



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.

19 presentes en el hospital: una primera fase de preparación, una segunda fase urgente y una tercera fase «extrema» (tabla 1). En estas pautas, se prioriza a los pacientes, en primer lugar, con urgencia vital (pacientes perforados secundarios al cáncer, cáncer asociando infecciones o complicaciones quirúrgicas), con diagnóstico histológico de cáncer, con mayor extensión de enfermedad o pacientes con enfermedad sintomática o incluidos en ensayos clínicos. Además, se planteaba considerar la alternativa no quirúrgica para dar salida alternativa de tratamiento.

Esta situación lleva a darle un tratamiento «alternativo» o fuera de lo común a los pacientes con CB, dejando en el aire la supervivencia total y libre de enfermedad.

Por otro lado, la Sociedad de Cirugía Oncológica² también emitió un mensaje de su presidente, en el cual se enumeraban ciertas pautas a considerar para el tratamiento de estos pacientes. En dicho mensaje, se enumeraba, al igual que la referencia anterior, la necesidad de realizar un «triaje» de los pacientes debido a una serie de consideraciones como son: potencial menor disponibilidad de personal cualificado, la escasez de recursos y de camas, todo ello siendo desviado a la atención de los pacientes con COVID-19. Una revisión retrospectiva muy reciente³ de pacientes afectados de cáncer y COVID-19 reportó que, de los 28 pacientes, la mayoría (25%) presentaba de CB. Los síntomas que presentaron fueron fiebre (23, 82,1%), tos seca (22, 81%) y disnea (14, 50,0%), junto con linfopenia (23, 82,1%), elevación de la proteína C reactiva (PCR) (23, 82,1%), anemia (21, 75,0%) e hipoproteïnemia (25, 89,3%). Como puede observarse, varios de estos síntomas impiden la realización de cirugía en pacientes en lista de espera. Los autores concluyeron que los pacientes con cáncer muestran condiciones de deterioro y mala evolución, recomendando que los pacientes con CB que reciben tratamientos antitumorales deberían someterse a una detección vigorosa de la infección por COVID-19^{4,5} (anamnesis clínico-epidemiológica, PCR, serología) y se debe evitar tratamientos que causen inmunosupresión, pudiendo considerarse la cirugía como una de estas alternativas terapéuticas.

¿Qué pasará con nuestros pacientes que llevan al menos uno, 2 o 3 meses en lista de espera? ¿Se les dará salida a su problema oncológico en el estadio en el cual fueron ubicados? O debido al retraso en la atención médica, ¿habrá necesidad de una actualización de las pruebas complementarias? ¿Habrá necesidad de reestadificación de dichos pacientes?

Dada las características de la sanidad pública en nuestro país, es posible que en muchos de los hospitales consideren estos aspectos de manera orientativa. Nosotros planteamos que, por una parte, las pautas clínicas publicadas nos dan una orientación al «qué hacer» con nuestras listas de espera. Sin embargo, cada centro tiene su particularidad y estas guías ofrecen solo una mera aproximación teórica al «qué hacer» o «cómo hacerlo de la mejor manera posible». Debemos enfatizar en establecer unas pautas que nos permitan dar salida a todos los pacientes que se encuentran en esta situación y no solo pacientes con CB, sino además con otras neoplasias torácicas que requieran de tratamiento quirúrgico o multimodal. Dichas pautas permitirían organizar y tratar en plazos razonables, menores a 3 meses, a los pacientes actualmente en lista de espera.

Hay detalles a tener cuenta, como la voluntad del paciente a someterse a una cirugía en el momento actual, su contexto familiar o incluso la posibilidad que algunos pacientes estén presentando la COVID-19 o la hayan padecido recientemente, situación por la que debemos determinar cuál será el momento oportuno para retomar la opción de cirugía. Por otro lado, es posible que sea necesaria la realización de cribado de infección por coronavirus en pacientes en la lista de espera. ¿Qué debemos hacer? Se requiere urgentemente una organización, priorización y guías de tratamiento para el futuro del manejo de estos pacientes. Priorizar, no solo con el conocimiento, sin con la razón.

Bibliografía

1. COVID-19 Guidelines for Triage of Thoracic Patients. American College of Surgeons; 2020. Disponible en: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/thoracic-cancer>
2. Cancer Surgeries in the Time of COVID-19: A Message from the SSO President and President-Elect. Society of Surgical Oncology; 2020. Disponible en: <https://www.surgonc.org/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-Letter-to-Members.pdf>
3. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>.
4. Lung Cancer Group, Respiratory Medicine Branch of Chinese Medical Association, Chinese Respiratory Tumor Collaboration Group. Respiratory infectious diseases-guidelines for the diagnosis and treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer during the epidemic of new coronavirus pneumonia (trial) [J]. *Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2020, 43 (2020-03-03). <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20200221-00138>. [Pre-published online]. Disponible en: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183340.htm>
5. [Clinical management of lung cancer patients during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19)]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2020;23(3):136-141. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.03.02. Epub 2020 Feb 20.

