

## Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2020	Lancet Respir Med	30,7	Circunstancias especiales	Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, Morton CE, Bhaskaran K, Brown JP, et al.	8(11):1106-20.

### Texto en inglés

**Background:** Early descriptions of patients admitted to hospital during the COVID-19 pandemic showed a lower prevalence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) than would be expected for an acute respiratory disease like COVID-19, leading to speculation that inhaled corticosteroids (ICSs) might protect against infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 or the development of serious sequelae. We assessed the association between ICS and COVID-19-related death among people with COPD or asthma using linked electronic health records (EHRs) in England, UK.

**Methods:** In this observational study, we analyzed patient-level data for people with COPD or asthma from primary care EHRs linked with death data from the Office of National Statistics using the OpenSAFELY platform. The index date (start of follow-up) for both cohorts was March 1, 2020; follow-up lasted until May 6, 2020. For the COPD cohort, individuals were eligible if they were aged 35 years or older, had COPD, were a current or former smoker, and were prescribed an ICS or long-acting  $\beta$  agonist plus long-acting muscarinic antagonist (LABA-LAMA) as combination therapy within the 4 months before the index date. For the asthma cohort, individuals were eligible if they were aged 18 years or older, had been diagnosed with asthma within 3 years of the index date, and were prescribed an ICS or short-acting  $\beta$  agonist (SABA) only within the 4 months before the index date. We compared the outcome of COVID-19-related death between people prescribed an ICS and those prescribed alternative respiratory medications: ICSs versus LABA-LAMA for the COPD cohort, and low-dose or medium-dose and high-dose ICSs versus SABAs only in the asthma cohort. We used Cox regression models to estimate hazard ratios (HRs) and 95 % CIs for the association between exposure categories and the outcome in each population, adjusted for age, sex, and all other prespecified covariates. We calculated e-values to quantify the effect of unmeasured confounding on our results.

**Findings:** We identified 148 557 people with COPD and 818 490 people with asthma who were

given relevant respiratory medications in the 4 months before the index date. People with COPD who were prescribed ICSs were at increased risk of COVID-19-related death compared with those prescribed LABA-LAMA combinations (adjusted HR 1.39 [95 % CI 1.10-1.76]). Compared with those prescribed SABAs only, people with asthma who were prescribed high-dose ICS were at an increased risk of death (1.55 [1.10-2.18]), whereas those given a low or medium dose were not (1.14 [0.85-1.54]). Sensitivity analyses showed that the apparent harmful association we observed could be explained by relatively small health differences between people prescribed ICS and those not prescribed ICS that were not recorded in the database (e value lower 95 % CI 1.43).

**Interpretation:** Our results do not support a major role for regular ICS use in protecting against COVID-19-related death among people with asthma or COPD. Observed increased risks of COVID-19-related death can be plausibly explained by unmeasured confounding due to disease severity.

## Riesgo de muerte relacionada con COVID-19 en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma con glucocorticoides inhalados prescritos: un estudio observacional de cohortes utilizando la plataforma OpenSAFELY

**Fundamento.** Las primeras descripciones de pacientes con ingreso hospitalario durante la pandemia de COVID-19 mostraron una menor prevalencia de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de lo que cabría esperar para una enfermedad respiratoria aguda como la COVID-19, conllevando especulaciones sobre un posible factor protector de los glucocorticoides inhalados (GCI) en la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 o en el desarrollo de secuelas graves. Evaluamos la asociación entre los GCI y la muerte relacionada con la COVID-19 entre los pacientes con EPOC o asma mediante registros electrónicos de salud (RES) en Inglaterra, Reino Unido.

**Métodos.** En este estudio observacional, analizamos los datos a nivel de paciente para personas con EPOC o asma de los RES de Atención Primaria vinculados con datos de muerte de la Oficina Nacional de Estadística utilizando la plataforma OpenSAFELY. La fecha índice (inicio del seguimiento) para ambas cohortes fue el 1 de marzo de 2020; el seguimiento duró hasta el 6 de mayo de 2020. Para la cohorte de EPOC, los individuos eran elegibles si tenían 35 años o más, tenían EPOC, eran o habían sido fumadores y tenían prescrito un GCI o un agonista  $\beta$  de acción prolongada más un antagonista muscarínico de acción prolongada (LABA-LAMA) como terapia combinada en los 4 meses anteriores a la fecha índice. Para la cohorte de asma, los individuos eran elegibles si tenían 18 años o más, habían sido diagnosticados de asma dentro de los 3 años previos a la fecha índice y se les había prescrito un GCI o agonista  $\beta$  de acción corta (SABA) en los 4 meses anteriores a la fecha índice. Se comparó el resultado de muerte relacionada con COVID-19 entre los pacientes que tenían prescrito un GCI y los que tenían recetados medicamentos respiratorios alternativos: GCI vs. LABA-LAMA para la cohorte de EPOC, y dosis bajas o medias y dosis altas de GCI vs. SABA solo en la cohorte de asma. Se utilizaron modelos de regresión de Cox para estimar los cocientes de riesgos instantáneos (CRI) y los IC del 95 % para la asociación entre las categorías de exposición y el resultado en cada población, ajustado por edad, sexo y todas las demás covariables preespecificadas. Se calculó el valor-E para cuantificar el efecto sobre los resultados de posibles factores de confusión no evaluados.

**Hallazgos.** Se identificaron 148.557 pacientes con EPOC y 818.490 pacientes con asma que habían recibido medicación respiratoria relevante en los 4 meses anteriores a la fecha índice. Los

pacientes con EPOC con GCI recetados tuvieron un mayor riesgo de muerte relacionada con COVID-19 en comparación con los que tenían prescritas combinaciones de LABA-LAMA (HR ajustado 1,39 [IC del 95 %: 1,10 a 1,76]). En comparación con los pacientes que tenían prescrito únicamente SABA, las personas con asma con dosis altas de GCI prescritas tuvieron un mayor riesgo de muerte (1,55 [1,10 a 2,18]), mientras que las que recibían dosis bajas o medias no lo tuvieron (1,14 [0,85 a 1,54]). El análisis de sensibilidad mostró que la aparente asociación de riesgo encontrada en relación con los GCI podría explicarse por diferencias de salud relativamente pequeñas no registradas en la base de datos entre las personas que tenían prescritos GCI y las que no (límite inferior del IC del 95 % del valor-E: 1,43).

**Interpretación.** Nuestros resultados no respaldan un papel protector relevante del uso regular de GCI contra la muerte relacionada con COVID-19 en las personas con asma o EPOC. El aumento observado del riesgo de muerte relacionada con COVID-19 podría explicarse por factores de confusión no medidos en relación con diferencias en la gravedad de la enfermedad de base.