

# Estudio de sobrevida a largo plazo en pacientes adultos con enfermedades respiratorias crónicas atendidos por infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2

FERNANDO SALDÍAS P.<sup>1</sup>, DENISSE CAMHI B.<sup>2</sup>, AMANDA GUZMÁN Z.<sup>2</sup>, ISABEL LEIVA R.<sup>1</sup>

## Study of long-term survival in adult patients with chronic respiratory diseases treated for acute respiratory infection by coronavirus SARS-CoV-2

*The acute respiratory disease associated to coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) has become a serious public health problem worldwide. Objectives: To examine the use of healthcare resources, risk of complications and death in adult patients with chronic respiratory diseases treated for COVID-19. Methods: Prospective descriptive clinical study conducted in adult patients treated for COVID-19 in the UC Christus Healthcare Network between April 1 and December 31, 2020. Results: 2,160 adult patients were evaluated, age:  $47 \pm 17$  years-old (range: 18-100), 51.3% male, 43.8% had comorbidities, especially hypertension (23.2%), diabetes (11.7%), and chronic respiratory diseases: asthma (5%), COPD (1.4%) and interstitial lung disease (ILD: 0.8%). Adult patients with chronic respiratory diseases were at higher risk for hospitalization and use of supplemental oxygen; however, the evolution of asthmatic patients and survival at twelve months was similar to that of adult patients without comorbidities treated for COVID-19, while in patients with COPD and ILD admission to the critical care unit and risk of death were higher. In the multivariate analysis, the main clinical predictors associated to 12-month mortality risk in adult patients with COVID-19 were age and hospital admission, while asthma was a protective factor. Conclusion: Asthmatic patients had minor risk of complications and mortality associated with COVID-19; while patients with COPD and ILD had a significant higher risk of complications and 12-month mortality.*

**Key words:** SARS-CoV-2; COVID-19; Protective factors; asthma; Pulmonary disease, chronic obstructive; Lung disease interstitial; Hospitalization.

### Resumen

*La enfermedad respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) se ha convertido en un grave problema de salud pública a nivel mundial. Objetivos: Examinar el uso de recursos sanitarios, riesgo de complicaciones y muerte en pacientes adultos con enfermedades respiratorias crónicas atendidos por COVID-19. Métodos: Estudio clínico descriptivo prospectivo realizado en pacientes adultos atendidos por COVID-19 en la Red de Salud UC Christus entre el 1 de abril y 31 de diciembre de 2020. Resultados: Se evaluaron 2.160 pacientes adultos, edad:  $47 \pm 17$  años (rango: 18-100), 51,3% sexo masculino, 43,8% tenía comorbilidades, especialmente hipertensión (23,2%), diabetes (11,7%) y enfermedades respiratorias crónicas: asma (5%), EPOC (1,4%) y enfermedad pulmonar difusa (EPD: 0,8%). Los pacientes adultos con enfermedades respiratorias crónicas tuvieron mayor riesgo de hospitalización y uso de oxígeno suplementario; sin embargo, la evolución de los pacientes asmáticos y la sobrevida a los doce meses fue similar a los pacientes sin comorbilidades atendidos por COVID-19, mientras que en los pacientes con EPOC y EPD la admisión a la unidad de paciente crítico y riesgo de muerte fueron más elevados. En el análisis multivariado, los principales predictores clínicos asocia-*

<sup>1</sup> Departamento de Enfermedades Respiratorias, División de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup> Alumnos de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

dos al riesgo de muerte en el seguimiento a doce meses en pacientes adultos con COVID-19 fueron la edad y admisión al hospital, mientras que el asma fue un factor protector. **Conclusión:** Los pacientes asmáticos tuvieron bajo riesgo de complicaciones y muerte asociados a COVID-19; mientras que los pacientes con EPOC y EPD tuvieron mayor riesgo de complicaciones y muerte en el seguimiento a largo plazo.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2; COVID-19; Factores protectores; asma; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad pulmonar intersticial; hospitalización.

## Introducción

Las infecciones respiratorias agudas virales son causa frecuente de descompensación y uso de recursos sanitarios en los pacientes portadores de enfermedades respiratorias obstructivas crónicas, tales como el asma bronquial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>1-5</sup>. Los pacientes asmáticos y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienen mayor riesgo de infección respiratoria grave por virus respiratorios comparado con las personas sin enfermedad pulmonar obstructiva, lo cual pudiera ser atribuido parcialmente a una respuesta inmunitaria antiviral innata deficiente y retrasada en estos pacientes<sup>2,6-8</sup>.

El coronavirus SARS-CoV-2 es un nuevo virus que apareció en China a fines de 2019 y es responsable de la enfermedad respiratoria aguda por coronavirus 2019 (COVID-19)<sup>9,10</sup>. Al comienzo de la pandemia de COVID-19, los médicos especialistas estaban preocupados por la vulnerabilidad de los pacientes portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en caso de infección por coronavirus SARS-CoV-2. La historia natural de la enfermedad se caracteriza por tres fases principales, con diferentes síntomas que van desde la enfermedad leve o asintomática hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda con falla multiorgánica y shock<sup>11,12</sup>. Las alteraciones anatómicas descritas en pacientes con neumonía asociada a COVID-19 incluyen edema pulmonar, daño alveolar difuso con formación de membranas hialinas, hiperplasia reactiva de neumocitos tipo II, exudados fibrinosos, infiltración de monocitos y macrófagos en los espacios alveolares y células mononucleares en el intersticio pulmonar<sup>13-15</sup>. La principal causa de muerte en pacientes con COVID-19 severa está relacionado con el extenso compromiso pulmonar, por lo cual al comienzo de la pandemia, las enfermedades respiratorias crónicas, incluido el asma, EPOC y enfermedad pulmonar difusa (EPD), fueron considerado factores de riesgo de enfermedad grave. En las primeras publicaciones de Wuhan, China, la prevalencia de enfermedades respirato-

rias obstructivas en pacientes con COVID-19 fue sorprendentemente menor que la reportada en la población general<sup>16</sup>. Así, los autores plantearon que el asma y EPOC no eran factores de riesgo para la infección por coronavirus SARS-CoV-2. Sin embargo, la edad avanzada, las comorbilidades, la elevación de los parámetros inflamatorios y alteraciones de la coagulación en la admisión al hospital se asociaron con la gravedad de la enfermedad<sup>17</sup>. Se sugirió que la enfermedad pulmonar crónica estaba infradiagnosticada en los primeros estudios o que existía un posible efecto protector del tratamiento con corticoides inhalados<sup>18</sup>.

