

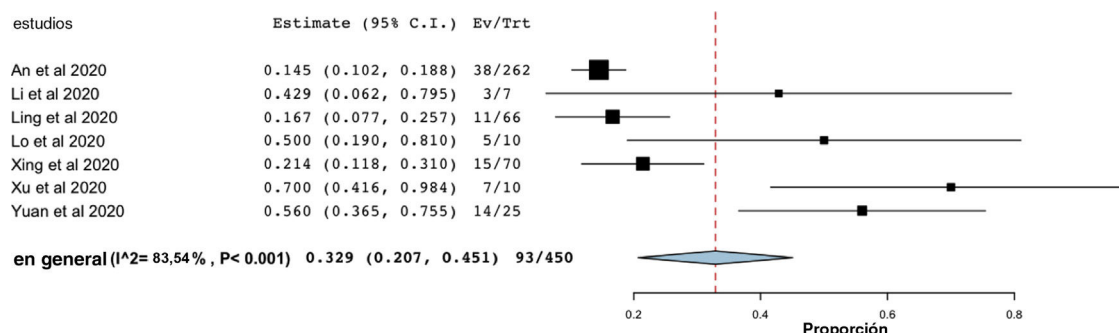


Figura 1 [[1]]Diagrama de bosque de los siete estudios que calculan la prevalencia agrupada de los test ARN para SARS-CoV-2 positivos entre los pacientes recuperados.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rce.2020.06.012](https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.06.012).

Bibliografía

1. An J, Liao X, Xiao T, Qian S, Yuan J, Ye H, et al. Clinical characteristics of the recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. medRxiv. 2020, [http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.26.20044222](https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20044222).
2. Chen D, Xu W, Lei Z, Huang Z, Liu J, Gao, et al. Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: A case report. Int J Infect Dis. 2020;93:297–9, [http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.003](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.003).
3. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. JAMA. 2020, [http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2783](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783).
4. Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chin Med J (Engl). 2020, [http://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774).
5. Lo IL, Lio CF, Cheong HH, Lei CI, Cheong TH, Zhong X, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. Int J Biol Sci. 2020;16:1698–707, [http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.45357](https://doi.org/10.7150/ijbs.45357).
6. Qu YM, Kang EM, Cong HY. Positive result of SARS-CoV-2 in sputum from a cured patient with COVID-19. Travel Med Infect Dis. 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.1016.19](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.1016.19).
7. Xing Y, Ni W, Wu Q, Li W, Li G, Tong J, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 in feces of pediatric patients during the convalescent phase. medRxiv. 2020, [http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.11.20033159](https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20033159).
8. Xing Y, Mo P, Xiao Y, Zhao O, Zhang Y, Wang F. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020. Euro Surveill. 2020, [http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000191](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000191).
9. Xu Y, Li X, Zhu B, Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat Med. 2020, [http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4).
10. Yuan J, Kou S, Liang S, Zeng J, Pan Y, Liu L. PCR assays turned positive in 25 discharged COVID-19 patients. Clin Infect Dis. 2020, [http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa398](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398).

Z.S. Ulhaq^{a,*}, G.V. Soraya^b y F.A. Fauziah^c

^a Department of Biochemistry, Faculty of Medicine and Health Sciences, Maulana Malik Ibrahim Islamic State University of Malang, Batu, Indonesia

^b Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

^c Scaling Up Nutrition Secretariat, Ministry of National Development Planning, Indonesia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zulhaq@kedokteran.uin-malang.ac.id (Z.S. Ulhaq).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.06.012>

0014-2565/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

¿Es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica un factor protector en la infección por SARS-CoV-2? La importancia del tratamiento broncodilatador

Is chronic obstructive pulmonary disease a protective factor in SARS-CoV-2 infection? The importance of bronchodilator treatment

Sr. Director:

De forma global, los virus juegan un papel importante en las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva

crónica (EPOC). En una revisión sistemática de infecciones en pacientes con EPOC que precisaban un ingreso hospitalario se observó que el rinovirus, el virus respiratorio sincitial (VRS), y el virus influenza fueron los agentes más prevalentes, seguidos de parainfluenza y coronavirus, este último el más frecuente en las vías respiratorias altas y de predominio en la época invernal¹.

