



# Virus y EPOC

**Dr. Alejo Erice Calvo-Sotelo**

**Servicio de Medicina Interna  
Hospital ASEPEYO  
Coslada (Madrid)**

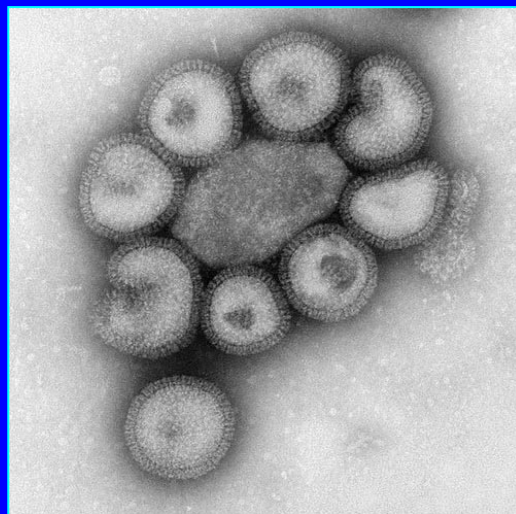


# **Virus y EPOC**

## **Indice**

- **Virus y agudización de la EPOC**
- **Virus y EPOC estable**
- **Virus y progresión de la EPOC**
- **Prevención, profilaxis y tratamiento**
- **Conclusiones**

# **Virus y agudización de la EPOC**



# Agudización en COPD: Definición

**“Sustained worsening of the patient’s condition from the stable state and beyond normal day-to-day variations, that is acute in onset and necessitates a change in regular medications in a patient with underlying COPD.”**

*Rodríguez Roisín R. Chest 2000; 117:398S*



# **Virus y Agudización de la EPOC**

- **El desarrollo de técnicas sensibles y específicas para la detección de virus en muestras clínicas permite establecer el papel de éstos en la agudización de la EPOC.**
  - **Cultivos “rápidos” (shell vial)**
  - **ELISA, inmunofluorescencia (IF)**
  - **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**

# Microbial Pathogens in COPD

**Table 1. Microbial Pathogens in COPD.\***

| Microbe                          | Role in Exacerbations                                           | Role in Stable Disease                                   |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Bacteria</b>                  |                                                                 |                                                          |
| <i>Haemophilus influenzae</i>    | 20–30% of exacerbations                                         | Major role                                               |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>  | 10–15% of exacerbations                                         | Minor role                                               |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>     | 10–15% of exacerbations                                         | Minor role                                               |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>    | 5–10% of exacerbations, prevalent in advanced disease           | Probably important in advanced disease                   |
| Enterobacteriaceae               | Isolated in advanced disease, pathogenic significance undefined | Undefined                                                |
| <i>H. haemolyticus</i>           | Isolated frequently, unlikely cause                             | Unlikely                                                 |
| <i>H. parainfluenzae</i>         | Isolated frequently, unlikely cause                             | Unlikely                                                 |
| <i>Staphylococcus aureus</i>     | Isolated infrequently, unlikely cause                           | Unlikely                                                 |
| <b>Viruses</b>                   |                                                                 |                                                          |
| Rhinovirus                       | 20–25% of exacerbations                                         | Unlikely                                                 |
| Parainfluenza virus              | 5–10% of exacerbations                                          | Unlikely                                                 |
| Influenza virus                  | 5–10% of exacerbations                                          | Unlikely                                                 |
| Respiratory syncytial virus      | 5–10% of exacerbations                                          | Controversial                                            |
| Coronavirus                      | 5–10% of exacerbations                                          | Unlikely                                                 |
| Adenovirus                       | 3–5% of exacerbations                                           | Latent infection seen, pathogenic significance undefined |
| Human metapneumovirus            | 3–5% of exacerbations                                           | Unlikely                                                 |
| <b>Atypical bacteria</b>         |                                                                 |                                                          |
| <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> | 3–5% of exacerbations                                           | Commonly detected, pathogenic significance undefined     |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>     | 1–2% of exacerbations                                           | Unlikely                                                 |
| <b>Fungi</b>                     |                                                                 |                                                          |
| <i>Pneumocystis jiroveci</i>     | Undefined                                                       | Commonly detected, pathogenic significance undefined     |

\* References for this table are listed in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at [www.nejm.org](http://www.nejm.org).



