta infección, lo que sugiere que el asma por sí solo no sería un factor de riesgo para el desarrollo de un cuadro más severo por Covid-19⁽⁹⁾.

¿Rol protector del asma en pacientes con Covid-19?

Ciertos aspectos de la respuesta inmunológica tipo 2, incluidas las citoquinas características (IL-4, IL-5, IL-13) y la acumulación de eosinófilos, podrían proporcionar efectos protectores contra el SARS-CoV-2, ya que favorecen su eliminación y en algunas circunstancias potencian la respuesta antiviral.

Este rol estaría protagonizado por la “neurotoxina recombinante”, ribonucleasa derivada de los eosinófilos, que tiene la capacidad de atacar el genoma del ARN de cadena simple (ssARN), activándose a través del TLR-7 que ayudaría a la eliminación viral y podría explicar la baja prevalencia de per-

sonas asmáticas entre los pacientes Covid-19^(4,12). A su vez, algunas citoquinas de tipo 2, como la IL-4, IL-13 e IL-9, potencian efectos antiinflamatorios que compensarían la respuesta clásica del SARS-CoV-2. Por ejemplo, la presencia de IL-4 antagoniza el desarrollo de linfocitos *helper* de tipo 1 (Th1) a partir de linfocitos T *naive*, inhibiendo además la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-12.

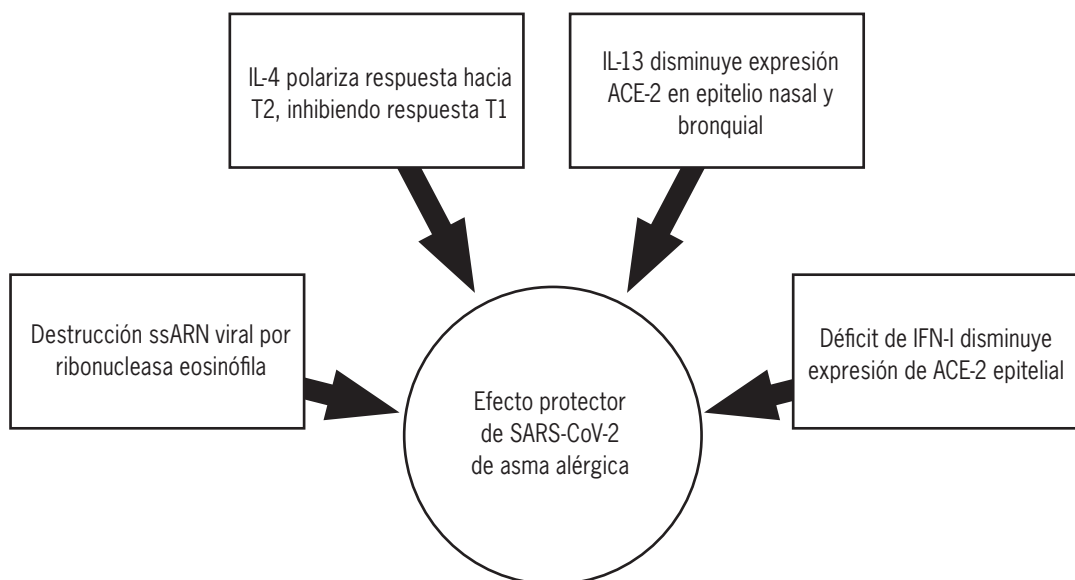
Por otro lado, se ha postulado que la modulación inmunológica tipo 2 reduce significativamente la expresión de ACE-2 a nivel de epitelio nasal y bronquial en comparación con sujetos sanos. Este efecto estaría dado por la presencia de IL-13, la cual tiene una relación directa con el grado de sensibilización y con la severidad de los síntomas, siendo menor la expresión de ACE-2 en pacientes más sintomáticos⁽¹³⁾. Sin embargo, es importante señalar que en asma no alérgica no existe asociación con la reducción de la expresión de ACE-2⁽⁵⁾.

Paralelamente la disminución de la respuesta a IFN tipo I también contribuiría en la disminución de la expresión de ACE-2. Todos estos fenómenos se traducen en una reducción de la interacción entre el virus y las células del hospedero al limitar la expresión de ACE-2 en las células diana^(4,6).

