



Patologías respiratorias crónicas como factor de riesgo de COVID-19

Autores

Luis Manuel Entrenas Costa^{a,c}, Marta Entrenas Castillo^a

^a Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España

^b Universidad de Córdoba

^c Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)

Correspondencia

Luis Manuel Entrenas Costa

Avda. de las Ollerías 1, portal 10, 4.º-2. 14001 Córdoba, España

Tel.: 606 968 036. E-mail: lmentrenas@uco.es

Resumen

El 31 de diciembre de 2019 las autoridades de Wuhan comunicaron a la misión de la OMS en China la aparición de un brote de neumonía que, a la larga, ha supuesto un cambio social y en la asistencia médica impensable hasta ese momento.

Tras un periodo de incubación variable, el virus, que accede por la vía aérea superior y utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 para penetrar en las células, causa un cuadro con síntomas inespecíficos. Posteriormente, desarrolla una neumonía viral que, en algunos pacientes, se manifiesta por un síndrome de hiperinflamación sistémica, caracterizado por una tormenta de citoquinas, capaz de causar daño pulmonar extenso. Por ello, cabe plantearse si la existencia de una enfermedad neumológica previa pudiera tener alguna influencia en el curso clínico o en el desenlace de la infección por COVID-19, siendo este el objetivo del presente trabajo.

La EPOC es un factor para desarrollar una forma grave de enfermedad y tener un desenlace adverso. Esta probabilidad se ve incrementada si coexiste con otras comorbilidades que, de manera independiente, se hayan mostrado también como factores de mal pronóstico.

No hay evidencia publicada sobre si el asma se asocia a una mayor probabilidad de desarrollar COVID-19 o de fallecer a causa de esta. Tampoco empeora el pronóstico en pacientes asmáticos que siguen tratamiento, particularmente glucocorticoides inhalados, por lo que hay que mantener la medicación controladora y no evitar los glucocorticoides sistémicos en caso de ser necesarios por un ataque de asma.

Introducción

El 31 de diciembre de 2019 las autoridades de la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei) informaron a la oficina de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en China de la aparición de varios casos de neumonía, en ese momento de causa desconocida, muchos de ellos relacionados con el mercado mayorista de pescado¹. Desde los primeros días se sospechó que el agente etiológico era un nuevo coronavirus², que poco después fue identificado³. Tras la publicación de su secuencia genética⁴, el Coronavirus Study Group⁵ lo clasificó como 2019-nCoV, denominándolo *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

(SARS-CoV-2), mientras que la enfermedad pasó a denominarse COVID-19 por la OMS⁶.

El día 30 de enero de 2020 había 7.736 casos confirmados en China, 1.370 de ellos graves, y 170 muertos. Además, en otros dieciocho países se contabilizaban 82 casos, de los que solo siete carecían del antecedente de un viaje reciente a China⁷. Ese mismo día, la OMS declaró la enfermedad como una emergencia de salud pública de interés internacional (PHEIC)⁷, por plantear riesgos de forma simultánea en diferentes países y requerir una respuesta supranacional coordinada y enérgica⁸.

En las pasadas dos décadas ya se habían descrito dos pandemias por coronavirus: SARS⁹ y MERS¹⁰ (*Middle East respiratory syndrome*), pero la evolución de la COVID-19 y su rápida diseminación por el planeta han provocado una serie de fenómenos clínicos y sociales imposibles de concebir cuando se describieron los primeros casos, ya que se ha puesto a prueba los sistemas sanitarios de todos los países afectados¹¹. Además, han provocado una serie de cambios en la práctica médica que posiblemente nos obliguen a una nueva manera de hacer neumología¹² en un futuro inmediato.

La avalancha de información científica que se ha producido en estos primeros meses ha provocado que las referencias bibliográficas se hayan disparado en los motores de búsqueda¹³, que las principales editoriales médicas hayan creado apartados específicos para la COVID-19, generalmente de acceso libre, y que hayamos asistido a una auténtica explosión de ensayos clínicos¹⁴. Muchas revistas se han lanzado a publicar investigaciones de forma rápida y, posiblemente, de calidad no contrastada; por tanto, sin capacidad para dar respuesta a los problemas clínicos que la pandemia estaba planteando, lo que a posteriori ha tenido repercusión no solo en las revistas científicas¹⁵⁻¹⁷, motivando la retractación de artículos¹⁸, sino también en la opinión pública a través de la prensa general¹⁹.