Algunos autores han planteado que la inflamación Th2 podría suprimir la inmunidad antiviral en el pulmón y aumentar la susceptibilidad a COVID-19 grave y la supresión de la inflamación Th2 con el uso de esteroides tópicos podría restaurar la inmunidad antiviral local<sup>19</sup>. Además, el asma mal controlada y la EPOC avanzada son factores de riesgo conocidos de exacerbaciones graves asociadas a los virus respiratorios<sup>2,6,20</sup>.

El propósito de nuestro estudio fue examinar el uso de recursos sanitarios, riesgo de complicaciones y muerte en pacientes adultos con enfermedades respiratorias crónicas atendidos por infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 durante el período inicial de la pandemia.

## Pacientes y Métodos

Estudio clínico descriptivo, prospectivo, observacional, donde se evaluaron los pacientes adultos atendidos por infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 en el Servicio de Urgencia del Hospital Clínico de la Red de Salud UC Christus entre el 1º de abril y 31 de diciembre de 2020. Se incluyeron en el estudio los pacientes mayores de 18 años con síntomas respiratorios, digestivos o sistémicos sugerentes de infección respiratoria aguda por coronavirus, en quienes se confirmó el diagnóstico mediante el examen de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real de hisopado nasofaríngeo de coronavirus SARS-CoV-2. El examen microbiológico

fue realizado en los laboratorios de virología y microbiología de la institución. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la institución, resguardando la confidencialidad de los antecedentes clínicos de los pacientes, y los procedimientos del estudio respetaron las normas éticas recomendadas en la Declaración de Helsinki (actualizada en 2013)<sup>21</sup>.

En los pacientes ingresados en el protocolo se consignaron los siguientes antecedentes clínicos: edad, sexo, comorbilidades, consumo de tabaco, cuadro clínico de presentación (se empleó un cuestionario estandarizado de síntomas basados en la definición de casos recomendada por la Organización Mundial de la Salud<sup>22</sup> y el Ministerio de Salud de Chile<sup>23</sup>), signos vitales medidos en la admisión al servicio de urgencia y lugar de manejo (ambulatorio sala de cuidados generales, unidad de cuidados intermedios o intensivo), uso de cánula nasal de oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica, estadía en el hospital y la sobrevida en el hospital y en el seguimiento a 12 meses. La información de la sobrevida fue obtenida del registro civil y no hubo pérdidas en el seguimiento a 12 meses.

Se examinó el uso de recursos sanitarios y la sobrevida de los pacientes con asma bronquial y EPOC controlados en el programa GES (Garantías Explícitas de Salud) de la institución y los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial crónica controlados en el Programa de Enfermedad Pulmonar Difusa de la institución atendidos por infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 y se comparó con la cohorte de pacientes adultos sin comorbilidades atendidos por la misma condición.

### **Análisis estadístico**

Los resultados fueron expresados como valores promedio  $\pm$  desviación estándar para las variables numéricas de distribución normal y en porcentaje para las variables medidas en escala nominal. Las variables de distribución desconocida fueron consignadas como mediana y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas fueron comparadas mediante la prueba de  $\chi^2$  cuadrado y el test exacto de Fisher, y las variables continuas según su distribución con la prueba "t" de Student o la prueba de Mann-Whitney. Las variables clínicas y de laboratorio medidas en la admisión al servicio de urgencia asociadas al riesgo de muerte en el seguimiento a doce meses fueron sometidas a análisis univariado y multivariado en un modelo de regresión logística (modalidad *stepwise*) que permitió el control simultáneo de múltiples factores. Las diferencias entre las

variables fueron consideradas significativas con un valor de  $p < 0,05$ . En el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS 27.0 (SPSS Inc, IBM Company, Chicago).

### **Resultados**

Se evaluaron 2.160 pacientes adultos atendidos por infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 en la Red de Salud UC *Christus*, edad media  $47 \pm 17$  años (rango: 18-100), la mayoría eran adultos en etapa laboral activa (83,8%), 51% sexo masculino, 12% eran fumadores activos, 43,8% tenían comorbilidades, especialmente hipertensión arterial (23,2%), diabetes mellitus (11,7%), dislipidemia (5,4%) y enfermedades respiratorias crónicas (7,1%) (Tabla 1). Se evaluaron 107 pacientes asmáticos (5%), 30 pacientes con EPOC (1,4%) y 17 pacientes con EPD (0,8%), especialmente con fibrosis pulmonar idiopática o asociadas a enfermedades del tejido conectivo. Dos tercios de los pacientes fueron manejados en el hogar o una residencia sanitaria, 20% en la sala de cuidados generales y 15,6% en la unidad de cuidado intermedio o intensivo. Un tercio de los pacientes fueron manejados con oxígeno por máscara de Venturi o cánula nasal de alto flujo, 5,5% requirieron conexión a ventilación mecánica y 5,8% fallecieron en el seguimiento a doce meses.

Las principales manifestaciones clínicas reportadas por los pacientes con infección respiratoria aguda por coronavirus-SARS-CoV-2 fueron malestar general (73%), mialgias (57%), fiebre (55%), cefalea (56%), anosmia/disgeusia (45%), tos (55%), expectoración (15%), disnea (43%), anorexia (31%), náuseas (18%), vómitos (8%) y diarrea (30%) (Tabla 2).