Los mecanismos implicados en la respuesta inmunológica sesgada por una respuesta T2 característica de individuos alérgicos se resumen en la Figura 2 y es planteable que podría proteger contra la enfermedad grave por Covid-19. De hecho, la evolución de la enfermedad en pacientes asmáticos es comparable a la de los pacientes no asmáticos que cursan con cuadros leves⁽⁷⁾.

A pesar de todos estos puntos, los estudios sobre la asociación de Covid-19 y el asma no están exentos de controversias. Si bien la mayoría coincide en que el riesgo y los resultados clínicos son similares

Figura 2. Mecanismos involucrados en la respuesta inmunológica por perfil



a la población no atópica, existe un estudio coreano reciente que reúne 7.340 pacientes con SARS-CoV-2, en el cual el asma y la rinitis alérgica se asociaron con una mayor probabilidad de positividad en las pruebas diagnósticas a Covid-19 y con peores resultados clínicos (fatalidad, admisión en unidades críticas y requerimiento de ventilación mecánica). En concordancia con estudios previos, este riesgo se ve significativamente aumentado en pacientes asmáticos no alérgicos en comparación con los pacientes con asma alérgica⁽²⁾.

Si bien el asma alérgica es el tipo de asma más prevalente (60% del total), el asma no alérgica es reportada entre un 10 a un 30% de los pacientes sobre todo en población asmática adulta.

La respuesta celular en el asma no alérgica implica la activación de neutrófilos y mastocitos, lo que impulsa la respuesta inmunológica hacia una respuesta más bien inflamatoria. Debido a que el perfil inmunológico de los pacientes con Covid-19 está polarizado para lograr una respuesta T1 clásica, los pacientes con asma no alérgica podrían ma-

nifestar una respuesta inmunológica potenciada o agravada, por lo tanto, tendrían predisposición a sufrir resultados clínicos desfavorables⁽²⁾.

DERMATITIS ATÓPICA Y SARS-COV-2

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel. Aunque la dermatitis atópica pertenece a la categoría de enfermedades alérgicas, tanto sus formas leves como severas no han mostrado una potencial asociación entre esta patología y el riesgo de infectarse por SARS-CoV-2 ni tampoco con peores resultados clínicos de Covid-19, apoyando que los cambios en el entorno inmunológico de la vía respiratoria superior e inferior parecen tener un rol mucho más protagónico en la progresión de la infección por SARS-CoV-2 que los efectos inmunológicos a nivel cutáneo^(2,14).

URTICARIA Y SARS-COV-2

La urticaria crónica no ha sido reportada como un factor de riesgo para enfermarse por Covid-19; sin embargo, el patrón urticarial agudo se ha descrito como una de las formas de manifestación cutánea

de Covid-19, presentándose entre un 4% a un 19% de los pacientes con pruebas diagnósticas positivas para SARS-CoV-2. El patrón urticarial puede ser la única manifestación clínica de la infección⁽¹⁵⁾, pero está mayormente reportado que antecede (o acompaña) a la aparición de fiebre o síntomas respiratorios. Por lo tanto, su presencia podría ser una indicación para realizar búsqueda activa de SARS-CoV-2^(3,16).

No está completamente claro, si su aparición está relacionada o no con mayor severidad de la enfermedad, ya que hay estudios con resultados discordantes en esta materia^(17,18).

ENFOQUE TERAPÉUTICO EN PACIENTES ALÉRGICOS

A pesar del posible rol protector de la atopia ante la infección por SARS-CoV-2, no se debe subestimar una posible infección con este virus ni mucho menos arriesgarse a descompensaciones, por lo tanto, la recomendación radica en las medidas generales preventivas y en la continuación de los tratamientos de base, ya que no hay evidencia en contra del uso de antihistamínicos, corticoides inhalados y broncodilatadores durante la pandemia de Covid-19^(3,9,19).

Broncodilatadores

Los usuarios de broncodilatadores deben mantener su adherencia a dichos fármacos en la dosis y frecuencia recomendadas por su médico tratante sobre todo en contexto ambulatorio. Las directrices actuales para el tratamiento de asma en contexto de servicio de urgencia recomiendan que los broncodilatadores se administren mediante un inhalador de dosis medida, apoyado con un espaciador en pacientes asmáticos leves, moderados e incluso se considera en pacientes con cuadros asmáticos graves, ya que la nebulización aumenta potencialmente el riesgo de aerosolización del

SARS-CoV-2, ya que pueden dispersar las partículas virales en el aire exhalado a más de 80 cm desde el paciente y permanecer en el aire durante más de 30 minutos, lo que puede exponer tanto a pacientes como a personal sanitario a la infección y propagación del Covid-19⁽²⁰⁾.

