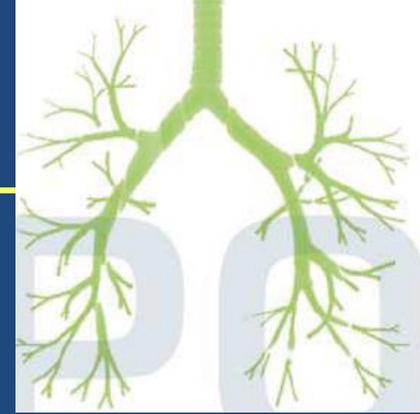


# Virus y hongos en la EPOC

## ¿pensamos en ellos?



Francisco Javier Medrano Ortega



Servicio de Medicina Interna  
Hospital U. Virgen del Rocío  
CIBER de Epidemiología y Salud Pública  
Instituto de Biomedicina de Sevilla

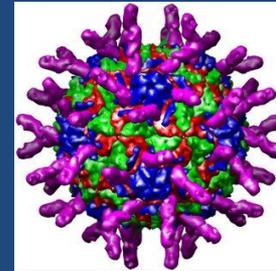
X REUNION EPOC-SEMI MESA  
REDONDA: INFECCIONES

Madrid, 13 de Marzo de 2014



# Virus y hongos en la EPOC

---



¿Convidados de piedra?



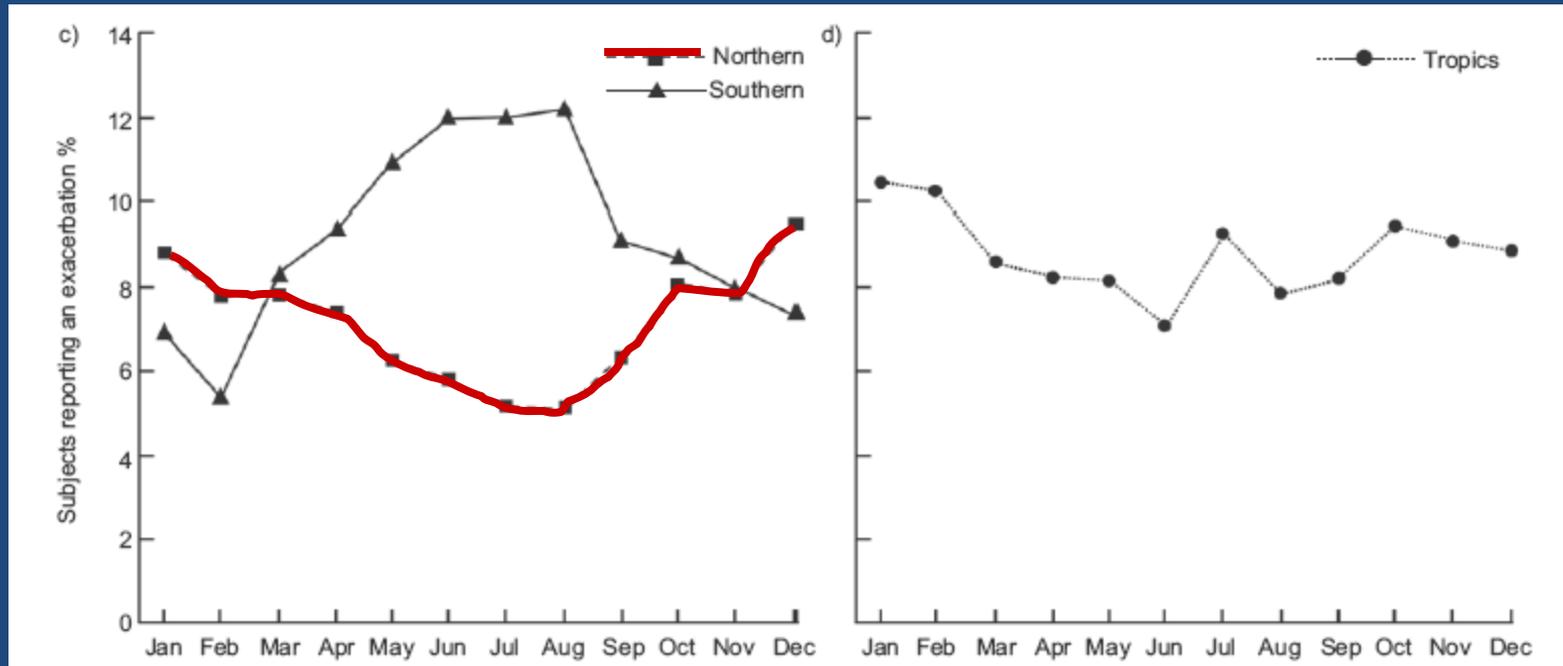


# Virus-EPOC: Evidencias de la asociación

Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study

C.R. Jenkins<sup>\*</sup>, B. Celli<sup>#</sup>, J.A. Anderson<sup>¶</sup>, G.T. Ferguson<sup>+</sup>, P.W. Jones<sup>§</sup>, J. Vestbo<sup>f,\*\*\*</sup>, J.C. Yates<sup>##</sup> and P.M.A. Calverley<sup>¶¶</sup>