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# **Virus y Agudización de la EPOC**

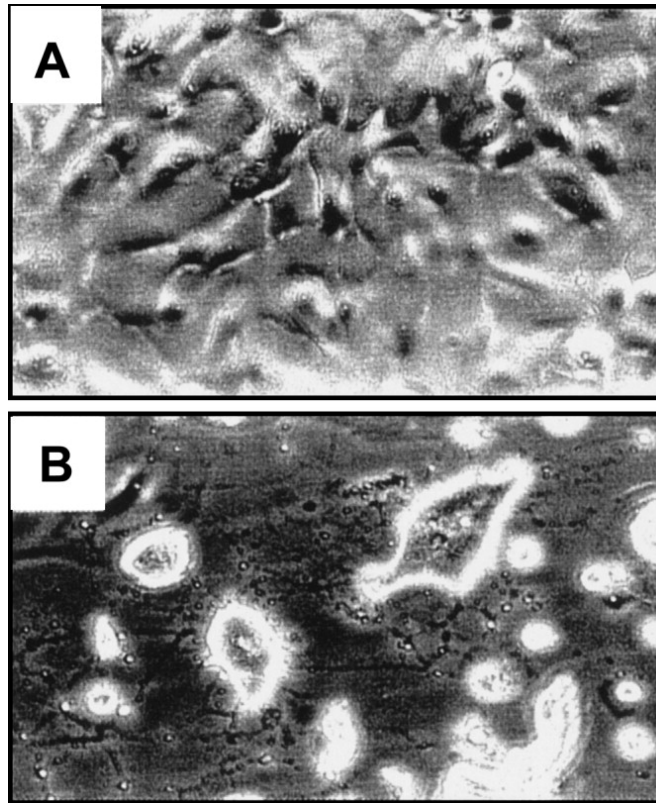
- **El desarrollo de técnicas sensibles y específicas para la detección de virus en muestras clínicas permite establecer el papel de éstos en la agudización de la EPOC.**
  - **Cultivos “rápidos” (shell vial)**
  - **ELISA, inmunofluorescencia (IF)**
  - **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**
- **En 20 % - 40 % de las agudizaciones de la EPOC se detectan virus en muestras clínicas procedentes del árbol respiratorio.**

