



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.

Tabla 1

Análisis de riesgos proporcionales de Cox, univariado y multivariado para riesgo de ingreso hospitalario

	Univariado			Multivariado		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Edad	1,05	1,04 – 1,07	< 0,0001	1,04	1,02 – 1,06	< 0,0001
Sexo masculino	1,88	1,30 – 2,70	0,0008	1,45	0,98 – 2,14	0,06
HTA	3,77	2,60 – 5,49	< 0,0001	1,37	0,88 – 2,11	0,15
DM	3,83	2,61 – 5,62	< 0,0001	1,81	1,17 – 2,78	0,007
Cardiopatía	4,06	2,63 – 6,27	< 0,0001	1,11	0,67 – 1,83	0,68
Cáncer	2,65	1,29 – 5,43	0,008	1,09	0,51 – 2,32	0,81
Dislipidemia	3,35	2,32 – 4,85	< 0,0001	1,41	0,94 – 2,12	0,09
Insuficiencia renal	3,43	1,40 – 8,39	0,007	1,39	0,54 – 3,58	0,48

HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus.

dicho seguimiento, que podría realizarse en un nivel asistencial menos especializado en los sujetos más jóvenes y sin comorbilidades. La diabetes parece tener especial relevancia de cara a un seguimiento más estrecho, teniendo en cuenta los resultados del análisis multivariante, que hay que interpretar prudentemente, por la posibilidad de que el estudio no tuviese suficiente poder estadístico.

El presente estudio tiene fortalezas, como la inclusión de pacientes consecutivos, y la disponibilidad de una historia electrónica unificada que permite acceder a datos fiables respecto a las variables estudiadas. Hay que destacar varias limitaciones. El diseño retrospectivo implica el riesgo de un sesgo de información. Pese a incluir sujetos consecutivos, la distribución de sexos contrasta con los datos publicados en el informe de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica disponible a fecha del análisis (52,2% mujeres, 47,8% hombres)⁵, y podrían sugerir un sesgo de selección (inclusión de un porcentaje alto de trabajadores sanitarios o cuidadores). Asimismo, nuestros datos proceden de un área sanitaria que ha experimentado una relativamente baja presión hospitalaria, por lo que los criterios de ingreso podrían diferir de otras zonas o situaciones epidemiológicas con mayor saturación de casos. Esto, o una distinta prevalencia de comorbilidades en otras áreas limitaría, de forma plausible, la generalización de nuestros resultados. Por ello, este estudio es una descripción preliminar de un modelo asistencial de pacientes infectados por SARS-CoV-2, que podría servir como orientación a otros equipos para el diseño futuro de programas de seguimiento de pacientes o el establecimiento de criterios de derivación entre niveles asistenciales, durante la pandemia.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de interés en relación con el presente manuscrito.

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 Feb 28; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> [Epub ahead of print].
- 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 Mar 28;395(10229):1054-62.
- 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 Mar 26; <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>. [Epub ahead of print].
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 13.
- Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Informe COVID-19 n.º 22. 13 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx>. (acceso 16 de abril de 2020).

Rafael Golpe^{a,*}, Nagore Blanco^a, Olalla Castro-Añón^a, Juan Corredoira^{b,c}, María José García-Pais^{b,c}, Luis A. Pérez-de-Llano^a, Ramón Rabuñal^{b,c}, Eva Romay^{b,c} y Roi Suárez^c, en representación del grupo COVID-19 de Lugo

^a Servicio de Neumología. Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

^c Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: rafagolpe@gmail.com, rafael.golpe.gomez@sergas.es (R. Golpe).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.038>

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

Limitación terapéutica en pacientes ancianos: reflexiones a propósito del COVID-19



Therapeutic Limitation in Elderly Patients: Reflections Regarding COVID19

La pandemia de SARS-CoV-2 ha puesto a prueba al Sistema Sanitario en nuestro país, produciéndose un desequilibrio entre las necesidades clínicas y la disponibilidad de recursos (estructuras, equipamientos y profesionales), con graves consecuencias en los resultados de los pacientes, de sus familias y de los propios profesionales sanitarios. Esta situación requiere la toma de decisiones complejas basadas en los principios clásicos de la bioética¹: justicia

distributiva, autonomía del paciente, beneficencia y no maleficencia, para asegurar una adecuada asignación de los recursos disponibles, en un escenario de falta de los mismos. En nuestra opinión, esta distribución de recursos se ha de basar en la maximización de los beneficios, intentando «salvar» al mayor número de pacientes con más posibilidades de sobrevivir.