Dado que la vía de entrada predominante es la respiratoria²⁰, no es de extrañar que la clínica sea también, al menos en las fases iniciales, respiratoria^{21,22}. Por ello, cabe plantear si la existencia de una enfermedad neumológica previa pudiera tener alguna influencia en el curso clínico o en el desenlace de la infección por COVID-19, siendo este el objetivo del presente trabajo.

Patogenia

Tras el contacto con el virus y su entrada por las vías respiratorias superiores²⁰, se ponen en marcha dos fases distintas, aunque solapadas: la primera, desencadenada por el virus, y la segunda, producida por la respuesta inmunitaria del propio huésped²³.

Con la llegada del virus a las vías respiratorias superiores comienzan a manifestarse los primeros síntomas, por lo general inespecíficos, como fiebre, malestar general y tos seca. El periodo de incubación es variable, con una media de 5,1 días, presentando el 97,5% de los pacientes síntomas antes de 11,5 días²⁴. En esta fase, el virus se multiplica en el aparato respiratorio del huésped, utilizando como puerta de entrada a las células el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2)²⁵, que se encuentra especialmente representado en el pulmón, el intestino y el endotelio vascular. Dado que la transmisión es aérea y debido a la presencia del receptor de ACE-2 en el pulmón, la infección en esta fase cursa con síntomas respiratorios²³. En esta etapa ya es posible diagnosticar con PCR (*polymerase chain reaction*) y serología SARS-CoV-2 IgG e IgM²⁶.

En la segunda etapa, el virus se localiza y multiplica en el pulmón, desarrollando una neumonía viral que cursa con tos, fiebre y, en algunos pacientes, hipoxia²². Hay una discreta elevación de los marcadores de inflamación sistémica, linfopenia y movimiento de transaminasas. En esta fase ya hay infiltrados ra-

diológicos bilaterales y una mayoría de los pacientes precisan ingreso para observación y manejo adecuado²⁷. Por último, un grupo de pacientes presenta una tercera fase de enfermedad muy grave que se manifiesta por un síndrome de hiperinflamación sistémica, caracterizado por una tormenta de citoquinas, capaz de causar daño pulmonar extenso. Los pacientes desarrollan tapones mucosos en el árbol bronquial, daño pulmonar y microtrombosis²¹. Una proporción variable desarrollará un síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) que, pese a la instauración de tratamiento de soporte y ventilación mecánica (invasiva o no), terminará con la vida de aproximadamente el 65% de los pacientes que lo desarrollen²². Esta situación se suele instaurar de forma brusca entre nueve y once días desde el inicio de los síntomas²⁸, pasando todas las estrategias terapéuticas actuales por evitar el inicio de esta reacción inflamatoria²⁹.

Clínica

Las primeras publicaciones de esta nueva enfermedad son de pacientes hospitalizados^{21,30}, por lo que puede que no sean representativas de lo que ocurre de manera global, ya que reflejan la evolución de los pacientes más graves, que son los que contactan con el sistema sanitario, mientras que minusvaloran los casos leves y asintomáticos³¹.

La misión de la OMS en China³² publicó los síntomas y signos más frecuentes de 55.924 casos confirmados por laboratorio, encontrando que los más habituales fueron fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%) y disnea (18,6%). En España, la serie publicada por Casas et al.³³ indica que los síntomas más frecuentes fueron fiebre (86,2%), tos seca (76,5%), disnea (57,6%), astenia (47,5%) y diarrea (22,55%).

La afectación respiratoria, en forma de neumonía, es lo que va a condicionar el pronóstico, puesto que un porcentaje variable de estos pacientes son los que desarrollarán un ARDS y necesitarán soporte ventilatorio. Sin embargo, la proporción de pacientes que presentan neumonía o precisan ingreso en unidad de cuidados intensivos es variable, dependiendo de la serie³⁴. La capacidad diagnóstica disponible en ese momento concreto de la epidemia es el factor crítico³⁵, puesto que cuando aquella aumenta, afloran los casos leves y asintomáticos, ocurriendo una aparente disminución de la gravedad y letalidad de la enfermedad. En España, los casos publicados por el Centro Nacional de Epidemiología, con datos hasta el 10 de mayo, indicaban que del total de 250.273 infectados, 92.113 (38,4%) habían requerido hospitalización y 7.695 (3,9%) ingreso en UCI³⁶.