Los pacientes asmáticos tuvieron mayor uso de recursos sanitarios: 36,4% fueron hospitalizados y 45,8% requirieron oxigenoterapia comparado con el grupo control: 16,4% fueron hospitalizados y 14,6% requirieron oxígeno suplementario ( $p < 0,001$ ); sin embargo, la estadía en el hospital, uso de ventilación mecánica y mortalidad en el seguimiento a doce meses fue similar en ambas cohortes (Tabla 3). Los pacientes portadores de EPOC eran de edad más avanzada (media:  $71 \pm 9$  años), tuvieron mayor uso de recursos sanitarios: 83,3% fueron hospitalizados, 93,3% requirieron oxígeno suplementario, 16,7% requirió conexión a ventilador mecánico, la estadía en el hospital fue más prolongada (media: 23,3 días) y 36,6% fallecieron en el seguimiento a doce meses comparado con

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 atendidos en la Red de Salud UC *Christus***

Características	n (X ± DE)	Porcentaje (Rango)
n	2.160	
Edad (años)	46,7 ± 17,1	18 - 100
<i>Grupos etarios</i>		
18 - 44 años	1.080	50,0
45 - 64 años	730	33,8
≥ 65 años	350	16,2
Sexo (Masculino/Femenino)	1.109-1.051	51,3 - 48,7
Consumo de tabaco: No fuma-exfumador-fumador activo	1.508-392-260	69,8-18,2-12,0
Vacuna antiinfluenza-2020	894/1.821	49,1
<i>Comorbilidades</i>		
Enfermedad cardiovascular	946	43,8
Enfermedad cardiovascular	104	4,8
Asma bronquial	107	5,0
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	30	1,4
Enfermedad pulmonar difusa	17	0,8
Hipertensión arterial	502	23,2
Diabetes mellitus	252	11,7
Dislipidemia	117	5,4
Neoplasia	59	2,7
Enfermedad renal crónica	47	2,2
Enfermedad neurológica crónica	50	2,3
Enfermedad del tejido conectivo	50	2,3
<i>Lugar de manejo</i>		
Ambulatorio	1.392	64,4
Sala de cuidados generales	431	20,0
Unidad de Cuidados Intermedios	174	8,1
Unidad de Cuidados Intensivos	163	7,5
Estadía en el hospital (días)	14,5 ± 19,2	1 - 183
<i>Oxígeno por naricera/máscara de Venturi</i>		
Uso cánula nasal de alto flujo de oxígeno	626	29,0
Uso cánula nasal de alto flujo de oxígeno	186	8,6
Prono vigil	209	9,7
Ventilación no invasiva	13	0,6
Ventilación mecánica	119	5,5
Fallecidos en el seguimiento a doce meses	126	5,8

**Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 atendidos en la Red de Salud UC Christus**

Características	n (X ± DE)	Porcentaje (Rango)
n	2.160	
Duración síntomas antes de la consulta (días)	4,8 ± 4,9	0 - 60
<i>Manifestaciones clínicas</i>		
Malestar general	1.576	73,0
Mialgias	1.242	57,5
Sensación febril	1.183	54,8
Cefalea	1.223	56,6
Congestión nasal	631	29,2
Rinorrea mucosa	501	23,2
Odinofagia	592	27,4
Pérdida de olfato y gusto	974	45,1
Tos	1.196	55,4
Expectoración	329	15,2
Disnea	921	42,6
Anorexia	671	31,1
Nauseas	385	17,8
Vómitos	178	8,2
Diarrea	639	29,6
Dolor abdominal	294	13,6
<i>Número de síntomas</i>		
Asintomáticos	215	10,0
1-3 síntomas	367	17,0
4-6 síntomas	683	31,6
7-9 síntomas	555	25,7
≥ 10 síntomas	340	15,7
<i>Signos vitales en la atención ambulatoria</i>		
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	93,3 ± 18,0	47 - 151
Presión arterial sistólica (mmHg)	132,2 ± 19,3	60 - 225
Presión arterial diastólica (mmHg)	78,1 ± 12,5	36 - 142
Frecuencia respiratoria (ciclos/minuto)	24,6 ± 7,4	12 - 56
Temperatura (°C)	37,0 ± 0,9	35 - 40
Hipoxemia (PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg)	492/2.119	23,2

el grupo control (lo cual fue significativo para las cinco variables,  $p < 0,001$ ). Los pacientes con enfermedad pulmonar difusa eran de mayor edad (media:  $63 \pm 14$  años), tuvieron mayor uso de recursos sanitarios: 70,6% fueron hospitalizados, 70,6% requirieron oxígeno suplementario y 29,4% fallecieron en el seguimiento a doce meses comparado con el grupo control (lo cual fue

significativo para las tres variables,  $p < 0,001$ ).

En el análisis multivariado, los principales predictores clínicos de mortalidad en el seguimiento a doce meses fueron la edad (OR: 1,13, IC95% 1,10-1,17) y la admisión al hospital (OR: 46,06, IC95% 6,10-347,76), mientras que el asma bronquial fue un factor protector (OR: 0,21, IC95% 0,05-0,83) (Tabla 4 y Figura 1).

**Tabla 3. Evolución de los pacientes adultos portadores de enfermedades respiratorias crónicas atendidos por infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 en la Red de Salud UC *Christus* en el seguimiento a mediano plazo**