En un estudio realizado en España, el 26% de los pacientes ingresados en las épocas de gripe presentaban la EPOC como comorbilidad². Otros autores han reportado prevalencias algo más bajas, de EPOC en pacientes con gripe (17,3%) y prevalencias aún inferiores de EPOC en pacientes con infección por VRS (7,6%)³. Existen también estudios que han evaluado la presencia de la EPOC como comorbi-



dad en otras infecciones por coronavirus como el SARS, con un 6%⁴, y el MERS, con un 13%⁵.

En relación con la actual pandemia por SARS-CoV-2, inicialmente se consideró que las personas con enfermedades pulmonares crónicas podrían ser más propensas a presentar los síntomas de la infección o a desarrollar una infección más grave, pero las series de casos publicadas muestran una baja prevalencia de pacientes con EPOC: 6,6% en Estados Unidos⁶, 3% en Italia⁷ y tan solo un 1,4% en China⁸.

Esta prevalencia baja puede tener distintas interpretaciones. En primer lugar, el confinamiento estricto de las autoridades sanitarias podría explicar que estos pacientes, supuestamente más vulnerables para la infección por SARS-CoV-2, hubieran extremado el aislamiento, disminuyendo por tanto el riesgo de contactos.

En segundo lugar, podría existir un efecto protector no bien determinado en la fisiopatología de la enfermedad respiratoria crónica, con una distinta respuesta inmune que evitaría la infección en estos pacientes o bien condicionaría unos síntomas más leves. Un dato a favor de esta protección a la infección podría desprenderse del estudio de Mehta et al.⁶ en el que analizan los factores asociados a la positividad a un test diagnóstico para SARS-CoV-2 en una muestra de 184.772 personas. De ellas, 1.735 (9,4%) fueron positivas, mientras que en los pacientes con EPOC solo 114 (6,4%) resultaron positivas ($p < 0,001$). Por ello parece que la EPOC como comorbilidad se asocia a una menor probabilidad de padecer COVID-19.

En tercer lugar, se ha postulado que los tratamientos inhalados de base como los corticoides inhalados y los broncodilatadores pudieran tener un efecto protector para la infección del SARS-CoV-2. Existen estudios *in vitro* realizados con corticoides inhalados (budesonida), solos o en combinación con otros broncodilatadores (glicopirronio y formoterol), que han demostrado una supresión de la replicación del coronavirus HCoV-229E⁹.

Asimismo, en otro estudio de tan solo 3 pacientes realizado con ciclesonida inhalada, en Japón y sin un grupo de control, se observó un menor requerimiento de soporte ventilatorio¹⁰. En este sentido, se ha publicado recientemente una revisión sistemática del posible efecto protector de los corticoides inhalados sin poder determinar un efecto beneficioso ni tampoco perjudicial con este tratamiento¹¹. Igualmente, en un estudio italiano con una cohorte de pacientes con COVID-19, se han comparado los pacientes con infección por SARS-CoV-2 con la población general sin evidenciar ninguna influencia en la evolución, relacionada con los corticoides inhalados y beta-adrenérgicos, de corta o larga duración⁷.

El bromuro de tiotropio es uno de los principales tratamientos en la EPOC, que suele utilizarse aproximadamente en un 30% de los pacientes en atención primaria¹². Estudios recientes han demostrado como el tiotropio reduce los neutrófilos y macrófagos, así como los niveles de IL-6 y de interferón gamma en las vías aéreas de ratones expuestos al humo del tabaco e infectados con el virus influenza A/PR/8/34 (H1N1), siendo este efecto superior al observado con la fluticasona y roflumilast¹³. Este potencial efecto

antiinflamatorio con inhibición de citocinas en modelos animales podría justificar un mayor efecto protector del tiotropio frente a otras terapias inhaladas en la infección por SARS-CoV-2.

Hemos analizado la prevalencia de EPOC en los pacientes de nuestro centro tratados por COVID-19, evaluando específicamente su tratamiento de base con inhaladores como factores potencialmente protectores frente a la infección por SARS-CoV-2.

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo, en el hospital de Mataró, donde se identificó a los pacientes hospitalizados con diagnóstico clínico y/o microbiológico de SARS-CoV-2 desde el día 10 de marzo hasta el 22 de abril de 2020. Se estableció el diagnóstico de EPOC cuando el médico lo había registrado en la historia clínica o cuando se disponía de una espirometría compatible. También se registraron los tratamientos con corticoides inhalados y anticolinérgicos.