Una cuestión importante es decidir si una comorbilidad respiratoria preexistente en el paciente constituye un factor de mal pronóstico y, con ello, predecir un desenlace adverso del proceso. En la información científico-técnica sobre la pandemia, que de manera regular publica el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social³⁵, solo figura como comorbilidad respiratoria independiente la EPOC; para el resto de las afecciones respiratorias hay que indagar en la bibliografía.

EPOC

Desde el inicio de la pandemia, la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) situó en su sitio web una referencia expresa al manejo de los pacientes con EPOC³⁷. En España, los distintos informes sobre la enfermedad que ha publicado el ministerio muestran que, en los pacientes afectados por COVID-19, la EPOC tiene una prevalencia similar a la población general³⁵. Sin embargo, en los casos graves que precisan ingreso en UCI o fallecen, esta proporción es mucho mayor. Estos datos han sido corroborados en diferentes revisiones. Así, Zhao et al.³⁸ indican que la *odds ratio* de los pacientes con EPOC para desarrollar una forma de COVID-19 grave es de 4,38, indicando además que para el tabaquismo activo es de 1,98.

La EPOC ya constituye de por sí un factor para desarrollar una forma grave de enfermedad y tener un desenlace adverso, pero esta probabilidad se ve incrementada si coexiste con otras comorbilidades que, de manera independiente, se hayan mostrado también como factor de mal pronóstico³⁹, y cabe recordar que muchas de las comorbilidades que habitualmente acompañan a la EPOC⁴⁰ se han descrito como factores para un pronóstico adverso de la COVID-19³⁹.

La principal causa de la EPOC en nuestro medio es el tabaco⁴¹, y este aumenta la expresión de los receptores ACE-2, puerta de entrada del virus a las células⁴², lo que podría suponer que los fumadores tuviesen un mayor riesgo de infección, potenciado por el hecho de que el tabaco es un factor conocido de deterioro de los mecanismos de defensa del aparato respiratorio⁴³. Además, fumar exige acercar los dedos a la boca, aumentando así la probabilidad de la transmisión del virus o de convertir el cigarrillo en un fómite. Así mismo, algunas formas de fumar, como las de las pipas de agua, se suelen llevar a cabo en un entorno que no favorece el distanciamiento social y en que no se puede usar mascarilla en el momento de la inhalación o, incluso, se comparte directamente la boquilla⁴⁴.

Al inicio de la pandemia, una serie⁴⁵ mostró que el tabaquismo activo era el factor de mayor peso para padecer la enfermedad (OR, 14,285; 95% CI: 1,577-25,000; $p = 0,018$). Una revisión sistemática posterior⁴⁶ encontró que en algunas series el tabaquismo activo en el momento del diagnóstico se muestra como un factor de mal pronóstico, mientras que en otras no parece tan determinante, pero los autores concluyen que, pese a ser necesarios más trabajos y que los datos disponibles son limitados, el tabaquismo es un factor que se asocia con un desenlace desfavorable de la infección por COVID-19.

Por ello, la SEPAR ha publicado un documento de posicionamiento⁴⁷ con la información disponible, en el que advierte a los fumadores de un aumento del riesgo en la pandemia por COVID-19, que se suma a los ya conocidos del consumo de tabaco, siendo el abandono de este una medida preventiva relevante para defenderse mejor del SARS-CoV-2.

Asma

La Global Initiative for Asthma (GINA) fue la primera en colocar en su web una advertencia indicando que, durante la pandemia, los pacientes con asma deberían mantener su medicación controladora⁴⁸. Posteriormente, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)⁴⁹ señala que, en el momento de su redacción (marzo del 2020), no había evidencia publicada sobre si asma o alergia se asociaban a una mayor probabilidad de desarrollar COVID-19 o de fallecer a causa de ella⁵⁰. Además de indicar el riesgo de utilizar terapia nebulizada⁵¹, señala la falta de evidencia sobre un empeoramiento del pronóstico de la COVID-19 en pacientes asmáticos que estén siguiendo tratamiento, particularmente glucocorticoides inhalados, reforzando la idea de GINA sobre el mantenimiento de la medicación controladora y señalando que no se deben evitar los glucocorticoides sistémicos en caso de ser necesarios por un ataque de asma⁴⁹. Por último, aporta una interesante tabla sobre la posibilidad de interacciones medicamentosas entre los medicamentos empleados en el tratamiento de la infección y los del asma⁵².