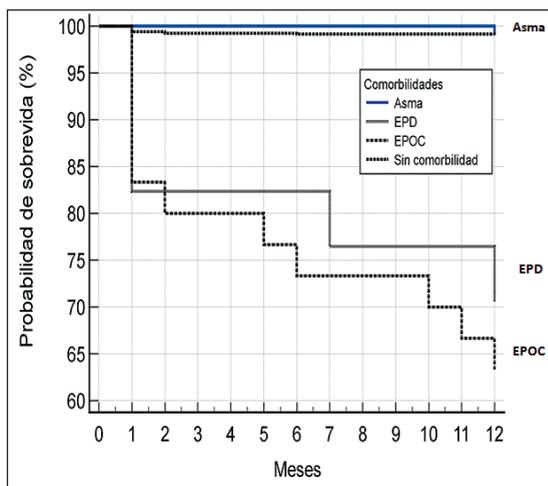
Características	Asma bronquial n (X ± DE)	EPOC n (X ± DE)	EPD n (X ± DE)	Sin comorbilidad n (X ± DE)	p
n	107	30	17	1.174	
Edad (años)	42,7 ± 17,0	71,4 ± 9,4	63,4 ± 14,4	39,1 ± 12,9	< 0,001
Sexo (Masculino/Femenino)	50 - 57	13 - 17	7 - 10	617 - 557	0,0804
Duración síntomas antes de consulta (días)	5,2 ± 4,3	4,5 ± 3,5	6,0 ± 7,0	4,1 ± 4,6	0,025
Fumador activo	7	7	2	180	0,0028
<i>Comorbilidades</i>	107	30	17	0	< 0,001
Hipertensión arterial	19	21	11	0	< 0,001
Diabetes mellitus	9	7	4	0	< 0,001
Dislipidemia	4	10	3	0	< 0,001
Neoplasia	1	2	2	0	< 0,001
Enfermedad renal crónica	2	1	2	0	< 0,001
Enfermedad neurológica crónica	0	3	3	0	< 0,001
Enfermedad del tejido conectivo	2	3	4	0	< 0,001
<i>Manifestaciones clínicas</i>					
Malestar general	90	18	6	887	< 0,001
Mialgias	75	13	5	703	< 0,001
Sensación febril	74	17	11	607	0,011
Cefalea	78	9	5	779	< 0,001
Congestión nasal	46	3	2	406	< 0,001
Rinorrea mucosa	41	4	2	302	< 0,001
Odinofagia	40	6	6	361	0,013
Pérdida de olfato y gusto	56	7	3	638	< 0,001
Tos	73	21	11	619	0,010
Expectoración	22	14	7	154	< 0,001
Disnea	64	21	9	389	< 0,001
Anorexia	35	13	5	353	0,452
Nauseas	28	3	2	216	0,071
Vómitos	12	2	2	89	0,689
Diarrea	36	6	5	370	0,142
<i>Signos vitales en la admisión</i>					
Frecuencia cardíaca (ciclos/min)	96,8 ± 15,9	96,3 ± 19,0	93,1 ± 13,0	91,7 ± 17,2	0,051
Presión arterial sistólica (mmHg)	133,4 ± 14,2	133,9 ± 19,5	137,2 ± 25,9	131,0 ± 15,6	0,626
Presión arterial diastólica (mmHg)	78,9 ± 13,8	76,2 ± 11,9	75,8 ± 7,4	79,8 ± 10,6	< 0,001
Frecuencia respiratoria (ciclos/min)	24,4 ± 6,6	25,4 ± 6,3	25,1 ± 5,1	22,6 ± 6,8	0,001
Temperatura (°C)	37,2 ± 1,1	37,1 ± 0,8	36,8 ± 0,9	36,9 ± 0,9	0,122
Hipoxemia (PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg)	41/107	26/30	7/17	141/1.149	< 0,001
<i>Lugar de manejo</i>					< 0,001
Ambulatorio	68	5	5	981	
Sala de cuidados generales	24	9	8	119	
Unidad de cuidado intermedio	11	7	4	42	
Unidad de cuidados intensivos	4	9	0	32	
Estadía en el hospital (días)	12,8 ± 12,5	23,3 ± 24,9	9,5 ± 10,4	9,9 ± 18,1	< 0,001
<i>Tratamiento</i>					
Oxígeno por naricera o máscara	37	24	9	140	< 0,001
Cánula nasal de O <sub>2</sub> de alto flujo	12	10	3	31	< 0,001
Prono vigil	9	7	1	46	< 0,001
Ventilación no invasiva	0	1	0	0	< 0,001
Ventilación mecánica	4	5	0	21	< 0,001
Fallecidos a los 12 meses	1	11	5	11	< 0,001

Nota: X ± DE: Promedio ± Desviación estándar, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPD: Enfermedad pulmonar difusa.

**Tabla 4. Predictores de mortalidad en el seguimiento a mediano plazo de pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 atendidos en la Red de Salud UC Christus\***

Predictores clínicos de mortalidad a los 12 meses	Coficiente	Error estándar	Odds ratio	IC95%	p
Edad	0,1223	0,0156	1,13	1,10 - 1,17	< 0,0001
Asma bronquial	-1,5444	0,6983	0,21	0,05 - 0,83	0,0270
Admisión al hospital	3,8301	1,0313	46,06	6,10 - 347,76	0,0002

\*Análisis multivariado. Odds ratio: Razón de probabilidades, IC95%: Intervalo de confianza del 95%.



**Figura 1.** Supervivencia actuarial a 12 meses de pacientes adultos atendidos por COVID-19 según comorbilidades.

**Discusión**

Los principales hallazgos de este estudio fueron: a) Los pacientes adultos con enfermedades respiratorias crónicas atendidos por infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 tuvieron mayor uso de recursos sanitarios: admisión al hospital y uso de oxígeno suplementario; b) Las pacientes asmáticos con COVID-19 tuvieron una evolución clínica favorable y bajo riesgo de muerte comparado con el grupo control sin comorbilidades; c) Los pacientes portadores de EPOC con COVID-19 tuvieron estadía en el hospital más prolongada, mayor uso de ventilación mecánica y riesgo de muerte en el seguimiento a doce meses comparado con el grupo control sin comorbilidades; d) Los pacientes con enfermedad pulmonar difusa y COVID-19 tuvieron mayor riesgo de muerte en el seguimiento a un año; e) Los principales predictores clínicos asociados al riesgo de muerte en el seguimiento a doce meses en los pacientes adultos con COVID-19 fueron la edad y la admisión al hospital, mientras que el asma

bronquial fue un factor protector.

A comienzos de la pandemia de COVID-19, las autoridades sanitarias incluyeron a las enfermedades respiratorias crónicas, especialmente el asma bronquial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre las condiciones de riesgo elevado de complicaciones y muerte<sup>24-26</sup>. Sin embargo, la patogénesis y características de la inflamación de la vía aérea de pacientes asmáticos y con EPOC difieren significativamente, lo cual puede afectar su susceptibilidad a contraer la infección por coronavirus SARS-CoV-2 o desarrollar las formas más graves de la enfermedad<sup>27-30</sup>.

En nuestra cohorte, los pacientes adultos portadores de enfermedades respiratorias crónicas prevalentes en la población adulta (asma, EPOC y EPD) tuvieron mayor riesgo de hospitalización, admisión a unidad de cuidados intermedios o UCI y uso de oxigenoterapia por máscara de Venturi o cánula nasal de alto flujo por neumonía multilobar e insuficiencia respiratoria aguda durante la estadía en el hospital. Sin embargo, la evolución, riesgo de complicaciones y muerte en el seguimiento a doce meses fue diferente para las tres categorías diagnósticas. Los pacientes asmáticos tuvieron similar evolución y supervivencia a doce meses comparado con los pacientes adultos sin comorbilidades atendidos por COVID-19; mientras que los pacientes con EPOC y EPD tuvieron mayor riesgo de complicaciones y muerte en el seguimiento a doce meses.

