



ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Exacerbación aguda de EPOC en la época de COVID 19

Franco Montufar Andrade Internista Neumólogo Infectólogo. Presidente Capítulo Occidental Norte. Coordinador comité de neumonía
German A Díaz Santos. Internista Neumólogo. Presidente Capítulo Central.
Carlos Matiz. Internista Neumólogo. Presidente Junta Directiva Nacional.
Abraham Ali Munive. Internista Neumólogo. Coordinador Comité de EPOC.
Manuel Pacheco. Internista Neumólogo. Presidente Capítulo Eje Cafetero.

Avalan

Junta directiva Nacional Asociación Colombiana de neumología y cirugía del tórax.

Comité EPOC Asociación Colombiana de neumología y cirugía del tórax.

Introducción

Desde la aparición de la pandemia de COVID-19, se debe priorizar el diagnóstico y manejo de la Exacerbación aguda de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), diferenciando exacerbaciones agudas infecciosas y no infecciosas para evitar el sobre uso de antibióticos cuando no es requerido. Adicionalmente debemos afianzar el concepto de exacerbación aguda de EPOC, como una entidad diferente de la Neumonía en paciente con EPOC, si bien las dos pueden tener síntomas similares, **la Exacerbación aguda de EPOC NO cursa con opacidades de ocupación alveolar y/o consolidaciones en la radiografía o en tomografía del tórax.**

El objetivo de esta revisión es esclarecer conceptos con base en la evidencia y recomendaciones actuales para el manejo de estas enfermedades que se pueden mezclar, llegando a recomendaciones y sugerencias tanto para el diagnóstico como el tratamiento. Conforme aparezca nueva información se darán nuevas recomendaciones.

Coronavirus

Los Coronavirus son virus RNA que circulan a nivel mundial, incluyendo Colombia y generan el denominado resfriado común o “gripe”. Hay 4 géneros (alfa, beta, delta y gamma) y seis especies, de los cuales los géneros alfa y beta son los que infectan a humanos. Tres especies son las que comprometen el tracto respiratorio inferior y tienen características epidémicas, alta transmisibilidad y mortalidad, son de origen zoonótico (teoría más aceptada al momento) y producen enfermedad respiratoria aguda severa: SARS-Co que genero el Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus (SARS-Co) en 2002-2003 en el Sur Oeste asiático en Guandong (China), MERS-Co que ocasiono el Síndrome respiratorio del Oriente medio en 2013 en Arabia Saudí y SARS-Cov2 que está ocasionando la pandemia actual de enfermedad por nuevo coronavirus(COVID-19) y que se inició en Wuhan provincia de Hubei (China) en diciembre de 2019.

Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG)

La infección respiratoria aguda comprende un grupo de enfermedades respiratorias que afectan tanto el tracto respiratorio superior e inferior, con evolución de 10 días o menos, ocasionadas por virus o bacterias e inusualmente hongos y micobacterias, con similar sintomatología clínica. Son las primeras causas de atención ambulatoria en el mundo y se incluyen también en las primeras seis causas de atención hospitalaria y mortalidad a nivel mundial. En Colombia, según el sistema de vigilancia del Ministerio de la protección social, la notificación de casos por IRA a la semana epidemiológica 52 de diciembre 2019 fue de 6.706.324 casos en consulta externa y urgencias, 223.424 casos de hospitalización en salas generales y 21.444 casos de hospitalización en UCI.

La mayoría de los pacientes con IRAG, reciben tratamiento con antibióticos de forma empírica y hasta un 40% de estos casos no lo requieren, sumado a los efectos colaterales y cambios en la resistencia microbiana, por lo cual es importante un adecuado diagnóstico, para una terapia dirigida temprana, que se traduzca en la optimización de uso de antimicrobianos.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

La EPOC es una enfermedad caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación al flujo aéreo debido a anormalidades de la vía aérea y/o destrucción del parénquima pulmonar. **(Se recomienda complementar con Guía EPOC estable - ASONEUMOCITO)** La prevalencia de la enfermedad a nivel mundial es del 11.8% para hombres y del 8.5% para mujeres. Para Colombia según PREPOCOL la prevalencia es del 14,5% y 8,9%, respectivamente, en individuos mayores de 40 años.

