



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

Retos clínicos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que han sufrido una infección por SARS-CoV-2



Clinical challenges in chronic obstructive pulmonary disease in patients who suffered SARS-CoV-2 infection

Juan Marco Figueira Gonçalves^{a,*} y Rafael Golpe^b

^a Servicio de Neumología y Cirugía Torácica, Hospital Universitario de Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) una pandemia. Si bien la evidencia hasta la fecha sugiere que la mayoría de los casos se manifiesta de forma leve, hasta el 16% de los casos puede requerir ingreso hospitalario¹. A día de hoy la relación entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y COVID-19 no está clara. Aunque diversos estudios muestran que las principales comorbilidades relacionadas con el desarrollo de una forma grave de la enfermedad son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o la enfermedad cardiovascular², sabemos que la EPOC se asocia a un mayor riesgo de requerimiento de ingreso en una unidad de cuidados intensivos, así como de fallecimiento³.

Muchas de las enfermedades crónicas más habituales se presentan con mayor frecuencia en pacientes con EPOC en comparación con la población general. Hasta el 60-90% de los pacientes con EPOC presentan alguna comorbilidad, aspecto que contribuirá a la gravedad de los síntomas y ensombrecerá la supervivencia del enfermo. Complicaciones descritas de la infección por SARS-CoV-2 como son la neumonía extensa/daño pulmonar agudo o el síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto, la aparición de miocarditis/arritmias cardíacas o el desarrollo de episodios tromboembólicos son eventos que podrán agravar la situación basal del enfermo con EPOC que sobreviva al proceso, debiendo tener en cuenta su existencia a la hora de planear su seguimiento ambulatorio.

Desafortunadamente no disponemos de información acerca de cómo la infección por SARS-CoV-2 impactará a medio-largo plazo en nuestros enfermos, y por ahora debemos realizar suposiciones basándonos en el conocimiento generado sobre otros coronavirus como son el SARS-CoV-1 o el MERS-CoV.

Las infecciones víricas provocan una intensa respuesta inflamatoria sistémica causando un desequilibrio entre los mecanismos homeostáticos procoagulantes y anticoagulantes⁴, por lo que un aspecto a analizar es la enfermedad tromboembólica. Sobre la base

de la escasa evidencia que disponemos actualmente, existe la posibilidad de que la infección por SARS-CoV-2 incremente el riesgo de padecer un evento tromboembólico venoso⁵. Parecen estar involucrados múltiples mecanismos patogénicos incluidos la disfunción endotelial, la elevación del factor von Willebrand, la activación del receptor tipo Toll o de la vía del factor tisular⁴. Sin embargo, aparte de la infección debemos ser conscientes que de otros factores como son el aislamiento estricto y prolongado y, posteriormente, la inmovilización podrían propiciarlo.

A pesar de lo descrito, existe una falta de evidencia acerca la incidencia de embolismo pulmonar en pacientes con SARS-CoV-2^{6,7}. Un estudio publicado por Cui et al.⁷ determinó que la incidencia de tromboembolismo pulmonar en 81 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos por una infección grave por SARS-CoV-2 era del 25%. En el caso del SARS-CoV-1, estudios *post mortem* en pacientes infectados objetivaron trombos en el lecho vascular pulmonar⁸. En un estudio realizado en Singapur en el que se incluyeron autopsias de 8 casos confirmados de SARS-CoV-1, se describió la existencia de trombos pulmonares en 4 pacientes, trombosis venosa profunda en 3 e infartos multiorgánicos generalizados debido a trombos en dos de los enfermos⁸. Si bien las principales sociedades científicas han formulado posicionamientos y consensos relacionados con el diagnóstico de COVID-19 y el papel de las pruebas como la TC en este procedimiento, no se han realizado propuestas específicas sobre la indicación del angio-TC para diagnosticar un evento tromboembólico pulmonar. Pese a la falta de evidencia suficiente por el momento, los resultados comunicados hasta la fecha y los mecanismos patogénicos plausiblemente implicados, hacen recomendable considerar este aspecto en aquellos enfermos con EPOC que tras el alta hospitalaria presenten a medio-largo plazo un incremento de la disnea no justificada por parámetros espirométricos.