En la Tabla 5 se describen las principales revisiones sistemáticas que han examinado la evolución y riesgo de complicaciones de los pacientes adultos portadores de enfermedades respiratorias crónicas atendidos por infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2<sup>31-52</sup>. Diecisiete estudios examinaron las cohortes de pacientes asmáticos, nueve estudios las cohortes de pacientes con EPOC y sólo dos estudios examinaron las cohortes de pacientes adultos con enfermedad pulmonar difusa atendidos por COVID-19.

**Tabla 5. Uso de recursos sanitarios, riesgo de complicaciones y muerte en pacientes adultos portadores de enfermedades respiratorias crónicas atendidos por infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). Revisiones sistemáticas<sup>31-52</sup>**

Autor, año	Enfermedad, número de estudios y pacientes	Conclusión
Sitek AN et al. 2021	Asma, 16 estudios y 92.275 pacientes con COVID-19.	El asma no se asoció a mayor riesgo de hospitalización (OR: 1,46, IC95% 0,29-7,28), admisión a UCI (OR: 1,65, IC95% 0,56-4,17) o muerte (OR: 0,73, IC95% 0,38-1,40).
Soeroto AY et al. 2021	Asma, 11 estudios y 6.046 pacientes con COVID-19.	El asma no se asoció a mayor riesgo de uso de recursos sanitarios, COVID-19 severa o muerte (OR: 0,92, IC95% 0,71-1,19).
Wu X et al. 2021	Asma, 24 estudios y 1.169.441 pacientes con COVID-19.	El asma no se asoció a mayor riesgo de hospitalización (OR: 0,91, IC95% 0,76-1,10), admisión a UCI (OR: 1,17, IC95% 0,81-1,68) o muerte (OR: 0,95, IC95% 0,78-1,15).
Shi L et al. 2021	Asma, 119 estudios y 403.392 pacientes con COVID-19.	El asma no se asoció a mayor riesgo de infección o muerte por COVID-19 ( <i>Effect size</i> : 0,88, IC95% 0,73-1,05).
Hou H et al. 2021	Asma, 62 estudios y 2.457.205 pacientes con COVID-19.	El asma se asoció a menor riesgo de muerte en los estudios de cohorte (OR: 0,88, IC 95% 0,82-0,94) y estudios transversales (OR: 0,87, IC 95% 0,78-0,97).
Sunjaya AP et al. 2022	Asma, 57 estudios y 349.592 pacientes con COVID-19.	El asma se asoció a menor riesgo de hospitalización (RR: 0,87, IC95% 0,77-0,99) y no se asoció al riesgo de admisión a UCI-Uso de VM (RR: 0,87, IC95% 0,94-1,37) o muerte (RR: 0,87, IC95% 0,68-1,10).
Bhattarai A et al. 2022	Asma, 19 estudios y 289.449 pacientes con COVID-19.	El asma no se asoció a mayor riesgo de admisión a UCI (OR: 1,25, IC95% 0,90-1,74), conexión a VM (OR: 0,89, IC95% 0,59-1,34) o muerte (OR: 0,90, IC95% 0,63-1,27).
Otunla A et al. 2022	Asma, 30 estudios, 112.420 pacientes con COVID-19.	El asma no se asoció a mayor riesgo de hospitalización (OR: 0,95, IC95% 0,71-1,26), admisión a UCI (OR: 0,96, IC95% 0,75-1,24) o muerte (OR: 0,90, IC95% 0,72-1,13).
Sunjaya AP et al. 2022	Asma, 51 estudios y 965.551 pacientes con COVID-19.	El asma no se asoció a mayor riesgo de hospitalización (RR: 1,18, IC95% 0,98-1,42), admisión a UCI (RR: 1,21, IC95% 0,97-1,51), uso de VM (RR: 1,06, IC95% 0,82-1,36) o muerte (RR: 0,94, IC95% 0,76-1,17).
Lee B et al. 2022	Asma moderada-grave, 12 estudios de pacientes asmáticos en tratamiento con altas dosis de corticoides inhalados o corticoides orales.	El asma moderada-grave con uso de altas dosis de corticoides inhalados o corticoides orales se asoció a mayor riesgo de hospitalización (HR: 1,33, IC95% 1,06-1,67) y no se asoció al riesgo de muerte (HR: 1,22, IC95% 0,90-1,65).
Han X et al. 2022	Asma, 56 estudios y 426.261 pacientes con COVID-19.	El asma se asoció a menor riesgo de muerte en pacientes con COVID-19 en Estados Unidos (OR: 0,82, IC95% 0,74-0,91).
Li X et al. 2021	EPOC, 41 estudios y 21.060 pacientes con COVID-19.	La EPOC se asoció a COVID-19 grave (OR: 2,88, IC95% 1,89-4,38).
Sahu AK et al. 2021	EPOC, 22 estudios y 4.380 pacientes con COVID-19.	La EPOC se asoció a COVID-19 grave (OR: 2,92, IC95% 1,70-5,02).
Gerayeli FV et al. 2021	EPOC, 59 estudios y 698.042 pacientes con COVID-19.	La EPOC se asoció a mayor riesgo de hospitalización (OR: 4,23, IC95% 3,65-4,90), admisión a UCI (OR: 1,35, IC95% 1,02-1,78) y muerte (OR: 2,47, IC95% 2,18-2,79).
Reyes FM et al. 2021	Asma y EPOC, 30 estudios y 21.309 pacientes con COVID-19.	Los pacientes con EPOC hospitalizados por COVID-19 tuvieron mayor riesgo de muerte (OR: 2,29; IC95 %: 1,79-2,93). No se observaron diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria en pacientes con asma (OR: 0,87; IC95%: 0,68-1,10).