Definiciones operativas de caso para SARS-Cov2 (COVID-19)

Recomendamos ante las definiciones cambiantes por las situaciones o condiciones de cada país, ver las definiciones adoptadas por el ministerio de salud y protección social de Colombia y la OMS.

Exacerbación aguda de EPOC

Es el empeoramiento agudo de síntomas respiratorios en un paciente con EPOC y que resultan en tratamientos adicionales. Las agudizaciones están asociadas a incremento de la inflamación de la vía aérea, incremento en la producción de moco y atrapamiento aéreo, causando disnea que es la manifestación principal de una agudización, además de incremento de la cantidad y purulencia del esputo, tos y sibilancias. Estos no son específicos y deben plantearse diagnósticos diferenciales deben ser tenidos en cuenta y parte de las herramientas que tenemos se describen en la **Tabla 1**. Los principales diagnósticos diferenciales son neumonía, neumotórax, embolia pulmonar, derrame pleural, falla cardíaca, arritmias entre otros.

Tabla 1. Diferencias entre Exacerbación de EPOC, Neumonía con EPOC y EPOC con infección por COVID-19

Diagnóstico diferencial	Exacerbación de EPOC	EPOC + neumonía Bacteriana	EPOC +COVID19
Historia medica	No historial de estar en área epidémica o contacto con paciente con infección COVID-19	No historial de estar en área epidémica o contacto con paciente con infección COVID-19	historia de estar en área epidémica o contacto con paciente con infección COVID-19
Fiebre	Normalmente no	Normalmente si	Normalmente si
Síntomas respiratorios	Agudización de los Síntomas respiratorios preexistentes. Los síntomas pre existentes son de varios meses o años de evolución y son disnea, tos, expectoración sin evidencia radiográfica de neumonía	Usualmente incremento de la tos, fiebre, esputo purulento o aumentos de síntomas respiratorios previos, asociado a Hallazgos radiográficos que sugieren compromiso parenquimatoso.	Pueden ser síntomas respiratorios leves a severos. Usualmente fiebre, fatiga, boca seca, incremento de la disnea, malestar general, adinamia, mialgias y acompañarse de dolor abdominal, diarrea, y empeoramiento de síntomas después de 6-7 días. Puede progresar a falla ventilatoria mixta.
Manifestación clínica	Manifestación pulmonar crónica (agravadas o recién desarrolladas)	Consolidación pulmonar y/o movilización de secreciones	Cuadros variables desde asintomáticos hasta falla ventilatoria, disfunción orgánica múltiple y síndrome de liberación de citoquinas
Hemograma	Aumento del conteo de blancos cuando hay infección bacteriana; conteo de linfocitos normal	Aumento del conteo de células blancas con o sin desviación a la izquierda.	Inicialmente, leucocitos normales o bajos; conteo de linfocitos disminuidos,
Imágenes	Imágenes compatibles con EPOC (enfisema, bulas, engrosamiento de la vía aérea) si está acompañado de infección puede haber consolidación.	Además de imágenes sugerentes de EPOC hay consolidaciones o cambios intersticiales con o sin derrame pleural	Además de imágenes sugerentes de EPOC, COVID-19 tiene compromiso y cambios parenquimatosos usualmente áreas de vidrio esmerilado o, consolidaciones periféricas múltiples y es raro el derrame pleural.
Detección de COVID-19	Negativo	Negativo	Positivo

En la exacerbación aguda de EPOC (EAEPOC) debemos tener en cuenta que la duración de los síntomas durante la agudización es de 7 a 10 días, pero en muchos pacientes los síntomas pueden ser más prolongados y hasta en un 20% de los pacientes no se recuperan sino después de 8 semanas. Si la severidad de la EPOC es mayor, los síntomas son más duraderos y la recuperación también es más lenta. Nunca olvidar que en la exacerbación aguda se debe continuar el manejo de la EPOC estable.