Durante el período de estudio se identificaron 487 pacientes, 78 (16%) con diagnóstico clínico y 409 (84%) con diagnóstico microbiológico de infección por SARS-CoV-2. De los pacientes identificados, un 62,2% fueron hombres, con una edad media de $64,9 \pm 15,1$ años y una mortalidad global del 20,5%. Del total de pacientes, 25 tenían un diagnóstico de EPOC (5,1%), 17 de ellos (68%) con confirmación espirométrica. Dentro del grupo de pacientes con EPOC, la edad media fue de $72,7 \pm 9,1$ años, con una mayor mortalidad del 44%.

Hemos comparado el tratamiento de base de los pacientes con EPOC de nuestra cohorte de COVID-19 con otras series publicadas de pacientes con ingreso por una agudización de EPOC en relación con otros patógenos respiratorios o bien en situación clínica estable. No hemos constatado diferencias en el uso de corticoides inhalados entre ambos grupos. Sin embargo, el uso de tiotropio ha resultado significativamente inferior en los enfermos con EPOC que han sido hospitalizados por COVID-19 en relación con otras cohortes de EPOC en fase estable sin infección por SARS-CoV-2 y controlados en atención primaria (12% vs. 29,5% y 31,7%, $p < 0,03$) (tabla 1).

El análisis de nuestra cohorte de pacientes con SARS-CoV-2 confirma una baja prevalencia de pacientes con EPOC (5,1%), que presentan una mayor edad ($p = 0,02$), mayor mortalidad ($p = 0,03$) y un bajo porcentaje de tratamiento con tiotropio ($p = 0,034$).

Dada la discordancia de la información disponible, son necesarios estudios amplios que evalúen la presencia de EPOC y los tratamientos de base como posibles factores protectores para la infección por SARS-CoV-2, con una especial atención al tratamiento con tiotropio que parece ejercer, en nuestro estudio, un factor protector.

Asimismo, parece necesario evaluar los diferentes factores pronósticos que permitan confirmar si la presencia de EPOC se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad o bien si existen otros factores confusores que expliquen esta mayor mortalidad, como pueden ser la edad o el establecimiento de limitaciones terapéuticas relacionadas con la propia comorbilidad o los recursos asistenciales disponibles en el contexto de la pandemia.

Tabla 1 Tratamiento con corticoides inhalados y anticolinérgicos en pacientes con EPOC en series de pacientes con ingreso por SARS-CoV-2, agudización severa de la EPOC y pacientes en fase estable (atención primaria)

	Pacientes	CI	AC	LAMA	Tiotropio
Infección grave SARS-CoV-2					
Boixeda et al. (Hospital de Mataró)	25	16 (64)	17 (68)	11 (44)	3 (12)*
Agudización severa EPOC					
Casas-Mendez et al. ¹⁴	465	293 (63)	363 (77,5)	158 (33,9)	-
EPOC en fase estable					
Morros et al. ¹²	3.837	2.224 (57,9)	1.763 (45)	-	1.134 (29,5)*
De Oliveira et al. ¹⁵	180	167 (92,8)	-	-	57 (31,7)*

Los datos se muestran en valores absolutos (porcentaje).

AC: anticolinérgicos; CI: corticoides inhalados; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LAMA: anticolinérgicos de larga duración.

* p < 0,03.

Appendix A. Anexo. Integrantes del Grupo COCOHMAT (COhorte COvid del Hospital de MATaró)

ABS Cirera-Molins (Joaquim Oyon, Mariona Ferrer, Antonia Llinares, Astrid Arkesteijn, Amaia Erraiz, Tatiana Rejon, Evora Igual, Mireia Carmona, Axel Muñoz, Patricia Prado, Andrea Ventura), Servicio de Cardiología (Berta Ferreiro), Servicio de Endocrinología (Elena Guanyabens), Servicio de Farmacia (Laia Pérez, Azhara Sanchez, Javier Delgado, Marc Bitlloch), Servicio de Geriátrica (Nicolás Morón, Franz Sancho, Adrián Oller, Cristina Borrellas), Servicio de Hematología (Esther Plensa), Servicio de Medicina Interna (Raquel Arànega, Carlos Lopera, Laia Arbonés, Javier Fernández, Ainhoa Rex, Marta Parra, Aleix Serrallonga, María Fernanda Solano, María Larrousse, Montserrat Mauri, Concepció Falgà, Sandra Bacca, Paula Fernández, Laura Pacho, Miquel Martín), Servicio de Neumología (Alejandro Robles, Xavier Vilà, Laura Ovejero, Pilar Ortega), Servicio de Oncología (Susana Martínez, Irene Ortiz), Servicio de Pediatría (Anna Vidal, Pamela Calderón, Julio Baena, Ingrid Badia), Servicio de Rehabilitación (Adrián Ruiz).