En el documento publicado por la Sociedad Española de Cuidados Intensivos² se defiende la necesidad de establecer un triaje al ingreso (propuesta que compartimos) basado en privilegiar la «mayor esperanza de vida (EV)», que no deja de ser una estimación probabilística y difícil de cuantificar. Según este documento, los pacientes ancianos mayores de 80 años y con comorbilidad recibirán, preferentemente, terapias respiratorias no invasivas (TRNI),

Tabla 1
Datos preliminares del estudio FRAGANCIA

	Total de la muestra	«Frágil» (n = 93)	«No frágil» (n = 52)	p-valor	OR
Edad (años)	79,2	82,2	77,5	0,680	
70-79 años	21,1%	22,6%	28,8%	0,402	
80-84 años	23%	20,5%	23,1%	0,709	
>85 años	35%	44,1%	19,2%	0,003	
Sexo (%H y %M)	H55%/M45%	H51%/M49%	H53%/M47%	0,702	
Institucionalizado	25%	39,8%	7,7%	0,0001	
CPI	60%	85%	27%	0,0001	
Índice Barthel				0,0001	
IB Grave	24%	37,6%	0		
IB Moderado	20%	31,2%	0	0,051	
IB Leve	37%	29%	50%	0,0001	
Independiente	19%	2,15%	50%	0,0001	
Índice Charlson	5,8	6,77	5,39		
Escala Frail	4,38	6,47	3,11		
Síndromes geriátricos	56%	83,4%	19,2%		
Complicaciones ingreso	80%	86%	77%	0,121	2
Días totales ingreso	11,21	10,79*	20,19	0,002	
UCIR	44%	34,4%	57,7%	0,007	
UCI	12%	6,5%	26,9%	0,001	
Exitus ingreso	18,3%	30% (21 pac)	19,2% (16 pac)	0,123	1,826
< 24h	3%	3 pac	2 pac		
< 5 días	5,3%	7 pac	4 pac		
> 5 días	10%	11 pac	10 pac		
Tiempo hasta primer ingreso	164 días	108 días	195 días	0,0001	
Fallecimiento primer año	28,4%	38,2% (26 pac)	10% (4 pac)	0,002	5,712

H: hombre; M: mujer; CPI: cuidador principal informal; IB: índice de Barthel; UCIR: Unidad de Cuidados Intermedios Respiratorios; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; pac: pacientes.

y entre 70-80 años, sin patología previa importante, serían subsidiarios de ventilación mecánica invasiva (VMI)².

La competencia por el mismo recurso de dos pacientes puede llevar al clínico a decidir la asignación basándose únicamente en la edad, ya que la mayor tasa de mortalidad ocurre en los grupos de mayor edad (grupo de edad de entre 70-79 años = 10,47%, y mayores a 80 años = 22,31%)³. El grupo de mayor edad incluye a personas con más comorbilidades y fragilidad, pero no debemos caer en el error de considerarlos, *per se*, un grupo con menor EV y donde la TRNI o VMI no tendría sentido por el escaso beneficio. En la práctica clínica, tomar decisiones basándonos en dos variables, como la edad y la comorbilidad, no es fácil de hacer, debido a la gran variedad de comorbilidades, muchas de ellas no recogidas en los índices de comorbilidad más utilizados, y su diferente peso en la fragilidad del paciente sí se las considera por separado.

El grupo de Joynt et al.⁴ analizó los motivos por los que se rechazaba el ingreso en UCI, concluyendo que la edad, el grupo diagnóstico y la gravedad de la enfermedad eran los principales criterios de rechazo. Si bien es cierto que la mortalidad de los pacientes > 80 años que ingresan en UCI es elevada, en torno al 70% al año, esta depende, fundamentalmente, de la comorbilidad⁵ y la fragilidad⁶⁻¹⁰. Estos datos hacen evidente la necesidad de una evaluación más compleja basada en el índice de fragilidad que, además de las comorbilidades, tiene en cuenta el estado funcional y la presencia de síndromes geriátricos.

En estudios poblacionales, la prevalencia de fragilidad varía entre un 4,9 al 27,3% y de pre-fragilidad entre un 34,6 al 50,9%. Por grupos de edad, la prevalencia es del 7% en > 65 años y del 20% en > 80 años⁶ y se sitúa entre el 23 y el 30%^{8,9} en los pacientes que ingresan en UCI. En estos casos, la fragilidad fue un factor pronóstico independiente de la edad asociado a mayor mortalidad durante el ingreso y a los 6 meses tras el alta. Los estudios consultados recomiendan el uso de herramientas para detectar los pacientes frágiles desde su ingreso al hospital. El *Frailty Index* (FI) fue el más utilizado, ya que tiene buena capacidad para discriminar a subgrupos de pacientes, y su uso se podría extrapolar a la pandemia de COVID-19 para la selección de pacientes con más fragilidad.