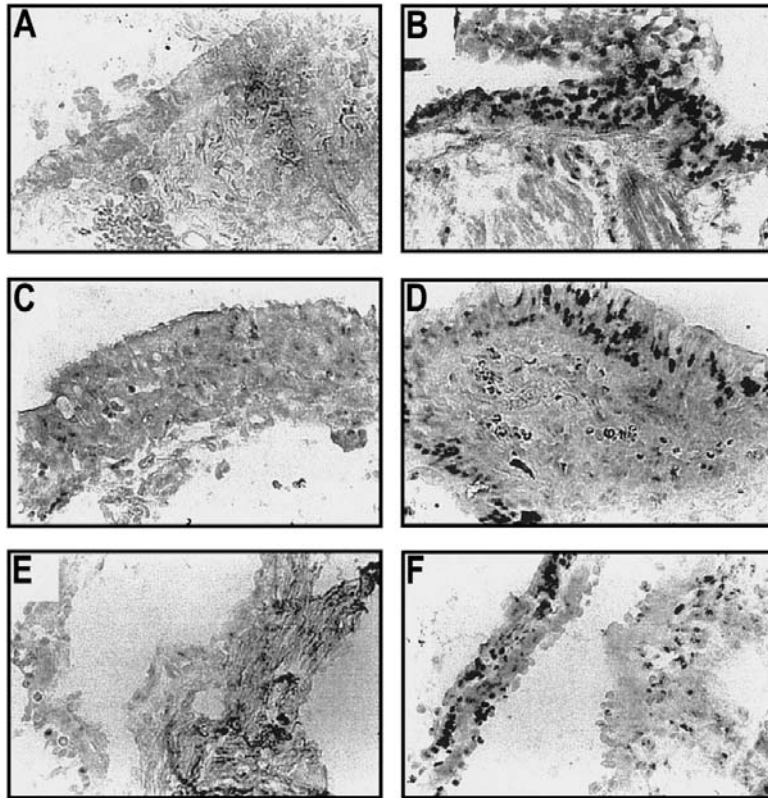
# **Virus y Agudización de la EPOC**

## **Mecanismos**

- **Infección de las células epiteliales de la vía aérea inferior**
  - **Modelo experimental *in vitro* e *in vivo* (rinovirus)**



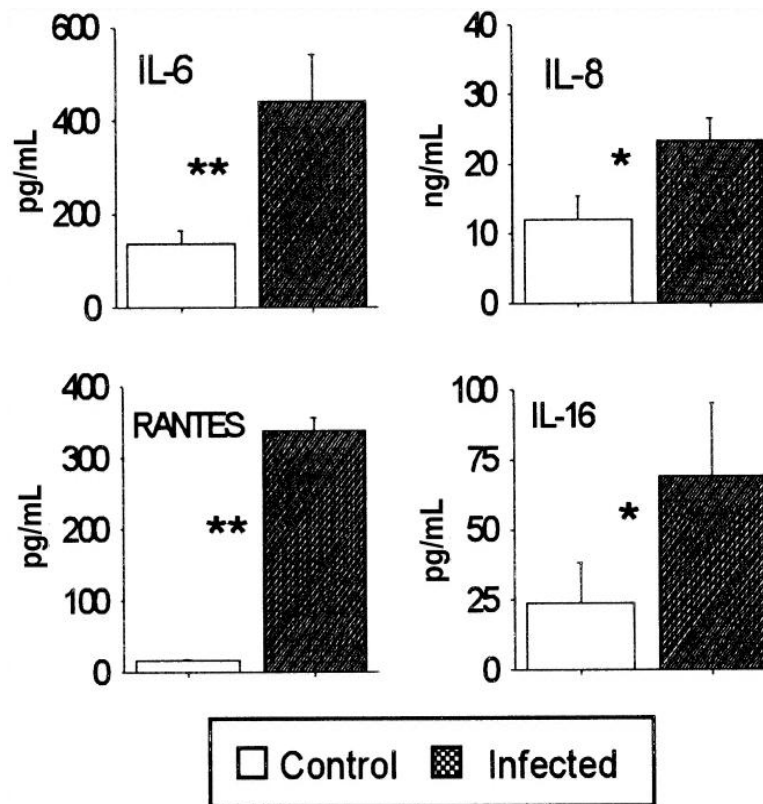




# **Virus y Agudización de la EPOC**

## **Mecanismos**

- **Infección de las células epiteliales de la vía aérea inferior**
  - Modelo experimental *in vitro* e *in vivo* (rinovirus)
- **Inducción de una respuesta proinflamatoria local**



# **Virus y Agudización de la EPOC**

## **Mecanismos**

- **Infección de las células epiteliales de la vía aérea inferior**
  - Modelo experimental *in vitro* e *in vivo* (rinovirus)
- **Inducción de una respuesta proinflamatoria local**
- **Alteración de la defensa pulmonar innata**
- **Colonización bacteriana → infección**
  - ↑ de la densidad bacteriana (CFU/mL)
  - ↑ adherencia
  - ↑ invasión

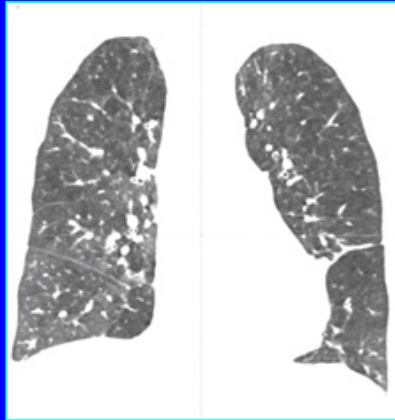
} células epiteliales respiratorias

**Las agudizaciones de la EPOC causadas por virus y bacterias (25%) producen > deterioro funcional y hospitalizaciones > prolongadas.**