Por otro lado, hemos de valorar el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. La alteración de biomarcadores sugestivos de daño cardíaco es una característica destacada en la infección por SARS-CoV-2 y se asocia con un peor pronóstico⁹. Los mecanismos subyacentes no están bien establecidos, pero es probable que

* Autor para correspondencia.

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

implique la presencia de estrés miocárdico en relación con la hipoxemia, o bien que esté en relación con un efecto directo de la infección viral, con una respuesta inflamatoria sistémica o que se deba a una combinación de los 3 factores. Análisis *post mortem* de PCR en tiempo real del tejido cardíaco durante la epidemia de SARS-CoV-1 detectaron la presencia de genoma viral en el 35% de los fallecidos¹⁰. Es de destacar que estos corazones tenían una disminución de la expresión de receptores de angiotensina 2 (aspecto que podría destacar la relación de dicho receptor en la mediación de la infección) y una mayor hipertrofia¹⁰. Los pericitos miocárdicos, que desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la función endotelial, expresan abundantemente receptores de angiotensina-2¹¹. La disfunción de dichos pericitos y de las células endoteliales, ya sea debido a infección directa o inflamación global, puede conducir a la interrupción de la microcirculación coronaria con consecuencias isquémicas posteriores, pero su posible relación con la infección por SARS-CoV-2 es una pura conjetura por ahora. Desconocemos si los enfermos que padecen un cuadro de miocarditis relacionada con SARS-CoV-2 desarrollarán algún tipo de insuficiencia cardíaca a medio-largo plazo.

Otras facetas del compromiso cardíaco a tener en cuenta en la infección por SARS-CoV-2 son las arritmias cardíacas. Dichos eventos pueden surgir como consecuencia de la hipoxemia grave, por trastornos iónicos, a causa de la inflamación sistémica, en relación al uso de fármacos para combatir el coronavirus o por un daño directo del SARS-CoV-2 sobre el miocardio¹².

Además, los pacientes con SARS-CoV-2 pueden desarrollar síndromes coronarios agudos e infarto agudo de miocardio, pero la incidencia de tales eventos no está clara. *A priori*, el riesgo de evento coronario en estos pacientes puede aumentar debido a una mayor predisposición trombótica, como lo demuestran los niveles significativamente elevados de dímero D en estos enfermos¹³. Subyacentes a este riesgo se conocen factores predisponentes relacionados con la inflamación que tendrán un papel relevante en este proceso como son la activación endotelial y de células musculares lisas, la activación de macrófagos y la expresión del factor tisular, además de la activación plaquetaria.

Las complicaciones cardiovasculares son posibles incluso después de la recuperación de la infección. En Italia se ha descrito el desarrollo de una miocarditis fulminante en una paciente convaliente una semana después de haberse resuelto los síntomas respiratorios¹⁴. Esto sugiere que la inflamación subyacente puede persistir y evolucionar «de forma sigilosa», manifestándose sus complicaciones de forma tardía. En la epidemia de SARS-CoV-1 algunos de los supervivientes desarrollaron tras la infección viral necrosis avascular, fibrosis pulmonar y dislipidemia^{15,16}, lo cual podrá tener un impacto relevante en aquellos enfermos que ya presentaban alguna afección respiratoria o cardiovascular de base.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, debemos evaluar cuidadosamente, caso por caso, el agravamiento o la aparición *de novo* de comorbilidad cardiovascular al planear el seguimiento ambulatorio de los enfermos con EPOC que hayan sufrido una infección por SARS-CoV-2, ya que los pacientes con EPOC y enfermedad cardíaca concomitante sufren un mayor grado de disnea e intolerancia al ejercicio y un incremento del riesgo de hospitalización.

Finalmente hemos de revisar el daño pulmonar agudo (neumonía grave/distrés respiratorio agudo del adulto) y el deterioro de la función pulmonar. De forma similar a lo descrito en el MERS-CoV y en el SARS-CoV-1, los hallazgos radiológicos más frecuentes son las opacidades en vidrio deslustrado con o sin consolidación y de predominio en bases con localización posterior y periférica. Aunque hay disponible considerable información sobre las manifestaciones radiológicas agudas de la enfermedad, no tenemos todavía información sobre su evolución a largo plazo, ni sobre su posible impacto sobre la función pulmonar. Por ello, por el momento solo podemos conjeturar si los cambios futuros serán similares a los descritos en