Clasificación de la exacerbación aguda

Leve: tratada solo con broncodilatadores de corta acción

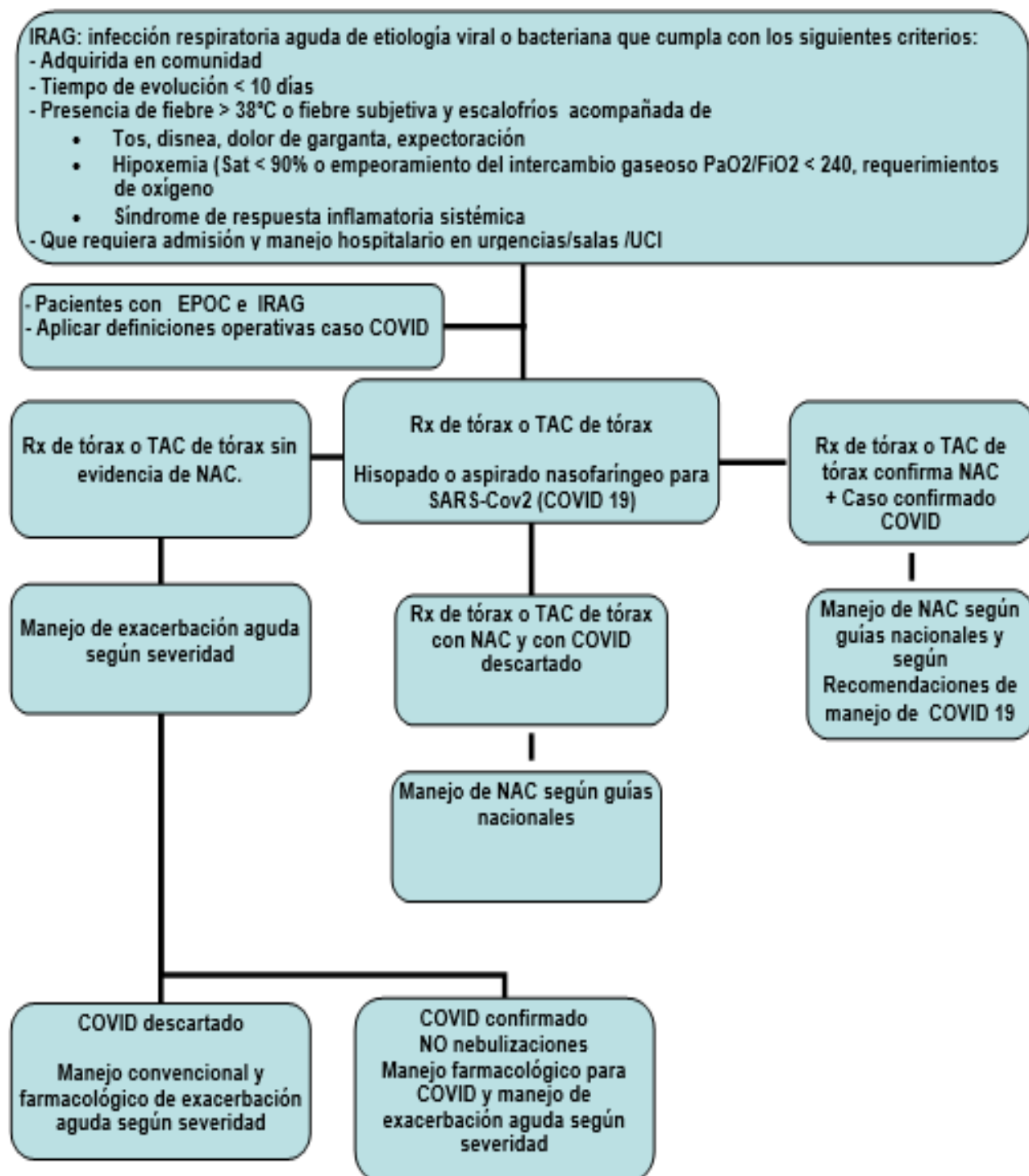
Moderada: requiere manejo con broncodilatadores de corta acción, esteroides orales y en ocasiones antibióticos