Corticoterapia

En las dosis estándar, el uso de corticoides inhalados no se ha asociado a un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 ni desencadena un curso más grave de la enfermedad⁽³⁾. La suspensión de corticoides inhalados suele asociarse con un descontrol de la patología de base. En cuanto a los beneficios, se ha demostrado que los corticoides inhalados reducen los niveles de citoquinas inflamatorias a nivel de las vías respiratorias y además se han asociado a una disminución de la expresión de ACE-2 en el epitelio nasal y bronquial, pudiendo incluso acortar la duración y disminuir la gravedad de los síntomas asociados a la infección⁽⁴⁾.

Por otro lado, el uso de corticoides orales en pacientes asmáticos debe ser restringido, a menos que haya una indicación clara para su uso y esta indicación se extiende para los pacientes riníticos; sin embargo, en pacientes asmáticos que ya recibían terapia corticoidal sistémica previo a la pandemia, no se recomienda su suspensión o disminución sin supervisión médica⁽²¹⁾.

Antihistamínicos

El uso de inhibidores selectivos de los receptores H1 y H4 puede ser eficaz en la reducción de una condición inflamatoria pulmonar, ya que la histamina modula poblaciones celulares como los macrófagos pulmonares y a través de los receptores H1 induce la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-6. Bloqueando el receptor H4, se reduce la expresión y la actividad de la cicloxigenasa 2 (COX-2),

disminuyendo la respuesta inflamatoria, la infiltración de leucocitos y la producción del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β).

Además, se ha documentado que el receptor H2 inhibe las funciones efectoras de los neutrófilos, la quimiotaxis inducida por el factor de activación de plaquetas (PAF), la síntesis de leucotrienos y la quimiotaxis de los eosinófilos. Por lo tanto, el uso de antihistamínicos podría tener un rol en la modulación inmunológica, disminuyendo la carga inflamatoria en pacientes Covid-19. Este punto sigue en discusión, ya que no se cuenta con estudios de calidad en esta materia⁽²²⁾.

En la actualidad hay pocos estudios que profundicen en esta área. Por ahora sólo se dispone de informes en pacientes hospitalizados por Covid-19 que han mostrado resultados alentadores con terapia antihistamínica, tanto oral como endovenosa, en relación a la severidad de los síntomas, necesidad de intubación y muerte en pacientes críticos por Covid-19^(22,23).

Inmunoterapia

La inmunoterapia (IT) con alérgenos es la única opción terapéutica capaz de modificar la enfermedad en pacientes con enfermedades alérgicas y es un tratamiento que requiere mantenerse por al menos tres años. En contexto de pandemia, no hay contraindicación para iniciar o continuar este tratamiento, si se puede asegurar la provisión de IT y de elementos de protección personal.

En el caso de pacientes con dosis de mantención de IT subcutánea, es planteable alargar los intervalos de administración en algunos días o semanas.

Los pacientes con sintomatología de infección respiratoria o con riesgo de haberse infectado de Covid-19 deben suspender temporalmente el tra-

tamiento con inmunoterapia hasta la resolución de sus síntomas o haber descartado la infección por SARS-CoV-2.

Biológicos

La administración regular de medicamentos biológicos se ha convertido en una opción de tratamiento común para pacientes con asma severa, así como para los casos no controlados de urticaria crónica espontánea, dermatitis atópica o rinosinusitis crónica con pólipos.

Como ya se ha mencionado, es fundamental mantener un buen control de estas patologías sobre todo si se tratan de fenotipos graves. En este sentido, no hay a la fecha estudios que demuestren que los agentes biológicos puedan inducir supresión inmunológica o aumentar el riesgo de infectarse por SARS-CoV-2. Por esta razón, no es necesario discontinuar o disminuir la posología de estos fármacos durante la pandemia Covid-19. De hecho, la suspensión abrupta de un esquema de tratamiento sistémico con agentes biológicos puede conducir a exacerbaciones de las patologías de base⁽²⁴⁾.