Geng JS et al. 2021	Asma y EPOC, 217 estudios y 624.986 pacientes con COVID-19.	La EPOC fue el principal predictor de la gravedad de COVID-19, ingreso a UCI y riesgo de muerte (OR: 2,95, IC95% 2,48-3,50), mientras que el asma se asoció con reducción del riesgo de muerte por COVID-19 (OR: 0,74, IC95 0,68-0,80).
Pardhan S et al. 2021	Asma y EPOC, 37 estudios y 1.678.992 pacientes con COVID-19.	Los riesgos ajustados de hospitalización por COVID-19 en pacientes con asma y EPOC fueron 0,91 (IC95% 0,76-1,09) y 1,37 (IC95% 1,29-1,46), respectivamente. Para el ingreso en la UCI, el OR en sujetos con asma y EPOC fue 0,89 (IC95% 0,74-1,07) y 1,22 (IC95% 1,04-1,42), respectivamente. Para la mortalidad, los OR fueron 0,88 (IC95% 0,77-1,01) y 1,25 (IC95% 1,08-1,34) para asma y EPOC, respectivamente. El riesgo de muerte ajustado medido mediante regresión de Cox fue 0,93 (IC95% 0,87 a 1,00) para el asma y 1,30 (IC95% 1,17 a 1,44) para EPOC. Todos estos hallazgos tuvieron un nivel moderado de certeza.
Uruma Y et al. 2022	Asma y EPOC, 101 estudios y 1.229.434 pacientes con COVID-19.	Prevalencia de asma: 10,04%, IC95% 8,79-11,30%. Prevalencia de EPOC: 8,18%, IC95% 7,01-9,35%. El asma no se asoció a mayor riesgo de muerte (OR: 0,89, IC95% 0,55-1,4). La EPOC se asoció a mayor riesgo de muerte (OR: 3,79, IC95% 2,74-5,24).
Mattey-Mora PP et al. 2022	Asma y EPOC, 40 estudios y 1.002.006 pacientes con COVID-19.	Los pacientes asmáticos y con EPOC tuvieron mayor riesgo de hospitalización por COVID-19: Asma: OR: 1,22, IC95% 1,02-1,45 y EPOC: OR: 3,68, IC95% 2,97-4,55.
Halpin DMG et al. 2022	Asma y EPOC, 183 estudios con bajo riesgo de sesgos.	Los pacientes asmáticos no tuvieron mayor riesgo de hospitalización relacionada con COVID-19 (OR: 1,05, IC95% 0,92-1,20), admisión a UCI (OR: 1,21, IC95% 0,99-1,48), uso VM (OR: 1,24, IC95% 0,95-1,62) o mortalidad (OR: 0,85, IC95% 0,75-0,96). Los pacientes con EPOC tuvieron mayor riesgo de hospitalización (OR: 1,45, IC95% 1,30-1,61), ingreso a UCI (OR: 1,28, IC95% 1,08-1,51) y mortalidad (OR: 1,41, IC95% 1,37-1,65).
Ouyang L et al. 2021	EPD, 15 estudios y 135.263 pacientes con COVID-19.	Los pacientes con EPD tuvieron mayor riesgo de admisión a UCI (RR: 3,064 IC95% 1,889-4,972) y muerte (RR: 2,454 IC95% 1,111-5,421). No hubo mayor riesgo de conexión a VM.
Wang Y et al. 2022	EPD, 16 estudios y 217.260 pacientes con COVID-19.	Los pacientes con EPD tuvieron mayor riesgo de COVID-19 grave (PES: 1,34 IC95% 1,16-1,55) y muerte (PES: 1,26 IC95% 1,09-1,46).

Nota: EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPD: Enfermedad pulmonar difusa, UCI: Unidad de cuidados intensivos, VM: Ventilación mecánica, OR: Razón de productos cruzados, IC95%: Intervalo de confianza del 95%, RR: Riesgo relativo, HR: Cociente de riesgo, PES: Tamaño de efecto combinado.

En nuestro estudio, la evolución clínica favorable de los pacientes asmáticos con COVID-19 puede ser atribuida a varias causas. Los pacientes asmáticos estaban siendo controlados en el programa GES de la institución, la mayoría eran adultos jóvenes con asma leve o moderada y estaban siendo manejados siguiendo las recomendaciones internacionales. Las revisiones sistemáticas descritas en la Tabla 5 confirman los mismos hallazgos, menor uso de recursos sani-

tarios, riesgo de complicaciones y muerte en los pacientes asmáticos bien controlados<sup>31-41,45-50</sup>. En la revisión sistemática y metaanálisis de Halpin y cols. se incluyeron 119 estudios y concluyeron que los pacientes asmáticos con COVID-19 no tuvieron mayor riesgo de hospitalización (OR: 1,05, IC95% 0,92-1,20), admisión a UCI (OR: 1,21, IC95% 0,99-1,48), uso de ventilación mecánica (OR: 1,24, IC95% 0,95-1,62) o muerte (OR: 0,85, IC95% 0,75-0,96)<sup>50</sup>. Sin embargo, algunos

investigadores han reportado mayor riesgo de complicaciones en pacientes asmáticos graves tratados con corticoides inhalados en altas dosis o corticoides orales con pobre control sintomático de la enfermedad<sup>40,53</sup>. Los pacientes con asma grave pueden tener mayor riesgo de hospitalización o ingreso en la UCI, pero no tienen mayor riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes con asma leve o moderada. No existe evidencia que los corticoides inhalados o los productos biológicos afecten significativamente el riesgo de infección por coronavirus SARS-CoV-2 o los desenlaces clínicos.

En nuestro estudio, los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidos por COVID-19 tuvieron mayor riesgo de hospitalización, admisión a UCI, conexión a ventilación mecánica y mortalidad. En la revisión sistemática y metaanálisis de Halpin y cols. se incluyeron 155 estudios y concluyeron que los pacientes portadores de EPOC con COVID-19 tuvieron mayor riesgo de hospitalización (OR: 1,45, IC95% 1,30-1,61), ingreso a UCI (OR: 1,28, IC95% 1,08-1,51) y mortalidad (OR: 1,41, IC95% 1,37-1,65)<sup>50</sup>. La edad avanzada, comorbilidades asociadas, mayor expresión de los receptores de angiotensina 2 en la vía aérea y parénquima pulmonar y defectos de la inmunidad innata y adquirida de los pacientes con EPOC pueden explicar el mayor riesgo de desarrollar formas graves de COVID-19.