# **Virus y Agudización de la EPOC**

- **Antecedentes de “catarro” en días previos (64 %).**
  - **Odinofagia**
  - **↑ disnea**
- **Clínicamente no se puede establecer qué virus es el causante de la agudización.**
  - **Rinovirus: más frecuentes (~ 60 %)**
  - **Influenza y RSV: más graves**
- **Los pacientes con agudizaciones virales tienen:**
  - **Episodios más frecuentes (4/año vs 2/año)**
  - **Mayor duración de los síntomas (13 d vs 6 d)**
  - **Cifras de fibrinógeno e IL-6 en sangre elevadas**
  - **Eosinofilia en esputo**

# **Virus y EPOC estable**



# Microbial Pathogens in COPD

**Table 1. Microbial Pathogens in COPD.\***

| Microbe                         | Role in Exacerbations                                           | Role in Stable Disease                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Bacteria</b>                 |                                                                 |                                                          |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   | 20–30% of exacerbations                                         | Major role                                               |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 10–15% of exacerbations                                         | Minor role                                               |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>    | 10–15% of exacerbations                                         | Minor role                                               |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | 5–10% of exacerbations, prevalent in advanced disease           | Probably important in advanced disease                   |
| Enterobacteriaceae              | Isolated in advanced disease, pathogenic significance undefined | Undefined                                                |
| <i>H. haemolyticus</i>          | Isolated frequently, unlikely cause                             | Unlikely                                                 |
| <i>H. parainfluenzae</i>        | Isolated frequently, unlikely cause                             | Unlikely                                                 |
| <i>Staphylococcus aureus</i>    | Isolated infrequently, unlikely cause                           | Unlikely                                                 |
| <b>Viruses</b>                  |                                                                 |                                                          |
| Rhinovirus                      | 20–25% of exacerbations                                         | Unlikely                                                 |
| Parainfluenza virus             | 5–10% of exacerbations                                          | Unlikely                                                 |
| Influenza virus                 | 5–10% of exacerbations                                          | Unlikely                                                 |
| Respiratory syncytial virus     | 5–10% of exacerbations                                          | Controversial                                            |
| Coronavirus                     | 5–10% of exacerbations                                          | Unlikely                                                 |
| Adenovirus                      | 3–5% of exacerbations                                           | Latent infection seen, pathogenic significance undefined |
| Human metapneumovirus           | 3–5% of exacerbations                                           | Unlikely                                                 |
| <b>Atypical bacteria</b>        |                                                                 |                                                          |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>     | 3–5% of exacerbations                                           | Commonly detected, pathogenic significance undefined     |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>    | 1–2% of exacerbations                                           | Unlikely                                                 |
| <b>Fungi</b>                    |                                                                 |                                                          |
| <i>Pneumocystis jiroveci</i>    | Undefined                                                       | Commonly detected, pathogenic significance undefined     |

\* References for this table are listed in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at [www.nejm.org](http://www.nejm.org).



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE



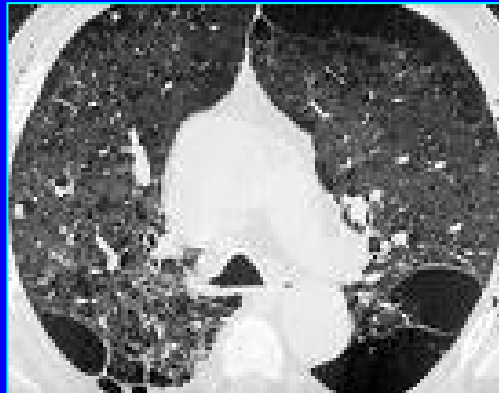
# Virus y EPOC Estable

- **La utilización de técnicas sensibles y específicas para la detección de virus en muestras clínicas ha permitido detectar la presencia de virus respiratorios en pacientes con EPOC estable:**
  - **Rinovirus (16 %)**
  - **RSV (23.5 %)**
- **La presencia de virus se asocia con:**
  - **Agudizaciones más frecuentes en el año precedente (4.0 / año)**
  - **↑ marcadores de inflamación (fibrinógeno, IL-6)**