Severa: paciente requiere hospitalización en urgencias, sala de hospitalización y en ocasiones por falla ventilatoria traslado a UCI

En pacientes hospitalizados la Clasificación de la agudización debe estar basada en presencia de síntomas y signos clínicos y actualmente **se sugiere la siguiente Clasificación**

- **Agudización sin falla ventilatoria:** frecuencia respiratoria 20 a 30 por minuto, uso de músculos accesorios, no cambios en el estado mental, hipoxemia mejora con venturi 28 al 35%, sin hipercapnia
- **Agudización con falla ventilatoria no amenazante de la vida:** FR > 30, uso de músculos accesorios, no cambios en el estado mental, hipoxemia que mejora con venturi 28 al 35%, hipercapnia (PCO₂ incrementada respecto al nivel basal o PaCO₂ 50-60 mm Hg)
- **Agudización con falla ventilatoria amenazante de la vida:** FR > 30, uso de músculos accesorios, cambios agudos en el estado mental, hipoxemia que no mejora con venturi o que requiere FiO₂ > 40%, hipercapnia (PCO₂ incrementada respecto al nivel basal o PaCO₂ > 60 mm Hg o presencia de acidosis con PH ≤ 7.25)

Figura 1. Flujograma atención de manejo con Exacerbación aguda de EPOC-IRAG en la época actual de COVID.



Manejo de la exacerbación aguda no amenazante de la vida en Urgencias

Algunos pacientes requieren hospitalización (**Tabla 2**) y se debe determinar la severidad con base en signos clínicos, gases arteriales y radiografía del tórax (descartar neumonía, neumotórax, falla cardíaca, derrame pleural).

Tabla 2. Indicaciones para hospitalización

- Paciente con exacerba FR >30, hipoxemia, uso de músculos accesorios, empeoramiento súbito de la disnea, desaturación, confusión y letargia.
- Falla respiratoria aguda.
- Aparición de nuevos signos como cianosis y edemas periféricos.
- Falla al tratamiento médico inicial de una agudización.
- Presencia de comorbilidades serias: falla cardíaca, arritmias nuevas.
- Carencia de soporte adecuado en casa.

Las siguientes son las medidas a tomar en urgencias (exacerbación aguda no amenazante de la vida): (**Tabla 3**)

- Administrar oxígeno suplementario con vigilancia mediante oximetría continua y gases arteriales
- Broncodilatadores:
 - Incrementar dosis o frecuencia de broncodilatadores de corta acción
 - Combinar B2 de acción corta y anticolinérgicos: salbutamol 2 inhalaciones cada 20 minutos por 1 hora, luego 2 inhalaciones cada hora por 2 o 3 horas y luego cada 2 o 4 horas. NO utilizar B2 nebulizados en el contexto de la EPIDEMIA COVID-19.
 - Iniciar broncodilatadores de larga acción lo más rápido posible ya sea con o sin esteroides inhalados
 - Usar cámaras espaciadoras
- Corticoides sistémicos orales o vía venosa por 5 días.
- Antibióticos orales o venosos CUANDO haya signos de infección y cumpla los criterios de IRAG y se descarten causas no infecciosas de la agudización:
 - Criterios de IRAG
 - La purulencia del esputo puede ser indicativo de infección, pero la sensibilidad es del 94% y especificidad del 52%.
 - La utilización de la PCR como guía para uso de AB ha logrado reducción de los mismos en un 77.4% al 47.7%
- Considerar intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva siguiendo los protocolos establecidos en la epidemia actual de COVID-19. VMNI solo en casos que se haya descartado infección por COVID-19 o se tenga la oportunidad de contemporizar y descartar de manera rápida COVID-19.
- Otras medidas: administración de líquidos IV, trombo profilaxis y gastro profilaxis, identificar y tratar descompensación de comorbilidades