En nuestro estudio, los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial tuvieron mayor uso de recursos sanitarios, riesgo de complicaciones y muerte en el seguimiento a doce meses, lo cual es confirmado por dos revisiones sistemáticas. En la revisión sistemática y metaanálisis de Wang y cols. se incluyeron 16 estudios, realizaron ajustes por la edad, sexo, comorbilidades y calidad de los estudios y concluyeron que los pacientes con enfermedad pulmonar difusa tuvieron mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave (tamaño de efecto combinado: 1,34, IC95% 1,16-1,55) y riesgo de muerte (tamaño de efecto combinado: 1,26, IC95% 1,09-1,46)<sup>52</sup>. Las infecciones respiratorias agudas virales son capaces de ocasionar enfermedades pulmonares intersticiales y también ocasionar exacerbación o agravamiento de una enfermedad pulmonar intersticial preexistente<sup>54-56</sup>.

La gravedad, riesgo de complicaciones y muerte asociados a COVID-19 están relacionados con la edad, algunas comorbilidades y el desarrollo de neumonía multilobar; en nuestro estudio, el asma no se asoció a un pobre desenlace clínico, lo cual aconteció con los pacientes portadores

de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad pulmonar intersticial.

En conclusión, los pacientes adultos portadores de enfermedades respiratorias crónicas atendidos por infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 tuvieron mayor uso de recursos sanitarios durante la fase inicial de la pandemia, mayor riesgo de hospitalización y uso de oxígeno suplementario para manejo de la insuficiencia respiratoria aguda. Sin embargo, en los pacientes asmáticos la evolución y riesgo de complicaciones fue similar a los pacientes adultos sin comorbilidades, mientras que en los pacientes con EPOC y EPD aumentó significativamente la admisión a la unidad de paciente crítico, riesgo de muerte en el hospital y en el seguimiento a doce meses. Es probable que el programa de inmunización de la población adulta iniciado a comienzos de 2021 haya mejorado significativamente la evolución y pronóstico de los pacientes adultos portadores de enfermedades respiratorias crónicas atendidos por COVID-19.

## Referencias bibliográficas

- ZWAANS WA, MALLIA P, VAN WINDEN ME, ROHDE GG. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease—a systematic review. *J Clin Virol* 2014;61(2):181-8.
- HEWITT R, FARNE H, RITCHIE A, LUKE E, JOHNSTON SL, MALLIA P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10(2):158-74.
- JAFARINEJAD H, MOGHOOFEI M, MOSTAFAEI S, SALIMIAN J, AZIMZADEH JAMALKANDI S, et al. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: A meta-analysis. *Microb Pathog* 2017;113:190-6.
- JARTTI T, GERN JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(4):895-906.
- JARTTI T, BØNNELYKKE K, ELENIOUS V, FELESZKO W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol* 2020;42(1):61-74.
- MALLIA P, CONTOLI M, CARAMORI G, PANDIT A, JOHNSTON SL, PAPI A. Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations. *Curr Pharm Des* 2007;13(1):73-97.
- TRAVES SL, PROUD D. Viral-associated exacerbations of asthma and COPD. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7(3):252-8.

8. LINDEN D, GUO-PARKE H, COYLE PV, FAIRLEY D, MCAULEY DF, TAGGART CC, et al. Respiratory viral infection: a potential “missing link” in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev* 2019;28(151):180063.
9. WIERSINGA WJ, RHODES A, CHENG AC, PEACOCK SJ, PRESCOTT HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease (COVID-19). A review. *JAMA* 2020;324:782-93.
10. ADHIKARI SP, MENG S, WU YJ, MAO YP, YE RX, WANG QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020; 9(1):29.
11. HU B, HUANG S, YIN L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 2021;93(1): 250-6.
12. AIMRANE A, LAARADIA MA, SERENO D, PERRIN P, DRAOUI A, BOUGADIR B, et al. Insight into COVID-19’s epidemiology, pathology, and treatment. *Heliyon* 2022;8(1):e08799.
13. XU Z, SHI L, WANG Y, ZHANG J, HUANG L, ZHANG C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):420-2.
14. YAO XH, HE ZC, LI TY, ZHANG HR, WANG Y, MOU H, et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res* 2020;30:541-43.
15. ZHANG H, ZHOU P, WEI Y, YUE H, WANG Y, HU M, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;172(9):629-32.
16. 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;75:1730-41.
17. SALDÍAS F, PEÑALOZA A, FARÍAS D, FARCAS K, REYES A, CORTÉS J, et al. Manifestaciones clínicas y predictores de gravedad en pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus-SARS-CoV-2. *Rev Med Chile* 2020;148:1387-97.
18. PETERS MC, SAJUTHI S, DEFORD P, CHRISTENSON S, RIOS CL, MONTGOMERY MT, et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:83-90.
19. CONTOLI M, ITO K, PADOVANI A, POLETTI D, MARKU B, EDWARDS MR, et al. Th2 cytokines impair innate immune responses to rhinovirus in respiratory epithelial cells. *Allergy* 2015;70:910-20.
20. JACKSON DJ, TRUJILLO-TORRALBO MB, DEL-ROSARIO J, BARTLETT NW, EDWARDS MR, MALLIA P, et al. The influence of asthma control on the severity of virus-induced asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:497-500.
21. DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> (acceso el 20 de abril de 2023).
22. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQiAlsV\\_BRDtARIsAHMGVSBjL8GPniSmQWE46HnG3nAd2xDoVPbaAO-TKpFVXiDtqk-C5Yt9bsaAp9WEALw\\_wcB](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQiAlsV_BRDtARIsAHMGVSBjL8GPniSmQWE46HnG3nAd2xDoVPbaAO-TKpFVXiDtqk-C5Yt9bsaAp9WEALw_wcB) (acceso el 20 de abril de 2020).
23. DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA DEL MINISTERIO DE SALUD, Santiago, Chile. Plan de acción coronavirus COVID-19. <https://www.gob.cl/coronavirus/cifrasoficiales/> acceso 20 de abril de 2023.
24. CDC. COVID-19 and your health. Centers for disease control and prevention; 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html> (acceso el 20 de abril de 2023).
25. ABRAMS EM, GEERT WJ, YANG CL. Asthma and COVID-19. *CMAJ* 2020;192(20):E551.
26. HALPIN DMG, CRINER GJ, PAPI A, SINGH D, ANZUETO A, MARTÍNEZ FJ, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(1):24-36.
27. HIGHAM A, MATHIOUDAKIS A, VESTBO J, SINGH D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev* 2020;29:200199.
28. JACKSON DJ, BUSSE WW, BACHARIER LB, KATTAN M, O’CONNOR GT, WOOD RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):203-6.
29. SKEVAKI C, KARSONOVA A, KARAULOV A, XIE M, RENZ H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(6):1295-1301.
30. GOV.UK. Guidance for people previously considered clinically extremely vulnerable from COVID-19. <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19> acceso el 20 de abril de 2023.
31. SITEK AN, ADE JM, CHIARELLA SE, DIVEKAR RD, PITLICK MM, IYER VN, et al. Outcomes