Bibliografía

1. Zwaans WAR, Mallia P, van Winden MEC, Rhode GGU. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease- A systematic review. *J Clin Virol*. 2014;61:181-8.
2. Godoy P, Romero A, Soldevila N, Torner N, Jané M, Martínez A, et al. Influenza vaccine effectiveness in reducing severe outcomes over six influenza season, a case-case analysis, Spain, 2010/11 to 2105/16. *Euro Surveill*. 2018;23:1700732.
3. Malosh RE, Martin ET, Callear AP, Petrie JG, Luring AS, Lamerato L, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization in middle-aged and older adults. *J Clin Virol*. 2017;96:37-43.
4. Chen CY, Lee CH, Liu CY, Wang JH, Wang LM, Perng RP. Clinical features and outcomes of severe acute respiratory syndrome and predictive factors respiratory distress syndrome. *J Chin Med Assoc*. 2005;68:4-10.
5. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, Abedi GR, Turkistani A, Sadran M, et al. Risk factors for primary Middle East Respiratory syndrome coronavirus illness in humans Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:49-55.
6. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamcardio.2020.1855>.
7. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2431-40, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoA2006923>.
8. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Akdis CA, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75:1730-41.
9. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus RNA replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2020;58:155-68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2019.12.005>.
10. Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, Takahashi K, Kato Y, Morishima T. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia Report of three cases. *J Infect Chemother*. 2020;26:625-32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2020.04.007>.
11. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systemic review and clinical perspective. *Eur Respir J*. 2020;55:2001009, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01009-2020>.
12. Morros R, Vedia C, Giner-Soriano M, Casellas A, Armado E, Baena JM. Neumonías adquiridas en la comunidad en pacientes con enfermedad obstructiva crónica tratados con corticoides inhalados u otros broncodilatadores. *Estudio PNEUMOCORT. Aten Primaria*. 2019;51:333-40.
13. Bucher H, Duechs MJ, Tilp C, Jung B, Erb KJ. Tiotropium attenuates virus-induced pulmonary inflammation in cigarette smoke-exposed mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;357:606-18.
14. Casas-Mendez F, Abadías MJ, Yuguero O, Bardés I, Barbé F, de Batlle J. Treatment strategies after acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Impact on mortality. *PLoS ONE*. 2018;13:e0208847, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0208847>.
15. De Oliveira JCM, de Carvalho Aguiar I, de Oliveira Beloto ACN, Santos IR, Leitão Filho FS, Malosa Sampaio LM, et al. Clinical significance in COPD patients followed in a real practice. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8:43, <http://dx.doi.org/10.1186/2049-6958-8-43>.

R. Boixeda^{a,b,c,*}, L. Campins^d, J. Juanola^{b,e,f} y L. Force^{a,f},
en nombre del grupo COCOHMAT¹

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital de Mataró,
Consorci Sanitari del Maresme (CSDM), Mataró, Barcelona,
España

^b Grup d'Estudi al Maresme de la Pneumònia Adquirida en
la Comunitat i la MPOC (GEMP@C), Mataró, Barcelona,
España

^c Universitat de Barcelona, CIBERES Barcelona, Barcelona,
España

^d Servicio de Farmacia, Hospital de Mataró, CSDM, Mataró,
Barcelona, España

^e Servicio de Neumología, Hospital de Mataró, CSDM,
Mataró, Barcelona, España

^f Escola de Ciències de la Salut, Tecnocampus, Universitat
Pompeu Fabra, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: rboixeda@csgm.cat,
rboixeda@ub.edu (R. Boixeda).