En la información que periódicamente ha venido publicando el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social³⁵ no se aportan datos específicos sobre asma, aunque sí se indica que la representación de personas con EPOC/asma con COVID-19 en relación con la prevalencia poblacional es llamativamente baja, aunque ninguna de las dos fuentes que cita se refiere a series españolas^{53,54}. Tampoco existe una profusión de datos publicados que investiguen específicamente la existencia de asma como una comorbilidad⁵⁵, por lo que no pueden sacarse conclusiones definitivas. En las primeras series publicadas por el CDC chino se indicaba una prevalencia de asma de solo el 2,4% de un total de 44.672 casos⁵⁶. Otras series no reportan ningún caso de asma⁵⁷. Las series italianas confirman esta baja prevalencia⁵⁸, aunque las americanas han empezado a reportar una mayor prevalencia de asmáticos entre las de COVID-19. Así, Chhibi et al.⁵⁹ informan de una prevalencia del 14%, mientras que Richardson et al.⁶⁰ constatan un 9% en la ciudad de Nueva York.

Dado que la prevalencia inicial de asma era inusualmente baja (hay que tener en cuenta que, cronológicamente, los datos de China y Europa se han conocido antes que los norteamericanos), se han publicado hipótesis diferentes sobre si tener asma o EPOC, o su tratamiento, pudieran ser un factor protector que justifique en estos pacientes una baja prevalencia de la infección por COVID-19⁵³. Una primera posibilidad es que exista una situación de infradiagnóstico, aunque en las series que se publican el resto de las comorbilidades tienen en la infección por COVID-19 la misma prevalencia que en la población general⁶¹. Una segunda posibilidad es que el proceso inflamatorio de la enfermedad subyacente (asma o EPOC) sea un elemento protector para desarrollar la tormenta de citoquinas. Pero cuando están presentes, especialmente la EPOC, se convierte en un factor pronóstico adverso⁶². Por último, podría considerarse la hipótesis de que el tratamiento, en concreto los glucocorticoides inhalados, constituya un factor de buen pronóstico, dado que, al menos *in vitro*, se han mostrado capaces de inhibir, solos⁶³ o en combinación con agonistas beta-2 de acción prolongada⁶⁴, la

replicación viral y la producción de citoquinas. Estos hallazgos, que constituyen una hipótesis atractiva de tratamiento⁶⁵, deberán ser confirmados cuando dispongamos de los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso⁶⁶.

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón constituye una entidad clínica en la que convergen suficientes factores de riesgo como para tener un desenlace adverso durante la pandemia por COVID-19. Se trata de pacientes inmunodeprimidos, que precisan venir con asiduidad al hospital y en los que con frecuencia hay que realizar técnicas endoscópicas que durante la pandemia no se han practicado con la cadencia habitual⁶⁷, por lo que se ha corrido el riesgo de retrasar el momento del diagnóstico, con el consiguiente aumento de muertes evitables en un futuro inmediato⁶⁸. De manera paralela, también se ha retrasado el inicio del tratamiento al no tener claro si la medicación o la radioterapia podrían inducir más iatrogenia que beneficio⁶⁹. Todo indica que se trata de un escenario de incertidumbre, en el que hay que hacer un cuidadoso balance riesgo-beneficio cuando se planea el tratamiento o el seguimiento de estos pacientes⁷⁰.

Cuando aparece la COVID-19 en un paciente con cáncer, el riesgo de un desenlace fatal es mucho más probable. Se han descrito como de peor pronóstico los tumores de origen hematológico, los de pulmón o los estadios con metástasis⁷¹. A partir de este planteamiento, se han realizado recomendaciones específicas para el diagnóstico y el tratamiento, indicando que las decisiones deben tomarse siempre de manera individualizada⁷².