# Importancia de la Infección por RSV en Adultos Sanos y de Alto Riesgo

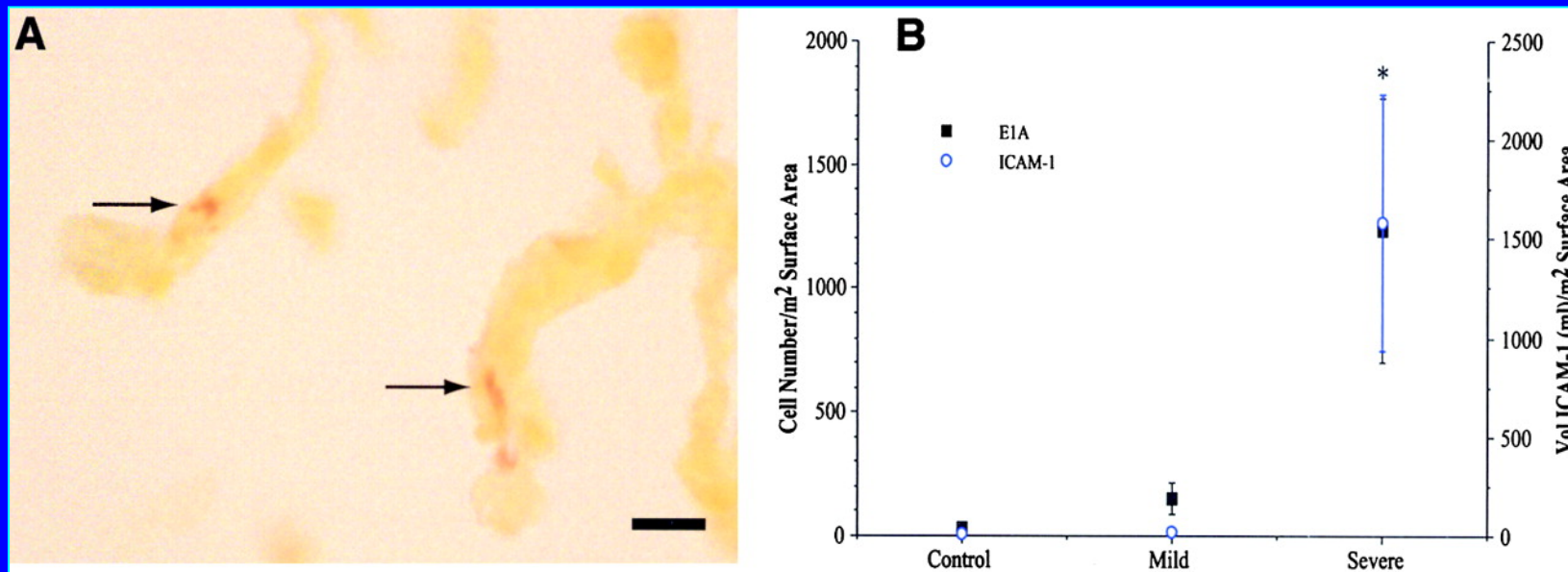
|                    | <u>Adultos sanos</u> | <u>Alto riesgo</u> | <u>Hospitalizados</u> |
|--------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|
| N                  | 608                  | 540                | 1388                  |
| <b>RSV</b>         | 46                   | 56                 | 142                   |
| • Incidencia anual | 3 % - 7 %            | 4 % - 10 %         | 8 % - 13 %            |
| • Días enf/hosp    | 16±8                 | 15±13              | 14±4                  |
| • Infiltrado rx    |                      |                    | 41 (31 %)             |
| • ICC              |                      |                    | 15 (10 %)             |
| • Ingreso UCI      |                      |                    | 20 (15 %)             |
| • Mortalidad       |                      |                    | 10 (8 %)              |
| <b>Influenza A</b> | 24                   | 20                 | 154                   |
| • Incidencia anual | 2 % - 4 %            | <1 % - 5 %         | 1 % - 20 %            |
| • Días enf/hosp    | 16±10                | 17±10              | 8±5                   |
| • Infiltrado rx    |                      |                    | 43 (30 %)             |
| • ICC              |                      |                    | 15 (10 %)             |
| • Ingreso UCI      |                      |                    | 17 (12 %)             |
| • Mortalidad       |                      |                    | 10 (7 %)              |