En el caso de que los pacientes alérgicos severos, usuarios de biológicos, se contagien de SARS-CoV-2, deben hacer una pausa en su uso y una vez resuelto el cuadro clínico —haber cumplido el periodo de cuarentena obligado y negativización de pruebas diagnósticas— deberán reiniciar la administración del producto biológico^(3,25).

VACUNACIÓN CONTRA SARS-COV-2 EN PACIENTES ALÉRGICOS

Las reacciones alérgicas a las vacunas son raras. La frecuencia reportada es de 1:1.000.000 dosis y no se atribuyen frecuentemente a los componentes activos, sino a los inactivos como la proteína de huevo, gelatina, formaldehído, timerosal, neomicina o a los excipientes. Existen excipientes, como el

polietilenglicol (PEG) y su derivado el polisorbato, que se utilizan para mejorar la solubilidad en agua de medicamentos y vacunas.

Las vacunas de ARNm contra Covid-19 de Pfizer-BioNTech y Moderna no están formuladas con ningún alimento, medicamento o látex, pero ambas contienen el excipiente PEG con el fin de estabilizar las nanopartículas lipídicas (LNP por sus siglas en inglés) que contienen el ARNm. Las LNPs están “PEGiladas”, unidas químicamente a las moléculas de PEG que cubren el exterior de las partículas y aumentan su vida útil^(26,27).

Se han notificado varios casos de anafilaxia asociada a las vacunas de ARNm en pacientes con y sin antecedentes de alergias. La incidencia de reacciones alérgicas asociada a este tipo de vacunas parece ser aproximadamente 10 veces más alta a las generales, alcanzando reportes de hasta 1:100.000 dosis⁽²⁸⁾.

Si bien no se sabe con certeza cuál(es) componente(s) han provocado las reacciones alérgicas, una de las posibilidades es el PEG. Durante mucho tiempo, se pensó que este componente era biológicamente inerte, pero se ha demostrado que hasta el 72% de las personas tienen al menos algún tipo de anticuerpo anti PEG, donde alrededor de un 7% tienen un nivel suficientemente alto como para predisponerlos a reacciones anafilácticas⁽²⁶⁾.

Es por esta razón que se ha cuestionado el uso de esta vacuna en individuos con antecedentes alér-

gicos. Un enfoque útil podría ser la estratificación de riesgo individual antes de la vacunación y así llevar a cabo el proceso de una forma más segura y alcanzando un mayor número de pacientes inmunizados^(26,28):

- Sí el paciente no tiene antecedentes de reacción alérgica, se considera de bajo riesgo: recibirá la vacuna con un periodo de observación de 15 minutos después de su administración.
- Sí el paciente tiene antecedentes de reacción alérgica grave a alimentos, veneno de himenópteros o látex, se considera de riesgo medio: recibirá la vacuna con un periodo de observación de 30 minutos posterior a su administración. Si existe antecedente de reacción con medicamentos inyectables o vacunas, debe ser estudiado para descartar sensibilización al PEG.
- Sí el paciente tiene antecedentes de reacción alérgica grave al PEG o sus derivados, se considera de alto riesgo, por lo tanto, debe ser derivado a Inmunología para ampliar su estudio con pruebas cutáneas específicas y decidir conducta.

Es importante considerar que en ninguno de los casos se recomienda la premedicación, ya que no previene la anafilaxia y podría enmascarar síntomas precoces como los síntomas cutáneos, llevando a un retraso en el tratamiento.

Si bien estos desafíos requieren atención inmediata durante el actual proceso de vacunación, es de igual importancia realizar estudios para investigar la posible etiología detrás de estas reacciones⁽²⁸⁾.