Manejo de la exacerbación aguda que amenaza la vida (Tabla 3)

- Los manejos de la exacerbación aguda que no amenaza la vida más:
- Atención en UCI
- Soporte ventilatorio mecánico y vasoactivo según requerimientos
- Siempre utilizar antibióticos
- Descartar otras causas (ampliar diagnósticos diferenciales)

Tabla 3. Esquemas de tratamiento empírico para exacerbación aguda de la EPOC con IRAG y sin evidencia de infección por COVID-19.

Exacerbación aguda + Infección respiratoria aguda grave en pacientes con EPOC					
Clasificación	Definición	Criterios o escalas	Exámenes	Sitio de tratamiento	Esquema de tratamiento
Grupo 1	Exacerbación leve	Agudización de la disnea y tos sin criterios de IRAG. Incremento de la disnea	No	Ambulatorio	Acetaminofén, B2 de corta acción en inhalador dosis medida. NO nebulizar Continuar manejo de EPOC estable. Educación en; Higiene de manos. Higiene de la tos. Aislamiento social. Seguimiento telefónico por entidad a cargo para determinar síntomas de alarma.
Grupo 2	Exacerbación moderada o agudización sin falla ventilatoria que ha requerido atención domiciliaria o ingresa a urgencias	FR 20 a 30 por minuto. Uso de músculos accesorios. No cambios en el estado mental. Hipoxemia Sat O ₂ <90% que mejora con oxígeno suplementario por cánula nasal o venturi 28 al 35%, sin hipercapnia Disnea mMRC 3-4/4	Examen clínico Oximetría de pulso Muestra COVID Rx de tórax PA y lateral. Paraclínicos: Hemoleucograma Función renal Función hepática Troponina LDH Dímero D Gases arteriales Electrocardiograma	Atención en sitio asignado para COVID 19 Hospitalización salas generales Observación Detectar signos y síntomas de alarma o desarrollo de NAC	B2 de corta acción en inhalador dosis medida. NO nebulizar Ciclo corto de esteroides por 5 días Antibiótico: Amoxicilina/clavulanico oral o Ampicilina/sulbactam x 5 días Manejo COVID 19 Habitación individual Hacer cumplir protocolos de: Higiene de manos Etiqueta de la tos Aislamiento de contacto Aislamiento por gotas Aislamiento por aerosoles en procedimientos que generen aerosoles

Grupo 3 y 4	Exacerbación con falla ventilatoria No amenazante de la vida	FR > 30 Disnea mMRC 4/4 Uso de músculos accesorios. No cambios en el estado mental. Hipoxemia Sat O ₂ <90%, que mejora con venturi 28 al 35%. Hipercapnia (PCO ₂ incrementada respecto al nivel basal o PaCO ₂ 50-60 mm Hg) VEF1 < 40 ≥ 3 hospitalizaciones o agudizaciones en el último año Comorbilidad: DM o enferme cardiaca o cardiovascular	Examen clínico Oximetría de pulso Muestra COVID Rx de tórax PA y lateral. Paraclínicos:	Pacientes hospitalizados en salas generales, pero deben ser considerados para cuidados intermedio o cuidado intensivo Seguimiento clínico y tener criterios ATS/IDSA para ingreso a UCI	B2 de corta acción en inhalador dosis medida. NO nebulizar Ciclo corto de esteroides vía oral o vía venosas por 5 días Antibiótico: Ampicilina/sulbactam x 5 días en EPOC 1 y 2 por espirometría Piperazilina Tazobactam o cefepime en EPOC 3 y 4 por espirometría Manejo COVID 19 Habitación individual Hacer cumplir protocolos de: Higiene de manos Etiqueta de la tos Aislamiento de contacto Aislamiento por gotas Aislamiento por aerosoles en procedimientos que generen aerosoles
Grupo 4	Exacerbación aguda con falla ventilatoria amenazante de la vida	FR > 30, uso de músculos accesorios, cambios agudos en el estado mental, hipoxemia que no mejora con venturi o que requiere FIO ₂ > 40%, hipercapnia (PCO ₂ incrementada respecto al nivel basal o PaCO ₂ > 60 mm Hg o presencia de acidosis con PH ≤ 7.25) Criterios ATS/IDSA ingreso UCI	Hemoleucograma Función renal Función hepática Troponina LDH Dímero D Gases arteriales Electrocardiograma	Hospitalización en UCI Criterios ATS/IDSA para ingreso a UCI	Ventilación mecánica invasiva (con estrategia protectora)