# Virus y progresión de la EPOC



# Virus y Progresión de la EPOC

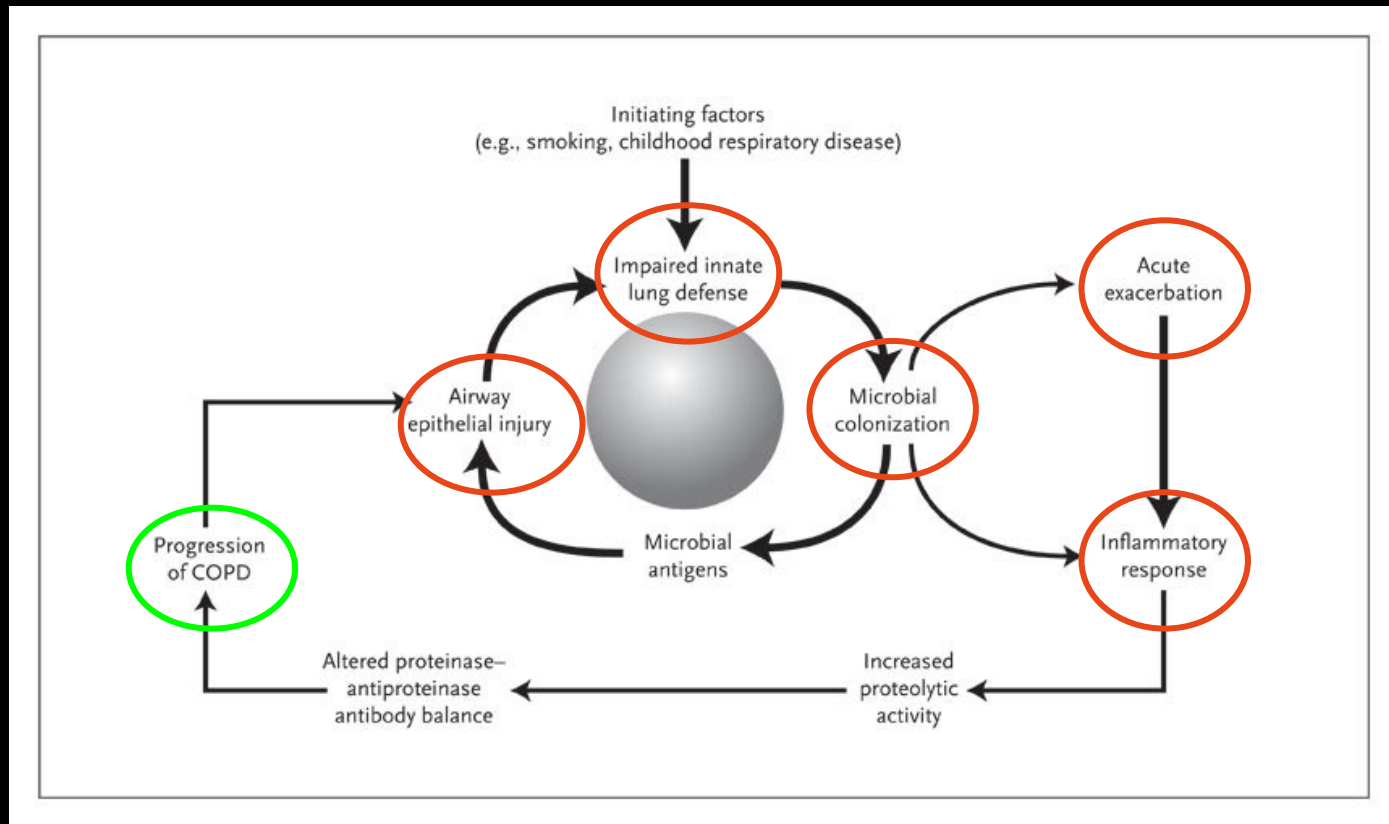
- Pueden algunas infecciones virales crónicas desempeñar un papel en la progresión de la EPOC?
  - ↑ expresión de la proteína adenoviral E1A en células del epitelio alveolar
    - En pacientes con enfisema grave
  - ↑ densidad celular (PMN, MN, Eos, CD4+, CD8+, CD20+)