REFERENCIAS

1. Novak N, Cabanillas B. Viruses and asthma: the role of common respiratory viruses in asthma and its potential meaning for SARS-CoV-2. *Immunology* 2020;161:83–93.
2. Yang JM, Koh HY, Moon SY, Yoo IK, Ha EK, You S *et al.* Allergic disorders and susceptibility to and severity of Covid-19: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2020;146:790–8.
3. O Pfaar, L Klimek, M Jutel, CA Akdis, J Bousquet, H Breiteneder *et al.* Covid-19 pandemic: Practical considerations on the organization of an allergy clinic – an EAACI/ARIA Position Paper. *Allergy* 2020 Jun 12;10.1111/all.14453. Online ahead of print.
4. Liu S, Zhi Y, Ying S. Covid-19 and asthma: reflection during the pandemic. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020;59:78–88.
5. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA *et al.* Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:203-6.e3.
6. Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, Chen MM, Guo A, Kudlaty E *et al.* Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with Covid-19. *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2020;146:307-14.e4.
7. Carli G, Cecchi L, Stebbing J, Parronchi P, Farsi A. Is asthma protective against Covid-19? *Allergy* 2020;(May):1–3.
8. Johnston SL. Asthma and Covid-19: Is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2020;75:1543–5.
9. Matsumoto K, Saito H. Does asthma affect morbidity or severity of Covid-19? *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2020;146:55–7.
10. Mahdavinia M, Foster KJ, Jauregui E, Moore D, Adnan D, Andy-Nweye AB *et al.* Asthma prolongs intubation in Covid-19. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet] 2020;8:2388–91.
11. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY *et al.* Covid-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet] 2020;8:1477-1488.e5.
12. Grandbastien M, Piotin A, Godet J, Abessolo-Amougou I, Ederlé C, Enache I *et al.* SARS-CoV-2 pneumonia in hospitalized asthmatic patients did not induce severe exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2600–7.
13. Kimura H, Francisco D, Conway M, Martinez FD, Vercelli D, Polverino F *et al.* Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2020;146:80-88.e8.
14. Carugno A, Raponi F, Locatelli AG, Vezzoli P, Gambini DM, Di Mercurio M *et al.* No evidence of increased risk for coronavirus disease 2019 (Covid-19) in patients treated with Dupilumab for atopic dermatitis in a high-epidemic area – Bergamo, Lombardy, Italy. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2020;34:e433–4.
15. Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (Covid-19) infection. *BMJ Case Rep* 2020;13:1–4.
16. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in Covid-19 patients: A review. *Dermatol Ther* 2020;33:e13549.
17. Abuelgasim E, Dona ACM, Sondh RS, Harky A. Management of urticaria in Covid-19

- patients: A systematic review. *Dermatol Ther* 2020;(August):e14328.
18. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A *et al.* Classification of the cutaneous manifestations of Covid-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020;183:71–7.
 19. Lee JH, Lee Y, Lee SY, van Bever H, Lou H, Zhang L *et al.* Management of allergic patients during the Covid-19 pandemic in Asia. *Allergy, Asthma Immunol Res* 2020;12:783–91.
 20. Levin M, Ansotegui IJ, Bernstein J, Chang YS, Chikhladze M, Ebisawa M *et al.* Acute asthma management during SARS-CoV2-pandemic 2020. *World Allergy Organ J* 2020;13:100125.
 21. Bousquet J, Akdis C, Jutel M, Bachert C, Klimek L, Agache I *et al.* Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in Covid-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. *Allergy* 2020 Mar 31. Online ahead of print.
 22. Eldanasory OA, Eljaaly K, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Histamine release theory and roles of antihistamine in the treatment of cytokines storm of Covid-19. *Travel Med Infect Dis* [Internet] 2020;37:101874.
 23. Mather JF, Seip RL, McKay RG. Impact of famotidine use on clinical outcomes of hospitalized patients with Covid-19. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1617–23.
 24. Wollenberg A, Flohr C, Simon D, Cork MJ, Thyssen JP, Bieber T *et al.* European Task Force on Atopic Dermatitis statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2020;34:e241–2.
 25. Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Bavbek S, Bossios A *et al.* Considerations on biologicals for patients with allergic disease in times of the Covid-19 pandemic: an EAACI Statement. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2020;0–3.
 26. Aleena Banerji, Paige G. Wickner, Rebeca Saff, Cosby A. Stone, Jr, Lacey B. Robinson, Aidan A. Long *et al.* mRNA Vaccines to prevent Covid-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet] 2020. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135907>
 27. J. V. Pfizer's vaccine raises allergy concerns. *Sci Rep* [Internet] 2021;371:10–1.
 28. Mariana C. Castells, Elizabeth J. Phillips. Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. *N Engl J Med* 2020;1–7.

CORRESPONDENCIA

Dra. María Antonieta Guzmán Meléndez
 Sección de Inmunología, Alergias y VIH
 Departamento de Medicina
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Dr. Carlos Lorca Tobar 999
 Independencia, Santiago
 E-mail: mguzman@hcuch.cl
 Fono: 562 2978 8567