Jesus Isea de la Viña^{a,e,*}, Julio Mayol^{b,e}, Ana Laura Ortega^{c,e} y Bernardino Alcázar Navarrete^d

^a Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Departamento de Cirugía, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^c UGC de Oncología Médica, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^d Neumología, Hospital de Alta Resolución de Loja, Loja, Granada, España

^e CIBER Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesusisea@gmail.com (J. Isea de la Viña),

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.004>

0300-2896/ © 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Asma y EPOC en pacientes hospitalizados por COVID-19



Asthma and COPD in Hospitalized COVID-19 Patients

Estimado Director:

Diversos estudios han analizado la presencia de comorbilidades y factores de riesgo en pacientes con COVID-19. Es interesante

señalar que la frecuencia de enfermedades respiratorias crónicas varía ampliamente en los distintos países. En las series de hospitales de China y de Italia los casos de pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estaban muy por debajo de lo esperado para la prevalencia de estos procesos¹⁻⁴. Por el contrario, en el área de Nueva York o en el Reino Unido su frecuencia es muy superior^{5,6}.

Tabla 1
Pacientes con diagnóstico de asma y EPOC

Diagnóstico	Edad	Sexo	Tratamiento
Asma (n = 4)	66 (55-85)	3 M/1 F	LABA-CI, n = 2 CI, n = 1 SABA, n = 1
EPOC (n = 12)	74 (68-88)	10 M/2 F	LABA-LAMA-CI, n = 4 LABA-LAMA, n = 6 LABA-CI, n = 2

CI: corticoides inhalados; F: femenino; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LABA: broncodilatador beta-adrenérgico de acción prolongada; LAMA: antagonista muscarínico de acción prolongada; M: masculino; SABA: broncodilatador beta-adrenérgico de acción corta; SAMA: antagonista muscarínico de acción corta. Edad en mediana y rango (mínima, máxima).

En una serie de 140 pacientes hospitalizados en Wuhan infectados por SARS-CoV-2 no describieron ningún caso de asma y solo el 1,4% de los pacientes tenía EPOC¹. En otra serie multicéntrica del mismo país que incluía a 476 pacientes con COVID-19, el 4,6% padecía EPOC, pero el asma no se mencionaba entre las comorbilidades². En una revisión sistemática de prevalencia de comorbilidades en pacientes con COVID-19 también en China, Yang et al.³ obtuvieron que las enfermedades respiratorias estaban presentes solo en el 1,5% de los pacientes. En Italia se presentan resultados similares; en una serie de 1.591 pacientes con COVID-19 atendidos en unidades de críticos, había un 4% de EPOC y la cifra de asma era tan baja que no se menciona de forma individualizada⁴. Sin embargo, en EE. UU. y en Reino Unido los datos son completamente opuestos. En una serie de 5.700 pacientes hospitalizados en el área de Nueva York, se describe un 9% de pacientes con asma y un 5,4% con EPOC⁵. En Reino Unido los resultados son incluso superiores, se describe un 19% de pacientes con enfermedades respiratorias excepto asma y un 14% de los pacientes con asma⁶ (que tiene una prevalencia en ese país del 6,5%⁷), lo que convertiría a estas comorbilidades en factores de riesgo muy significativo.

Los hallazgos discrepantes en la prevalencia de enfermedades respiratorias crónicas en pacientes con COVID-19 en los distintos países, y la posibilidad de que estas enfermedades o su tratamiento puedan modificar el riesgo de infección por SARS-CoV-2 han motivado el análisis de esta situación en nuestro medio. Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de los casos ingresados en nuestro hospital con diagnóstico de COVID-19 para establecer la frecuencia de asma y EPOC. El estudio contaba con la aprobación del comité ético local.

Se revisaron las historias clínicas electrónicas de 168 pacientes adultos (mayores de 14 años) consecutivos ingresados por COVID-19. Se estableció el diagnóstico de asma o EPOC cuando este había sido registrado por un médico en la historia clínica, con independencia de las técnicas diagnósticas empleadas. También se recogió la prescripción activa de fármacos inhalados. La edad fue (mediana, rango intercuartílico) de 66 años (54-77) y eran mujeres 66 de los pacientes (39%). Cuatro pacientes (3 varones) estaban diagnosticados de asma (2,4% de los ingresados). Doce pacientes (10 varones) tenían el diagnóstico de EPOC (7,1% de los ingresados). En la tabla 1 se detallan sus características.