- among patients with COVID-19 and asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc* 2021;42:267-73.
32. SOEROTO AY, PURWIGA A, PRANGGONO EH, ROESLI RMA. Asthma does not increase COVID-19 mortality and poor outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2021;39:63-68.
  33. WU X, XU Y, JIN L, WANG X, ZHU H, XIE Y. Association of preexisting asthma and other allergic diseases with mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:670744.
  34. SHI L, XU J, XIAO W, WANG Y, JIN Y, CHEN S, et al. Asthma in patients with coronavirus disease 2019. A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126:524-34.
  35. HOU H, XU J, LI Y, WANG Y, YANG H. The association of asthma with COVID-19 mortality: An updated meta-analysis based on adjusted effect estimates. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:3944-68.
  36. SUNJAYA AP, ALLIDA SM, DI TANNA GL, JENKINS C. Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2022;59(5):866-79.
  37. BHATTARAI A, DHAKAL G, SHAH S, SUBEDIA, SAH SK, MISHRA SK. Effect of preexisting asthma on the risk of ICU admission, intubation, and death from COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2022;8508489.
  38. OTUNLA A, REES K, DENNISON P, HOBBS R, SUKLAN J, SCHOFIELD E, et al. Risks of infection, hospital and ICU admission, and death from COVID-19 in people with asthma: systematic review and meta-analyses. *BMJ Evid Based Med* 2022;27(5):263-73.
  39. SUNJAYA AP, ALLIDA SM, DI TANNA GL, JENKINS CR. Asthma and COVID-19 risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2022;59(3):2101209.
  40. LEE B, LEWIS G, AGYEI-MANU E, ATKINS N, BHATTACHARYA U, DOZIER M, et al. Risk of serious COVID-19 outcomes among adults and children with moderate-to-severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2022;31(166):220066.
  41. HAN X, XU J, HOU H, YANG H, WANG Y. Impact of asthma on COVID-19 mortality in the United States: Evidence based on a meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2022;102: 108390.
  42. LI X, ZHONG X, WANG Y, ZENG X, LUO T, LIU Q. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16(5):e0250602.
  43. SAHU AK, MATHEW R, AGGARWAL P, NAYER J, BHOI S, SATAPATHY S, et al. Clinical determinants of severe COVID-19 disease - A systematic review and meta-analysis. *J Global Infect Dis* 2021;13:13-9.
  44. GERAYELI FV, MILNE S, CHEUNG C, LI X, TONY YANGA CW, TAM A, et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021;33:100789.
  45. REYES FM, HACHE-MARLIERE M, KARAMANIS D, BERTO CG, ESTRADA R, LANGSTON M, et al. Assessment of the association of COPD and asthma with in-hospital mortality in patients with COVID-19. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *J Clin Med* 2021;10(10):2087.
  46. GENG J, YU X, BAO H, FENG Z, YUAN X, ZHANG J, et al. Chronic diseases as a predictor for severity and mortality of COVID-19: A systematic review with cumulative meta-analysis. *Front Med* 2021;8:588013.
  47. PARDHAN S, WOOD S, VAUGHAN M, TROTT M. The risk of COVID-19 related hospitalisation, intensive care unit admission and mortality in people with underlying asthma or COPD: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:668808.
  48. URUMA Y, MANABE T, FUJIKURA Y, IIKURA M, HOJO M, KUDO K. Effect of asthma, COPD, and ACO on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022; 17(11):e0276774.
  49. MATTEY-MORA PP, BEGLE CA, OWUSU CK, CHEN C, PARKER MA. Hospitalised versus outpatient COVID-19 patients' background characteristics and comorbidities: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2022;32(3):e2306.
  50. HALPIN DMG, RABE AP, LOKE WJ, GRIEVE S, DANIELE P, HWANG S, et al. Epidemiology, healthcare resource utilization, and mortality of asthma and COPD in COVID-19: A systematic literature review and meta-analyses. *J Asthma Allergy* 2022; 15:811-25.
  51. OUYANG L, GONG J, YU M. Pre-existing interstitial lung disease in patients with coronavirus disease 2019: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2021;100:108145.
  52. WANG Y, HAO Y, HU M, WANG Y, YANG H. Interstitial lung disease independently associated with higher risk for COVID-19 severity and mortality: A meta-analysis of adjusted effect estimates. *Int Immunopharmacol* 2022;111:109088.
  53. ADIR Y, HUMBERT M, SALIBA W. COVID-19 risk and outcomes in adult asthmatic patients treated with biologics or systemic corticosteroids: Nationwide real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:361-7.
  54. SANTOS GC, PARRA ER, STEGUN FW, CIRQUEIRA CS, CAPELOZZI VL. Immunohistochemical detection of virus through its nuclear

- cytopathic effect in idiopathic interstitial pneumonia other than acute exacerbation. *Braz J Med Biol Res* 2013;46(11):985-92.
55. SARAYA T, KIMURA H, KURAI D, TAMURA M, OGAWA Y, MIKURA S, et al. Clinical significance of respiratory virus detection in patients with acute exacerbation of interstitial lung diseases. *Respir Med* 2018;136:88-92.
56. KONDOH Y, KATAOKA K, ANDO M, AWAYA Y, ICHIKADO K, KATAOKA M, et al. COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease. *Respir Investig* 2021;59(5):675-8.

---

Correspondencia a:

Dr. Fernando Saldías Peñafiel  
 Departamento de Enfermedades Respiratorias  
 División de Medicina - Facultad de Medicina  
 Pontificia Universidad Católica de Chile  
 Diagonal Paraguay 362 - Sexto Piso, Santiago, Chile.  
 Email: fsaldias@uc.cl