Retamales I, et al. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 469-473

# Virus y Progresión de la EPOC

## Hipótesis del “Circulo Vicioso” Infección / Inflamación en la EPOC



Sethi S and Murphy T. N Engl J Med 2008;359:2355-2365



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# Prevención, profilaxis y tratamiento



# Prevención

| Virus         | Vacuna |
|---------------|--------|
| Rinovirus     | -      |
| Parainfluenza | -      |
| Influenza A   | ✓      |
| Influenza B   | ✓      |
| RSV           | -      |
| Coronavirus   | -      |
| Adenovirus    | -      |
| HMPV          | -      |

# Fármacos Antivirales

## Influenza A y B

|                    | Fármaco      | Vía       | Dosis                       |
|--------------------|--------------|-----------|-----------------------------|
| <b>Profilaxis</b>  | Oseltamivir  | Oral      | 75 mg / d                   |
|                    | Zanamivir    | Inh. oral | 10 mg / d                   |
|                    | Amantadina*  | Oral      | 200 mg / d                  |
|                    | Rimantadina* |           |                             |
| <b>Tratamiento</b> | Oseltamivir  | Oral      | 75 mg / 12 h<br>x 5 d       |
|                    | Zanamivir    | Inh. oral | 10 mg / 12 h<br>x 5 d       |
|                    | Amantadina*  | Oral      | 100 mg / 12-24<br>h x 5-7 d |
|                    | Rimantadina* |           |                             |

\*Activo frente a influenza A; desde 2005-2006, su uso no se recomienda por alta tasa de resistencia



# Sensibilidad de los Virus Influenza A y B a los Antivirales

|             | Influenza A<br>H1N1 | Influenza A<br>H3N2 | Influenza B |
|-------------|---------------------|---------------------|-------------|
| Oseltamivir | R                   | S                   | S           |
|             |                     |                     |             |
| Zanamivir   | S                   | S                   | S           |
|             |                     |                     |             |
| Amantadina  | S                   | R                   | -           |
|             |                     |                     |             |
| Rimantadina | S                   | R                   | -           |

# Fármacos Antivirales RSV

|             | Fármaco    | Vía     | Dosis                          |
|-------------|------------|---------|--------------------------------|
| Profilaxis  | -          | -       | -                              |
| Tratamiento | Ribavirina | Aerosol | 60 mg / mL<br>x 2 h / 8h x 5 d |

# Conclusiones

- **Un porcentaje significativo (20 % - 40 %) de las agudizaciones de la EPOC puede deberse a infecciones por virus respiratorios, siendo los más frecuentes los rinovirus y el RSV.**
- **La posibilidad de infección por virus respiratorios debe tenerse en cuenta en pacientes con EPOC agudizada.**
- **En los casos de EPOC agudizada, es importante obtener y procesar muestras respiratorias adecuadas para el aislamiento y la identificación de virus respiratorios.**
- **En los pacientes con EPOC agudizada en los que se aíslen virus influenza A/B o RSV, debe instaurarse tratamiento antiviral específico.**
- **Las infecciones virales pueden contribuir a la progresión de la EPOC.**
- **La aplicación estricta de medidas preventivas para evitar las infecciones virales y su transmisión (vacunación frente a la gripe, lavado de manos, aislamiento respiratorio, etc.) constituye una tarea prioritaria y continua.**



**Muchas Gracias!**