¹ En el [anexo](#) se detallan el resto de integrantes del grupo
COCO HMAT (COhorte COvid del Hospital de MATaró).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.001>

0014-2565/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de
Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

COVID-19 en trabajadores sanitarios del Hospital comarcal de Olot (Girona)



COVID-19 in health workers from the Olot Regional Hospital (Girona)

Sr. Director:

España es el país del mundo con más profesionales sanitarios (PS) afectados por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Un informe de abril de 2020 del Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades destaca que el 20% de COVID-19 en España afecta a este colectivo, mientras que en Italia ese porcentaje se reduce al 10%, y en Estados Unidos y China al 3% y 3,8%, respectivamente¹. Hasta el 14 de mayo de 2020 se notificaron un total de 236.611 casos de COVID-19 a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, de los que 39.349 corresponden a PS².

Se realizó un estudio observacional y prospectivo sobre la afectación por COVID-19 en PS del Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa (HOCG), un hospital comarcal de Girona con 136 camas de hospitalización en 4 unidades; unidades 3 y 4 (U3/U4) con 64 camas para pacientes agudos, y unidades 1 y 2 (U1/U2) con 72 camas para atención crónica/sociosanitaria). La U3 se aisló y se destinó a la atención exclusiva de COVID-19.

En el estudio se incluyó a todos los PS del hospital y solo se excluyó a aquellos que no dieron su consentimiento. En un primer período (iniciado el 11 de marzo de 2020, cuando se diagnosticó el primer caso COVID-19 en el hospital) se atendió a todos los PS con síntomas en el Servicio de Salud Laboral para diagnosticar la COVID-19. En un segundo período (iniciado el 21 de abril de 2020, cuando se diagnostican los últimos COVID-19 en PS el test diagnóstico se aplicó al PS a PCR que no presentó síntomas o que fueron negativos en el primer período.

Para diagnosticar la COVID-19 se requirió la confirmación mediante PCR positiva para *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) en muestras de frotis nasofaríngeo. Para los test serológicos se utilizaron muestras de sangre capilar (detección rápida de anticuerpos contra SARS-CoV-2 mediante inmunocromatografía).

El Comité de Ética del Hospital Universitario Dr. Josep Trueta de Girona aprobó el estudio y se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes.

Del total de 493 PS, 198 (40,1%) consultaron a Salud Laboral, siendo 81 de ellos (16,4% de la plantilla) diagnosticados de COVID-19 ([tabla 1](#)). La mayoría eran mujeres (43 años de mediana de edad) de categorías profesionales en contacto directo con pacientes, sobre todo, enfermeras y auxiliares, preferentemente (el 52%) de las U1/U2 (atención crónica/sociosanitaria). La mayoría de PS consultaron por síntomas respiratorios pero también presentaron otros síntomas (los más frecuentes: cefalea y alteraciones en el gusto o el olfato). Tres PS requirieron ingreso hospitalario por neumonía, uno de ellos en la UCI requiriendo intubación y ventilación mecánica. La evolución fue favorable en todos los casos. La mayoría negativizó la PCR a los 14 días, pero en casi un tercio la negativización se prolongó a 21, 28 y hasta 35 días.

En el segundo período se incluyeron 412 PS: 117 que durante el primer período tuvieron síntomas pero con PCR negativa, y 295 que no tuvieron síntomas. Sesenta y siete no pudieron/quisieron participar en el estudio y los 345 restantes se sometieron a determinación de PCR y test serológicos. El 100% de las PCR fueron negativas y en 28 casos (8,1%) las serologías fueron positivas (6 casos IgM, 11 casos IgG y 11 casos con ambas serologías positivas).

La mayoría de los PS afectados de COVID-19 fueron mujeres de 43 años de mediana de edad, siendo esta una característica similar a las pocas series de COVID-19 en PS reportadas en otros países como Estados Unidos^{3,4}, China⁵ y Holanda⁶. De forma similar a estas series, la mayoría presentó síntomas respiratorios, no siendo despreciable la proporción de casos que también manifestaron otros síntomas como cefalea o alteraciones digestivas^{4,6}. Un 53% de casos refirieron alteraciones en el gusto o el olfato, siendo este porcentaje muy superior al de otras series de PS con COVID-19 (7-16%)^{4,6} y similar al de un estudio de prevalencia de estos síntomas en casos leves de COVID-19⁷.

La mayoría de casos fue leve con solo un ingreso en UCI. No obstante, se ha comunicado mortalidad por COVID-19 en PS, hasta la fecha: 49 casos en España², 27 casos en Estados Unidos⁴ y 23 casos en China⁸.