Manejo de COVID-19 (estas recomendaciones se deben individualizar)

Elección:

Hidroxicloroquina tabletas 200 mg: 400mg cada 12 horas vía oral 2 dosis y luego 400mg día por 10 días o Cloroquina tabletas x 250 (150 mg base) 2 tabletas cada 12 horas vía oral por 10 días. + Azitromicina 500 mg iv día iniciales y luego 250 mg día por 7 días.

No se requiere ajuste de dosis si hay alteración de función renal o hepática

Vigilancia estricta electrocardiográfica diaria, NO usar si el QTc>500 ms

Revisar medicamentos concomitantes que puedan prolongar el QT

Alternativa

Lopinavir/ritonavir 200/50: 2 tabletas vía oral cada 12 horas por 10 días (aún se requieren más estudios, pero podría ser una opción de terapia adicional en casos severos) y con contraindicación para hidroxicloroquina o cloroquina.

En casos severos o críticos considerar terapia combinada

Factores de riesgo o mal pronóstico

Hemoleucograma: Linfocitos < 1000, Neutrófilos >10.000, plaquetas < 150.000

LDH > 350 UI/L

PCR elevada >10 mg/dl

Dímero D > 1 mg/ml

Ferritina > 1200

Elevación de bilirrubinas (Bilirrubina total), transaminasas,

Elevación de azoados

Troponina elevada

Edad > 60 años

Comorbilidades: Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Enfermedad coronaria o cardiopatías, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades neoplásicas

BIBLIOGRAFÍA

Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.2020 report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>

Novel coronavirus (2019-nCoV). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019>
Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/laboratory-guidance>

Nuevo Coronavirus (COVID 19). Ministerio de Salud. https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Covid-19_copia.aspx

Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19). Interim guidance. [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))

Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report . https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/Jin-jin_Zhang_Xiang

Dong, Yi-yuan Cao, Ya-dong Yuan, Yi-bin Yang, You-qin Yan et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARSCoV-2 in Wuhan, Allergy. 2020;00:1–12. China. DOI: 10.1111/all.14238

Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> [Epub ahead of print]

Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. Lancet. 2018;391:1706-1717.

Kurai D, Saraya T, Ishii H, Takizawa H. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. Front Microbiol. 2013;4:293.

World Health Organization (WHO). WHO report on the global tobacco epidemic, 2019 (Country Profile: China). https://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/chn.pdf?ua=1. Accessed February 17, 2020.

Seys L, Widagdo W, Verhamme FM, et al. DPP4, the middle east respiratory syndrome coronavirus receptor, is upregulated in lungs of smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients. Clin Infect Dis. 2018;66:45-53.

Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.*2005;11:875-879.

Kuba K, Imai Y, Rao S, Jiang C, Penninger JM. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *J Mol Med.*2006;84:814-820.

Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6:271-276.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf

Comportamiento de la notificación de infección respiratoria aguda grave en Colombia. https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019_Boletin_epidemiologico_semana_52.pdf

Remolina Y, Ulloa M, Vargas H, Diaz L, Gomez S, Saavedra A y cols. Viral Infection in Adults with Severe Acute Respiratory Infection in Colombia. *PLoS One.* DOI:10.1371/journal.pone.0143152 Nov 17; 2015.