Actualmente, nuestro grupo está desarrollando un estudio donde analizamos el impacto de la fragilidad en pacientes ancianos que ingresan por fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica no invasiva (VMNI): estudio *FRAGANCIA* («Estudio sobre el impacto de la FRAGilidad en ANCIanos que requieren VMNI»). Un análisis intermedio de los resultados, aún no publicados, sugiere que la fragilidad en población anciana se relaciona con mayor mortalidad precoz (< 5 días desde el ingreso) y al año de seguimiento (26 pacientes frágiles vs. cuatro pacientes del otro grupo, $p = 0,002$) (tabla 1), y que el FI es capaz de diferenciar a estos grupos de riesgo.

Somos conscientes de que el FI no es la única respuesta a los problemas de priorización que hemos vivido durante la pandemia de la COVID-19, con momentos de falta de recursos hasta para los pacientes más jóvenes y sanos. En una reciente editorial, publicada en el *The New England Journal of Medicine*, los autores plantean la situación de tener que elegir entre dos o más pacientes para la asignación de un recurso, como el ingreso en la UCI¹¹. La necesidad de equilibrar múltiples valores éticos para indicar diversas intervenciones y la asignación de recursos limitados puede generar diferentes criterios sobre cuánto peso dar a cada valor en un caso en particular. Esta situación real durante la pandemia de COVID-19, apoya la necesidad de elaborar procedimientos de asignación de recursos justos que incluyan a todos los actores involucrados en la asistencia del paciente, y al propio paciente y su familia, con el objetivo de desarrollar criterios de priorización para la toma de decisiones en la adversidad, sin transferir esta carga a un único profesional sanitario en una situación puntual. En el momento actual, no disponemos de criterios válidos para negar el ingreso en UCI a las personas con buena esperanza de vida. Las lecciones aprendidas de esta pandemia refuerzan la necesidad del Sistema de Salud de aumentar sus recursos para la adaptación a la emergencia.

En la adversidad, los neumólogos hemos puesto en valor nuestros conocimientos de TRNI en pacientes críticos y semicríticos, y la importancia del desarrollo de las UCIR. La UCIR juega un papel no solo en el tratamiento del paciente agudo, sino también en el destete de los pacientes ingresados en la UCI, pudiendo liberar camas. La UCIR ha vaciado de razones la necesidad de reservar camas de UCI «por si acaso», ya que la retirada de este recurso

a un paciente para asignarlo a otro con más probabilidades de éxito, es justificable en la situación de pandemia¹¹, y más aún cuando el paciente inicial se puede trasladar a una UCIR, donde la retirada de la VMI sería sustituida por TRNI y con un grado de monitorización y cuidados superior a una sala de hospitalización convencional.

La elaboración de protocolos asistenciales conjuntos con las Unidades de Cuidados Intensivos, los servicios de Medicina Interna y de Urgencias, junto con Neumología, es elemental para maximizar la gestión de los recursos disponibles. La selección previa de los pacientes con herramientas fáciles e intuitivas, como el FI, es indispensable para mejorar la eficiencia en la toma de decisiones.

Entre los muchos cambios que acontecerán tras la pandemia de COVID-19, creemos que el desarrollo de la UCIR y el liderazgo de la Neumología en la toma de decisiones sobre «pacientes límites», como los ancianos, unificando criterios de selección, clarificando el concepto de fragilidad e integrando su uso en nuestra práctica clínica, será, sin duda, uno de los más relevantes.