La aparición de COVID-19 en un paciente con cáncer de pulmón suele llevar aparejado un aumento del riesgo de ingreso hospitalario y muerte (62% y 25%, respectivamente)⁷³, aunque parece que los determinantes de la gravedad son más dependientes de las comorbilidades del paciente, incluidos tabaquismo activo y presencia de EPOC, que del propio tumor, encontrando que la existencia de cirugía previa, radioterapia o terapias sistémicas no tiene gran impacto en una evolución desfavorable⁷³. Estos autores encuentran que el tratamiento con hidroxiclороquina no tuvo mucho efecto, hallazgo no compartido por otros investigadores⁷⁴.

Fibrosis quística

La mayoría de las escasas referencias bibliográficas disponibles sobre fibrosis quística se refieren a series europeas⁷⁵ y americanas⁷⁶, dada la mayor prevalencia de esta enfermedad entre la población de origen caucásico⁷⁷, e indican una baja prevalencia de infección por COVID-19 entre los pacientes adultos. Esta escasez de casos no permite realizar afirmaciones sobre un hipotético efecto protector del tratamiento antibiótico a largo plazo, como el de la azitromicina, o si se han extremado en estos pacientes las medidas de protección frente al contagio. En general, las virosis respiratorias constituyen un elemento desestabilizador de esta patología, como ya se demostró en la pandemia de gripe H1N1 de 2009⁷⁸.

En el momento de elaborar este manuscrito, el registro español COVID-19 en pacientes con fibrosis quística, que mantiene la Sociedad Española de Fibrosis Quística, informa en su web de dieciocho pacientes afectados, tres de ellos con trasplante pulmonar⁷⁹. Por su parte, la European Cystic Fibrosis Society informa en su web de 145 casos confirmados, ocho con necesidad de cuidados críticos y tres fallecidos⁸⁰.

Trasplante de pulmón

La Organización Nacional de Trasplantes ha informado de que la actividad trasplantadora no ha cesado durante la pandemia, pero sí se observa que ha habido un descenso. Hasta el 12 de marzo había una media de 7,2 donantes y 16,1 trasplantes diarios. Pero desde entonces y hasta el 19 de mayo, la media de donaciones diaria ha sido de 1,9 donantes y 4 trasplantes por día, habiéndose realizado once trasplantes pulmonares⁸¹.

En teoría, y por la experiencia de anteriores pandemias, la situación de inmunodepresión que conlleva un trasplante debería originar un riesgo de infección grave ante una virosis⁸². Los datos disponibles para la infección por COVID-19 en receptores de un trasplante pulmonar corresponden a series pequeñas de centros individuales⁸³⁻⁸⁵, no existiendo aún publicaciones conjuntas de registros supranacionales, por lo que no es posible aventurar un pronóstico claro en estos pacientes.

Por otra parte, se ha barajado la posibilidad de que la inmunosupresión necesaria en el manejo de este procedimiento sea capaz de modular la liberación de citoquinas, lo que sería determinante en la evolución del distrés respiratorio⁸⁶, pero la falta de una evidencia sólida en este campo impide realizar recomendaciones generalizadas⁸⁷.

Bibliografía

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92:401–2. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>.
2. Huaxia (ed.). New-type coronavirus causes pneumonia in Wuhan: expert. Xinhuanet. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: http://www.xinhuanet.com/english/2020-01/09/c_138690297.htm.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270–3. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565–74. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).

5. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, De Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536–44. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
6. World Health Organization. Novel Coronavirus – China. WHO 2020. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
7. Burki TK. Coronavirus in China. *Lancet Respir Med.* 2020;8:238. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30056-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30056-4).
8. Mahase E. China coronavirus: WHO declares international emergency as death toll exceeds 200. *BMJ.* 2020;368:m408. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m408>.
9. Drosten C, Günther S, Preiser W, Van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1967–76. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>.
10. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367:1814–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>.
11. Barreiro E, Jiménez C, García de Pedro J, Ramírez Prieto MT. COVID-19 and XXI Century Pulmonology: Challenge or Opportunity? *Arch Bronconeumol.* 2020;56:411–2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.006>.
12. Casan Clarà P, Martínez González C. Post COVID-19 pneumology. *Arch Bronconeumol.* 2020;56:3–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.009>.
13. NCBI, NLM, NIH. LitCovid. Weekly Publications. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>.
14. Thorlund K, Dron L, Park J, Hsu G, Forrest JI, Mills EJ. A real-time dashboard of clinical trials for COVID-19. *Lancet Digit Heal.* 2020;2:286–7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30086-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30086-8).
15. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2582. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
16. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis (The Lancet, (S0140673620311806), (10.1016/S0140-6736(20)31180-6)). *Lancet.* 2020;395:1820. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6).
17. Russell R. Covid-19 and COPD: A personal reflection. *Int J COPD.* 2020;15:883–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S255101>.
18. Frellick M. Lancet y NEJM retractan estudios sobre hidroxycloquina y enfermedad cardiaca en COVID-19. *Medscape.* [consultado 26-07-2020]. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905519>.
19. Rabin RC. The Pandemic Claims New Victims: Prestigious Medical Journals - The New York Times. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2020/06/14/health/virus-journals.html?action=click&module=News&pgtype=Homepage>.
20. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323:1843–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
22. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–13. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
23. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Hear Lung Transplant.* 2020;39:405–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
24. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020;172:577–82. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
25. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020;94:127–47. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/jvi.00127-20>.
26. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;323:2249–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>.
27. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.*