Wansaula Z, Olsen S, Casal M, Golenko C, Erhart L, Kammerer P et al. Surveillance for severe acute respiratory Infections in Southern Arizona, 2010-2014. *Influenza and Other Respiratory Virus.*2016; 10(3): 161-169.

Zheng J, Huo X, Huai Y, Xiao L, Jiang H, Klena J, et al. Epidemiology, Seasonality and treatment of Hospitalized Adults and Adolescents With Influenza in Jingzhou, China, 2010-2012. *PLoS ONE* 11(3):e0150713.doi:10.1371/journal.pone.0150713

Marcone D, Carballal G, Ricarte C y Echavarria M. Diagnostico de virus respiratorios utilizando un sistema automatizado de PCR multiples (FilmArray) y su comparacion con metodos con metodos convencionales. *Rev Argn Microbiol.*2015;47(1):29-35

Pillet S, Lardeux M, Dina J, Grattard F, Verhoeven P, Le Goff J et al. Comparative Evaluation of six Commercialized Multiplex PCR Kits for de diagnosis of respiratory Infections. *PLoS ONE* 8(8):e72174.doi:10.1371/journal.pone.0072174

Southern T, VanSchooneveld T, Bannister D, Brown T, Crismon A, Buss S et al. Implementation and performance of the BioFire FilmArray Blood culture identification panel with antimicrobial treatment recommendations for bloodstream infections at midwestern academic tertiary hospital. *Diagnostic Microbiol and Infect Dis.*2015; 81: 96-101

Harris A, Hicks L and Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for High-Value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.*2016;164:425-434.doi:10.7326/M15-1840

Jain S, Self W.H, Wunderink R.G, Fakhran S, Balk R, Bramley A.m, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.*2015; 373:415-27

Montufar FE, Varon F, Giraldo L, Saenz O, Roriguez A, Alarcon A y cols. Recomendaciones para el diagnostico, tratamiento y prevencion de la neumonia adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes. *Infectio.* 2013; 17(Supl 1):1-38

de la Poza Abad M, Mas Dalmau G, Moreno Bakedano M, González González AI, Canellas Criado Y, Hernández Anadón S, et al. Prescription Strategies in Acute Uncomplicated Respiratory Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016 Jan;176(1):21-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7088

Ribeiro AF, Pellini AC, Kitagawa BY, Marques D, Madalosso G, de Cassia Nogueira Figueira G, et al. Risk factors for death from Influenza A(H1N1)pdm09, State of São Paulo, Brazil, 2009. *PLoS One.* 2015 Mar 16;10(3):e0118772. doi: 10.1371/journal.pone.0118772. eCollection 2015.

Gadsby N, Russell C, McHugh M, Mark H, Conway Morris A, Laurenson I et al. Comprehensive Molecular Test for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumoniae. *Clin Infect Dis.*2016;62(7):817-23

De Serres G, Lampron N, La Forge J, Rouleau I, Bourbeau J, Weiss K, et al. Importance of viral and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Clin Virol.* 2009; 46: 129-133.

Khanna M, Agrawal N, Gupta S, Saini S, et al. Prevalence of Respiratory Viruses in Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; *Austin Virol and Retrovirology.* 2016; 3(1): 1018.

Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-

randomized clinical trial. [Int J Antimicrob Agents](#). 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print]

[Devaux CA](#), [Rolain JM](#), [Colson P](#), [Raoult D](#). New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? [Int J Antimicrob Agents](#). 2020 Mar 11:105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938. [Epub ahead of print]

[Cascella M](#)¹, [Rajnik M](#)², [Cuomo A](#)³, [Dulebohn SC](#), [Di Napoli R](#)⁴. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020-. 2020 Mar 20.

Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2

Int J Antimicrob Agents (2020 Feb 15), Article 105923, [10.1016/j.ijantimicag.2020.105923](#)

X Yao, F Ye, M Zhang, C Cui, B Huang, P Niu, *et al*. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

Clin Infect Dis (2020 Mar 9), [10.1093/cid/ciaa237](#)