Bibliografía

- García Pérez MA. Los principios de la bioética y la inserción social de la práctica médica. *Rev Adm San.* 2006;4:341-56.
- Rubio Sanchíz O (coordinadora), Grupo de Trabajo de Bioética de la SEMICYUC. Recomendaciones éticas para la toma de decisiones en la situación excepcional de crisis por pandemia COVID-19 en las Unidades de Cuidados Intensivos (SEMICYUC). Disponible en <https://semicyuc.org/wpcontent/uploads/2020/03/%C3%89tica.SEMICYUC-COVID-19.pdf>. [último acceso el 05 de abril de 2020].
- Situación de COVID-19 en España. Basada en la notificación diaria de casos de COVID-19 al Ministerio de Sanidad. Disponible en <https://cneocovid.isciii.es/covid19/> [último acceso el 05 de abril de 2020].
- Joynt GM, Gomersall CD, Tan P, Lee A, Cheng CA, Wong EL. Prospective evaluation of patients refused admission to an intensive care unit: triage, futility and outcome. *Intensive Care Med.* 2001;27:1459-65.
- Vallet H, Riou B, Boddaert J. [Elderly patients and intensive care: Systematic review and geriatrician's point of view]. *Rev Med Interne.* 2017;38:760-5.
- Kizilerslanoglu MC, Civelek R, Kilic MK, Sumer F, Varan HD, Kara O, et al. Is frailty a prognostic factor for critically ill elderly patients? *Aging Clin Exp Res.* 2017;29:247-55.
- Muscudere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, et al. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2017;43:1105-22.
- Le Maguet P, Roquilly A, Lasocki S, Asehnoun K, Carise E, Saint Martin M, et al. Prevalence and impact of frailty on mortality in elderly ICU patients: a prospective, multicenter, observational study. *Intensive Care Med.* 2014;40:674-82.
- Zampieri FG, Iwashyna TJ, Vigiante EM, Taniguchi LU, Viana WN, Costa R, et al. Association of frailty with short-term outcomes, organ support and resource use in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2018;44:1512-20.
- Choi J, Ahn A, Kim S, Won CW. Global prevalence of physical frailty by Fried's Criteria in Community-Dwelling Elderly with National population-based surveys. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:548-50.
- Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2049-55.

Gonzalo Segrelles-Calvo^{a,*}, José Ignacio de Granda-Orive^b, Daniel López-Padilla^c y Enrique Zamora García^d

^a Servicio de Neumología, Unidad de Cuidados Intermedios Respiratorios. Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Unidad de Soporte Ventilatorio y Trastornos del Sueño. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Spanish Sleep Network, Madrid, España

^d Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gsegrelles@hotmail.com (G. Segrelles-Calvo).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.036>

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

Hydroxychloroquine and Potential Drug Interactions in Older Adults



La hidroxiclороquina y las posibles interacciones farmacológicas en ancianos

Dear Editor,

Hydroxychloroquine has in vitro activity against severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and other coronaviruses. It is currently under investigation in clinical trials for pre-exposure or post-exposure prophylaxis of SARS-CoV-2 infection, and treatment of patients with mild, moderate, and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19).¹ There are no currently available data from Randomized Clinical Trials to inform clinical guidance on the use, dosing, interactions, or duration of hydroxychloroquine for prophylaxis or treatment of COVID-19 infection. Recently, Gautret and cols have reported that hydroxychloroquine treatment is significantly associated with viral load reduction/disappearance in COVID-19 patients and its effect is reinforced by azithromycin (drug interaction).² Preliminary results have confirmed that viral positivity in respiratory secretions was significantly decreased at day 6 in hydroxychloroquine treated COVID-19 patients versus those with supportive care, supporting the current choice of hydroxychloroquine as first-line

treatment.^{2,3} Despite of limited studies, nowadays, hydroxychloroquine is recommended for hospitalized patients confirmed COVID-19 patients, with mild-to moderate disease, age >65 years and/or underlying end organ dysfunction (lung, heart, liver, etc.), diabetes, coronaropathy, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension or severe disease.

General guiding principles are based on these considerations, however, the therapeutic window is quite narrow (cardiotoxicity/arrhythmia), requiring caution for use at higher cumulative dosages, taking also into account that therapy will be required mostly in older patients and/or in case of severe disease. In addition, the slow elimination and the variable pharmacokinetics of hydroxychloroquine frequently lead to delayed actions and a variable clinical response. It is possible that this variability arises partly from drug-drug interactions (DDIs) and genetic differences in the capacity to metabolize hydroxychloroquine, as has been shown for many other drugs.⁴

Contradictory results of the inhibitory effect of HCQ on cytochrome-P450 isoenzyme 2D6 (CYP2D6) activity in vivo have been published in humans. Generally, all drugs metabolized by CYP2D6 may inhibit each other's metabolism. Because of the great variety of drugs metabolized by CYP2D6 (antiarrhythmics, antihypertensives, β -adrenoceptor antagonists, monoamine oxidase inhibitors, morphine derivatives, antipsychotics and antidepressants), characterization of potential interacting drugs affecting the activity of this enzyme is clinically important and can