- 2020;180:934–43. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
28. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
29. Quesada-Gómez JM, Entrenas Castillo M, Bouillon R. Vitamin D Receptor stimulation to reduce Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in patients with Coronavirus SARS-CoV-2 infections. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;202:105719. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105719>.
30. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–42. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
31. Trilla A. One world, one health: The novel coronavirus COVID-19 epidemic. *Med Clin (Barc)*. 2020;154:175–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.02.002>.
32. Aylward B, Liang W. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO-China Joint Mission Coronavirus Disease 2019. 2020;2019:16–24. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)).
33. Casas Rojo JM, Antón Santos JM, Millán Núñez-Cortés J, Lumbreras Bermejo C, Ramos Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Network. *MedRxiv*. 2020;2020.05.24.20111971. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.05.24.20111971>.
34. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105924. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>.
35. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Información científico-técnica, enfermedad por coronavirus, COVID-19. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/ITCoronavirus/home.htm>.
36. Instituto de Salud Carlos III. Informes COVID-19. Informe 36, 23 de julio de 2020. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx>.
37. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD COVID-19 Guidance. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/>.
38. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25889>.
39. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55:2000547. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.
40. Cavaillès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22:454–75. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/09059180.00008612>.
41. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:324–35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.018>.
42. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. *MedRxiv*. 2020;2020.02.05.20020107. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.20020107>.
43. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med*. 2004;164:2206–16. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.20.2206>.
44. World Health Organization. Tobacco Free Initiative. Tobacco and waterpipe use increases the risk of COVID-19. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: <http://www.emro.who.int/tfi/know-the-truth/tobacco-and-waterpipe-users-are-at-increased-risk-of-covid-19-infection.html>.
45. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1032–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000775>.
46. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020;18:20. Disponible en: <https://doi.org/10.18332/tid/119324>.
47. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Fumar en tiempos del COVID-19. Documento de posición. [consultado 26-07-2020]. Disponible en:

- https://drive.google.com/file/d/1fbpxdke4RkYyqwaHXdWZ58SedmuJc_t/view.
48. Global Initiative for Asthma – GINA. Recommendations for inhaled asthma controller medications. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: <https://ginasthma.org/recommendations-for-inhaled-asthma-controller-medications/>.
 49. Comité Ejecutivo de GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma GEMA 5.0. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>.
 50. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 51. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Clinical Consensus Recommendations Regarding Non-Invasive Respiratory Support in the Adult Patient with Acute Respiratory Failure Secondary to SARS-CoV-2 infection. *Arch Bronconeumol*. 2020;56 Suppl 2:11–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.005>.
 52. Grupo Neumo SFH. Grupo de trabajo de patologías respiratorias (Grupo NEUMO). Interacciones entre fármacos COVID-19 y asma. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2020. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/fichadjuntos/RESUMENINTERACCIONESCOVID19asma.pdf>.
 53. Halpin DMG, Phaner R, Sibila O, Badia JR, Agustí A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8:436–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30167-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30167-3).
 54. Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, Di Perri G, De Rosa FG, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;21:22–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.021>.
 55. Liu S, Zhi Y, Ying S. COVID-19 and Asthma: Reflection During the Pandemic. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59:78–88. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08797-3>.
 56. CDC Weekly C. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Wkly* 2020;2:113–22. Disponible en: <https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032>.
 57. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55:2000547. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.
 58. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323:1574–81. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
 59. Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, Chen MM, Guo A, Kudlaty E, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and non-hospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.010>.
 60. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323:2052–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
 61. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:382–6. Disponible en: <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM6913E2>.
 62. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41:145–51. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>.
 63. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *BioRxiv*. 2020:2020.03.11.987016. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>.
 64. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, 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;58:155–68. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.12.005>.
 65. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: A systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J*. 2020;55:2001009. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.01009-2020>.
 66. ClinicalTrials.gov. Inhaled Corticosteroid Treatment of COVID19 Patients With Pneumonia. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04355637>.
 67. Ferioli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection:

