



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



## Editorial

## Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección por SARS-CoV-2. ¿Qué sabemos hasta ahora?



### Chronic Obstructive Pulmonary Disease and SARS-CoV-2 Infection. What Do We Know so Far?

La Organización Mundial de la Salud ha declarado la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) una pandemia<sup>1</sup>. Dicha enfermedad se puede manifestar desde una forma asintomática hasta incluso provocar un síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto<sup>2-4</sup>. Si bien el virus puede infectar a personas de cualquier edad, la mayoría de los casos graves se han descrito en mayores de 55 años y se han asociado a comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o la enfermedad cardiovascular<sup>5</sup>.

Hasta la fecha, la relación entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la COVID-19 no está clara. La EPOC se asocia a un mayor riesgo de desarrollar una forma grave de la enfermedad<sup>6,7</sup>, pero su prevalencia entre los sujetos infectados es menor que la de otras enfermedades como son la hipertensión arterial o la diabetes mellitus<sup>2-5,7</sup>. Un reciente metaanálisis realizado por Zhao et al.<sup>6</sup> determinó que en los pacientes con EPOC el riesgo de desarrollar una forma grave de COVID-19 (definida como necesidad de ingreso en cuidados intensivos/ventilación mecánica o fallecimiento) se multiplicaba por 4. No obstante, a pesar de una mayor tendencia a una evolución clínica desfavorable, la verdad es que la prevalencia de esta enfermedad en el ámbito hospitalario es ciertamente baja. En un estudio publicado por Guan et al.<sup>5</sup>, donde fueron evaluadas las características de 1.590 casos hospitalarios confirmados, la prevalencia de EPOC era inferior al 2%. En línea con estos resultados, Grasselli et al.<sup>7</sup> describieron una prevalencia inferior al 5% en pacientes con COVID-19 ingresados en una unidad de cuidados intensivos, cifra llamativamente baja, siendo las principales comorbilidades implicadas la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular, la dislipidemia y la diabetes mellitus. Este hecho podría explicarse por las variaciones en la prevalencia relativa de dichas enfermedades en la población general<sup>8,9</sup>, por un posible infradiagnóstico de la EPOC<sup>10</sup> o por un cumplimiento más estricto de las normas de aislamiento social por parte de los pacientes con EPOC. No obstante, no podemos descartar que las terapias inhaladas empleadas en estos enfermos pudieran producir cierto efecto «protector» que limitaría el daño pulmonar en la infección por SARS-CoV-2.

El SARS-CoV-2 utiliza el receptor de enzima convertidora de angiotensina-II (ACE2) como receptor de entrada celular, cuyos

niveles están incrementados en las vías respiratorias bajas de fumadores y de pacientes con EPOC<sup>11</sup>. El efecto de los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona sobre el receptor de ACE2 y su relación con la gravedad de la COVID-19 están en discusión y se han postulado tanto un efecto agravante como otro protector sobre la enfermedad<sup>12</sup>. Sin embargo, todavía no hay información acerca del posible efecto de los fármacos empleados como tratamiento de la EPOC sobre la infección por SARS-CoV-2. Previa a esta pandemia, amplia evidencia científica ha mostrado que el uso de anticolinérgicos, así como de corticoides inhalados, reduce el desarrollo de exacerbaciones en los pacientes con EPOC<sup>13-15</sup>, pero la información de la que disponemos acerca de su efecto sobre la familia Coronaviridae es escasa. Con respecto a los anticolinérgicos, un estudio realizado en modelo animal determinó como la atropina reduce la expresión de los genes de la ACE<sup>16</sup>. Análisis en roedores expuestos a humo de tabaco han demostrado que tiotropio disminuye la inflamación pulmonar producida por el virus *Influenza*<sup>17</sup>. De igual forma, la combinación de glicopirronio, formoterol y budesonida parece inhibir la replicación del coronavirus HCoV-229E y es capaz de modular la inflamación inducida por la infección<sup>18</sup>. Por otra parte, hay evidencia muy preliminar de que un corticoide (ciclesonida) podría suprimir la replicación viral del SARS-CoV-2 in vitro con una eficacia similar a lopinavir<sup>19</sup>. Con base en estas observaciones, los autores proponen a la ciclesonida como un potencial candidato para el tratamiento del virus. Finalmente, más allá de la terapia broncodilatadora y los corticoides inhalados, la abstención tabáquica podría ser un aspecto relevante en estos pacientes infectados por SARS-CoV-2. Aunque existen discrepancias entre los resultados obtenidos en diversos metaanálisis<sup>6,20</sup>, parece que existe una tendencia a que el tabaquismo activo propicia una forma más grave de la enfermedad<sup>6,21</sup>, por lo que es razonable esperar que su abandono tenga efectos beneficiosos.

Ante la escasa evidencia disponible, no se puede determinar a fecha de hoy si el uso de las terapias inhaladas empleadas en la EPOC o la abstención tabáquica tienen un efecto «protector» frente a la infección por SARS-CoV-2. Son necesarios estudios clínicos bien diseñados que confirmen o refuten esta hipótesis.

## Financiación

No hay conflicto financiero de interés relacionado con este trabajo. Todos los autores han participado en la concepción de este manuscrito.

## Bibliografía

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak [consultado 16 Abr 2020]. Disponible en: [www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen](http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen).
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan China, of novel coronavirus -Infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199-207. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu, 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55:2000547. pii2000547.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25889>.
- 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.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380:37-43. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2).
- Wang HH, Wang JJ, Wong SY, Wong MC, Li FJ, Wang PX, et al. Epidemiology of multimorbidity in China and implications for the health care system: Cross-sectional survey among 162,464 community household residents in southern China. *BMC Med*. 2014;12:188. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-014-0188-0>.
- Diab N, Gershon AS, Sin DD, Tan WC, Bourbeau J, Boulet LP, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1130-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201804-0621CI>.
- Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE-2 Expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55:2000688.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653-9.
- Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD009285. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009285.pub3>.
- Lai CC, Chen CH, Lin CYH, Wang CY, Wang YH. The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1539-48. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S200846>.
- Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD006826. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006826.pub2>.
- Li XF, Huang QY, Yang WZ, Wang HJ, Li CW. Alterations in ACE and ABCG2 expression levels in the testes of rats subjected to atropine-induced toxicity. *Mol Med Rep*. 2016;14:5211-6. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2016.5857>.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.116.232009>.
- 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;piiS2212-5345:30005-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2019.12.005>.
- 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*. 2020.03.11.987016. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>.
- Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med*. 2020;piiS0953-6205:30110-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>.
- Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020;18:20. <http://dx.doi.org/10.18332/tid/119324.eCollection2020>.

Juan Marco Figueira Gonçalves<sup>a,\*</sup>, Rafael Golpe<sup>b</sup>  
e Ignacio García-Talavera<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología y Cirugía Torácica, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC), Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Lucas Augusti, Lugo, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [juanmarcofigueira@gmail.com](mailto:juanmarcofigueira@gmail.com)  
(J.M. Figueira Gonçalves).