otras infecciones víricas. Chen et al.¹⁷ realizaron un seguimiento de 56 pacientes por Influenza H7N9 con intención de analizar la evolución funcional y radiológica en TC en los 2 años posteriores a la infección. A pesar de la persistencia de cambios intersticiales y fibrosis en las pruebas de imagen, los parámetros funcionales de ventilación y difusión presentaban una tendencia a mejorar al cabo de 6 meses. No obstante, a los 2 años, en el 77% de los casos persistía una alteración leve-moderada de la difusión de monóxido de carbono (DLCO). Ong et al.¹⁸ evaluaron la función pulmonar de 94 pacientes un año después de haber padecido una infección respiratoria por SARS-CoV-1. En este estudio, en el 18% de los casos existía una reducción leve-moderada en los valores de la DLCO, y en el 63% de los pacientes no se evidenciaron alteraciones en los parámetros espirométricos. Zhang et al.¹⁹ siguieron durante 15 años la evolución funcional respiratoria y radiológica de pacientes que presentaron una infección por SARS-CoV-1. Describieron cómo en el primer año de seguimiento hubo una mejoría radiológica que se estabilizó en los años posteriores. Desde el punto de vista funcional, los pacientes sin cambios intersticiales en la TC mostraban una mejoría más marcada de los parámetros espirométricos en comparación con aquellos con afectación intersticial. Si la infección por SARS-CoV-2 se comporta de modo parecido a lo descrito por estos autores, es de esperar una mejoría radiológica y funcional en los meses siguientes a la infección, pero ignoramos si persistirá un cierto grado de deterioro irreversible, en especial en pacientes con EPOC, o si se producirán cambios en la pendiente de declinación funcional. Tampoco sabemos si el hipotético impacto funcional dependerá del predominio de un fenotipo de afectación de vía aérea o del parénquima pulmonar (enfisema).

Finalmente, hay evidencia de que los casos con infección más grave por SARS-CoV-2 pueden desarrollar bronquiectasias por tracción²⁰. El impacto potencial de este hecho en un paciente con EPOC es muy grande, ya que la presencia de bronquiectasias en estos sujetos incrementa el riesgo de infección bronquial crónica y la inflamación neutrofílica de la vía aérea y se asocia a una mayor declinación funcional, deterioro de la calidad de vida y aumento del riesgo de exacerbación y muerte.

En conclusión, la pandemia por SARS-CoV-2 va a implicar cambios en la atención de los sujetos con EPOC que sufran la infección. Existe suficiente base teórica para temer que una parte de estos enfermos sufrirán nuevas comorbilidades o el agravamiento de las previas (con especial repercusión en la esfera cardiovascular) y que la infección podría tener un impacto en la función pulmonar de alcance indeterminado. El efecto sobre los síntomas, exacerbaciones y el pronóstico vital de nuestros pacientes es todavía un área de incertidumbre, y en los próximos meses tendremos que incorporar la información que se genere al respecto a las previsibles modificaciones que se harán en los esquemas de seguimiento y tratamiento de la enfermedad.

Bibliografía

- 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>, pii: 2000547.
- 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>.
- Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci Landmark Ed*. 2018;23:1060–81.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844–7.
- Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: A random association? *Eur Heart J*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254>, pii: ehaa254.

7. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14830>.
8. Chong PY, Chui P, Ling AE, Franks TJ, Tai DYH, Leo YS, et al. Analysis of Deaths During the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Epidemic in Singapore: Challenges in Determining a SARS. *Diagnosis Arch Pathol Lab Med*. 2004;128:195–204.
9. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
10. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:618–25.
11. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1097–100.
12. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>.
13. 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.
14. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.
15. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep*. 2017;7:9110.
16. Antonio GE, Wong KT, Hui DS, Wu A, Lee N, Yuen EH, et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: Preliminary experience. *Radiology*. 2003;228:810–5.
17. Chen J, Wu J, Hao S, Yang M, Lu X, Chen X, et al. Long term outcomes in survivors of epidemic Influenza A (H7N9) virus infection. *Sci Rep*. 2017;7:17275.
18. Ong KC, Ng AW, Lee LS, Kaw G, Kwek SK, Leow MK, et al. 1-year pulmonary function and health status in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Chest*. 2005;128:1393–400.
19. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, et al. Long-term bone and lung consequences associated with SARS. *Bone Res*. 2020;8:8.
20. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214:1072–7.