- Practical indications. *Eur Respir Rev.* 2020;29:1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/16000617.0068-2020>.
68. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 2020. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30388-0).
 69. Banna G, Curioni-Fontecedro A, Friedlaender A, Addeo A. How we treat patients with lung cancer during the SARS-CoV-2 pandemic: primum non nocere. *ESMO Open.* 2020;4:e000765. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000765>.
 70. Sidaway P. COVID-19 and cancer: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17:336. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0366-2>.
 71. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: A multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* 2020;10:783. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422>.
 72. Xu Y, Liu H, Hu K, Wang M. Clinical recommendations on lung cancer management during the COVID-19 pandemic. *Thorac Cancer.* 2020;11:2067–74. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13498>.
 73. Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, Egger JV, Hoyos D, Bandlamudi C, et al. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2020;31:1386–96. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.007>.
 74. Rogado J, Pangua C, Serrano-Montero G, Obispo B, Marino AM, Pérez-Pérez M, et al. Covid-19 and lung cancer: A greater fatality rate? *Lung Cancer.* 2020;146:19–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.05.034>.
 75. Colombo C, Burgel PR, Gartner S, Van Koningsbruggen-Rietschel S, Naehrlich L, Sermet-Gaudelus I, et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2020;8:e35–6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30177-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30177-6).
 76. Stanton BA, Hampton TH, Ashare A. SARS-CoV-2 (COVID-19) and Cystic Fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00225.2020>.
 77. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74:93–115. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2391-y>.
 78. Bucher J, Boelle PY, Hubert D, Lebourgeois M, Stremler N, Durieu I, et al. Lessons from a French collaborative case-control study in cystic fibrosis patients during the 2009 A/H1N1 influenza pandemy. *BMC Infect Dis.* 2016;16:55. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1352-2>.
 79. Sociedad Española de Fibrosis Quística. Registro español covid-19 en pacientes con fibrosis quística. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: <https://www.sefq.es/informacion-covid-19.html>.
 80. European Cystic Fibrosis Society (ECFS). COVID-CF project in Europe. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: <https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe>.
 81. Organización Nacional de Trasplantes. Notas de prensa (21/05/2020). España ha realizado 274 trasplantes de órganos a partir de 127 donantes durante la COVID-19. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: <http://www.ont.es/prensa/NotasDePrensa/21.05.2020%20NP-trasplantesCOVID.pdf>.
 82. Martin-Loeches I, Lemiale V, Geoghegan P, McMahon MA, Pickkers P, Soares M, et al. Influenza and associated co-infections in critically ill immunosuppressed patients. *Crit Care.* 2019;23:152. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2425-6>.
 83. Aigner C, Dittmer U, Kamler M, Collaud S, Taube C. COVID-19 in a lung transplant recipient. *J Hear Lung Transplant.* 2020;39:610–1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.04.004>.
 84. Morlacchi LC, Rossetti V, Gigli L, Amati F, Rosso L, Aliberti S, et al. COVID-19 in lung transplant recipients: A case series from Milan, Italy. *Transpl Infect Dis.* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tid.13356>.
 85. Myers CN, Scott JH, Criner GJ, Cordova FC, Mamary AJ, Marchetti N, et al. COVID-19 in Lung Transplant Recipients. *Transpl Infect Dis.* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tid.13364>.
 86. Romanelli A, Mascolo S. Immunosuppression drug-related and clinical manifestation of Coronavirus disease 2019: A therapeutical hypothesis. *Am J Transplant.* 2020;20:1947–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ajt.15905>.
 87. Shigemura N, Cordova F, Criner G, Toyoda Y. Current precautions and future directions in lung transplantation during the COVID-19 pandemic – a single center cohort study. *Transpl Int.* 2020;tri.13694. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tri.13694>.