En nuestra serie hemos obtenido una prevalencia de asma y EPOC similar a la de la población general en nuestro medio (en torno al 2-3% de asma en España⁸ y al 10% de EPOC en mayores de 40 años, aunque estos con frecuencia infradiagnosticados⁹). Nuestros datos son algo superiores a la prevalencia descrita en China e Italia, pero muy inferior a la referida en EE. UU. y Reino Unido^{5,6}.

Por la experiencia con otras viriasis respiratorias podría esperarse una mayor proporción de pacientes hospitalizados con asma y EPOC. Así, se ha constatado que los pacientes con enfermeda-

des respiratorias crónicas tienen un riesgo muy elevado de requerir ingreso hospitalario por procesos víricos de transmisión respiratoria, como la gripe estacional^{10,11}. Además, podría sospecharse que la EPOC tiene mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 debido a que este virus utiliza como vía de entrada el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II (ACE-2) y la expresión de esta enzima está incrementada en pacientes con EPOC¹². Sin embargo, en nuestra serie solo 4 pacientes tenían asma, casi todos varones, ninguno menor de 55 años, lo que no es reflejo de la población general con esta enfermedad. Estas características junto a lo descrito en otras series, podrían hacer sospechar que puede existir un menor riesgo de infección por SARS-CoV-2 y, por lo tanto, de desarrollo de COVID-19, por lo menos en algunos tipos de pacientes con asma en nuestro medio. Se ha sugerido que la baja frecuencia de enfermedad respiratoria crónica (sobre todo asma) en las series de China y de Italia se podría explicar por 3 situaciones: la falta de su reconocimiento (que parece improbable), un efecto protector por respuesta inmunitaria y finalmente un posible efecto del tratamiento de estas enfermedades¹³. No puede descartarse que los pacientes con enfermedades respiratorias hayan extremado las medidas de precaución (en algunos países, pero no en otros en vista de las diferencias descritas) para evitar la exposición al virus, y por lo tanto tienen menor riesgo de contagio.

La posibilidad de que el tratamiento inhalado influya en el riesgo de infección por SARS-CoV-2 no se basa solo en datos de prevalencia en ingresados con COVID-19. En modelos *in vitro*, los corticoides inhalados (solos o en combinación con broncodilatadores) han sido capaces de suprimir la replicación de coronavirus y la producción de citocinas¹⁴. Por tanto, quizá podría plantearse también la posibilidad de evaluar un potencial papel protector frente al SARS-CoV-2 del uso de estos fármacos.

Concluimos que en nuestro medio los pacientes con asma o EPOC no parecen expuestos a mayor riesgo de ingreso por COVID-19. Nuestros datos muestran que su prevalencia en ingresados por este proceso es similar a la que se estima en la población general, y marcadamente inferior a la esperada por la experiencia en otras enfermedades víricas respiratorias.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Bibliografía

- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/all.14238>.
- Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with different severity: A multi-center study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC>.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;30136-3:31201-9712. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick H, Pius R, Norman L, et al. Features of 16,749 hospitalized UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol. *MedRxiv*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>.
- Bloom CI, Saglani S, Feary J, Jarvis D, Quint JK. Changing prevalence of current asthma and inhaled corticosteroid treatment in the UK: Population-based cohort 2006-2016. *Eur Respir J*. 2019;53:1802130. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02130-2018>.

8. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozgueren N, Martínez-Moratalla J, et al. Cambios en la prevalencia de asma en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). Arch Bronconeumol. 2007;43:425–30.
9. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran-Tauleria E, Muñoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: A repeated cross-sectional survey 1997–2007. Eur Respir J. 2010;36:758–65. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00138409>.
10. Jha A, Dunning J, Tunstall T, Thwaites RS, Hoang LT, Kon OM, et al. Patterns of systemic and local inflammation in patients with asthma hospitalised with influenza. Eur Respir J. 2019;54:1900949. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00949-2019>.
11. Walker TA, Waite B, Thompson MG, McArthur C, Wong C, Baker MG, et al. Risk of Severe Influenza Among Adults With Chronic Medical Conditions. J Infect Dis. 2020;221:183–90. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz570>.
12. 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. 2020:2000688. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00688-2020>.
13. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? Lancet Respir Med. 2020;S2213–2600:30167–73. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30167-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30167-3).
14. 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 Invest. 2020;S2212–5345:30005–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2019.12.005>.

Eduardo García-Pachón^{a,b,*}, Lucía Zamora-Molina^a,
María J. Soler-Sempere^a, Carlos Baeza-Martínez^a,
Justo Grau-Delgado^a, Isabel Padilla-Navas^a y Félix Gutiérrez^{b,c}

^a Sección de Neumología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

^b Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eduardo.garciap@umh.es (E. García-Pachón).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.007>

0300-2896/ © 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hydroxychloroquine as Prophylaxis for Coronavirus SARS-CoV-2 Infection: Review of the Ongoing Clinical Trials



Hidroxiclороquina como profilaxis para la infección por coronavirus SARS-CoV-2: revisión de los ensayos clínicos en curso

Dear Editor:

At the time of writing this document the entire planet is facing the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus. Contrary to the initial thoughts that most infected patients had symptoms, according to data from China collected in April 2020, at the time of the diagnosis, up to 80% of those confirmed to have the disease are asymptomatic, becoming an important source of contagion.^{1–3} Pan et al. reported that health workers in Wuhan (China) had a significantly higher risk of becoming infected (daily confirmed case rate in local health care workers was 130.5 per million while in the general population it was 41.5 per million).⁴

In this light, the scientific community is discussing the use of chemoprophylaxis in people at higher risk of infection using several alternatives including antimalarials (chloroquine or hydroxychloroquine) and antiretrovirals (lopinavir-ritonavir).^{5–10} There is an increased interest in use of chloroquine and hydroxychloroquine, two medications that have experimentally shown to have antiviral capabilities and prophylactic potential.^{11,12} Lee et al. recently reported good results in an observational study in South Korea after a large COVID-19 exposure event in a hospital. At the end of quarantine, after receiving post-exposure prophylaxis with hydroxychloroquine (400 mg daily for 14 days) all follow-up PCR tests were negative in 211 individuals exposed to the index case.¹³ Certain countries have already adopted chemoprophylaxis schemes; on March 22nd, 2020, the Indian Council of Medical Research's National Task Force for COVID-19 issued a national recommendation to use hydroxychloroquine for prophylaxis against SARS-CoV-2 infection (400 mg twice a day on day 1, followed by 400 mg once weekly for 7 weeks).¹⁴

We conducted a search (updated to April 15th, 2020) on the website <https://clinicaltrials.gov/>. Using the keywords COVID-19 and hydroxychloroquine we found a total of 90 projects registered.

Twenty-five of those projects included the use of prophylaxis in non-infected population (Table 1)

Institutions from 13 countries are leading those projects, 13 of them from the United States, 2 from Mexico, 2 from Spain and 2 from France. Turkey, Colombia, Austria, South Korea, Singapore, United Kingdom, Thailand, Australia and Canada, have institutions leading one project (there are more institutions than projects, because some have shared leadership).

There is a significant variability in the number of participants among the studies. The estimated number of participants to be enrolled ranges between 45 and 55,000 with an average of $5588 \pm 13,139.2$, and a median of 1212 participants. Only 3 (12%) studies plan to enroll more than 4000 participants; those 3 studies will include 70,000 participants which corresponds to 50.1% of the total potential recruitment of the 25 protocols (NCT04334148, NCT04303507 and NCT04333732).

There is a significant variability among protocols regarding hydroxychloroquine maintenance dose, which will be between 200 and 600 mg. The frequency is also highly variable: seventeen protocols will use daily prophylaxis for a period from 4 days to 12 weeks and 9 protocols plan to evaluate weekly use for a period of 3 to 24 weeks. Thirteen (52% of 25) protocols will use an initial loading dose ranging between 400–1400 mg taken on the first day. In three other protocols, 2–4 days of loading doses of 400 mg/day will be indicated.

19 clinical trials will evaluate pre-exposure prophylaxis and 6 post-exposure prophylaxis. In 9 of the pre-exposure prophylaxis studies and 4 of the post-exposure prophylaxis studies, a loading dose of 800 mg of hydroxychloroquine will be started on the first day. In an additional multicenter pre-exposure prophylaxis study, which plans to recruit 15,000 participants (NCT04334148), they will use a higher loading dose on the first day: 1200 mg of hydroxychloroquine.

We evaluated the exclusion criteria among protocols by grouping into several possible categories. Most common criteria used by protocols to exclude patients comprised allergies to 4-aminoquinolines (hydroxychloroquine, chloroquine) in 20 studies (80%); retinopathy in 19 (76%); history of a prolonged QT syndrome, use of medications that prolong the QT/QTc interval or risk factors for torsades de pointe in 17 (68%); nephropathy in 16 (64%); pregnancy or breastfeeding in 14 (56%); concomitant use of other