Eur Respir J 2012; 39: 38-45





# Virus-EPOC: Evidencias de la asociación

- 2/3 de las exacerbaciones precedidas de catarro (media: 18 días)
- Detección de virus en 40% exacerbaciones y 20% de EPOC en situación estable

*Evaluación secuencial amplia y estrecha de 168 exacerbaciones en 83 pacientes con EPOC*

## Respiratory Viruses, Symptoms, and Inflammatory Markers in Acute Exacerbations and Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease

TERENCE SEEMUNGAL, RHIAN HARPER-OWEN, ANGSU BHOWMIK, IVANA MORIC, GWENDOLYN SANDERSON, SIMON MESSAGE, PETER McCALLUM, THOMAS W. MEADE, DONALD J. JEFFRIES, SEBASTIAN L. JOHNSTON, and JADWIGA A. WEDZICHA

AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 164 2001

## Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease (Review)

Poole P, Chacko EE, Wood-Baker R, Cates CJ

Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD002733.

Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2006 (1): CD002733.

**CONCLUSIONS:** It appears, from the limited number of studies performed, that inactivated vaccine may reduce exacerbations in COPD patients.





# Virus-EPOC: Epidemiología

## Prevalencia virus en exacerbaciones EPOC

Técnicas diagnósticas	Periodo	Prevalencia (%)	Referencias
Serología-Cultivo	1978-1990	10-30	Busho RO. J Infect Dis 1978; 137: 377-383 Smith CB. Am Rev Respir Dis 1990; 121: 225-232 Murphy TF. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1067-83
PCR	1990-2014	22-64	Rohde G, Thorax. 2003;58:37-42 Qiu Y,. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168: 968-975 Tan WC,. Am J Med. 2003;115:272-277 Cameron RJ, Intensive Care Med. 2006; 32:1022-1029 Papi A. Am J Resp Crit Care Med 2006; 173: 1114-1121.

Las **diferencias dentro de cada periodo** se explican por:

- Severidad exacerbación
- Momento de estudio
- Muestra (esputo/exudado nasal/exudado nasofaríngeo)
- Técnicas (PCR para nuevos virus)
- Variaciones geográficas



# Virus-EPOC: Epidemiología

## Prevalencia infección por virus en exacerbaciones EPOC

### Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: A systematic review

ANANT MOHAN,<sup>1</sup> SUBHASH CHANDRA,<sup>2</sup> DIPTI AGARWAL,<sup>2</sup> RANDEEP GULERIA,<sup>1</sup> SHOBHA BROOR,<sup>1</sup> BHARTI GAUR<sup>1</sup> AND RAVINDRA MOHAN PANDEY<sup>1</sup>

Official Journal of the Asian Pacific Society of Respirology

Respirology

2010; 15: 536-542



**Table 3** Weighted mean prevalence (WMP) of individual viruses associated with an acute exacerbation of COPD

	WMP	95% CI upper bound	95% CI lower bound
<u>Picorna</u>	<b>17.3</b>	7.2	27.3
<u>Influenza</u>	<b>7.1</b>	2.5	11.6
Parainfluenza	2.6	0.4	4.8
<u>RSV</u>	<b>5.3</b>	1.6	9.0
Adeno	1.1	-1.1	3.3
Corona	3.1	0.4	5.8
Human Metapneumonia virus	0.7	-0.3	1.7

Prevalencia media ponderada: 34,1%

(IC95% 23,9-44,4)

Rinovirus



Influenza

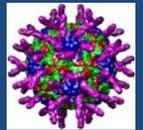


VRS





# Virus/exacerbación: rinovirus



## Experimental Rhinovirus Infection as a Human Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation

Patrick Mallia<sup>1,2</sup>, Simon D. Message<sup>1,2</sup>, Vera Gielen<sup>1</sup>, Marco Contoli<sup>1,3</sup>, Katrina Gray<sup>1,2</sup>, Tatiana Kebabze<sup>1</sup>, Julia Aniscenko<sup>1</sup>, Vasile Laza-Stanca<sup>1</sup>, Michael R. Edwards<sup>1</sup>, Louise Slater<sup>1</sup>, Alberto Papi<sup>3</sup>, Luminita A. Stanciu<sup>1</sup>,

AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 183 2011

### Inoculación experimental de rinovirus

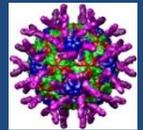
- Pacientes con EPOC (n=11)
- Pacientes fumadores sin EPOC (n=12)

### Evaluación secuencial

- Clínica
- Espirometría
- PCR virus
- Respuesta inflamatoria

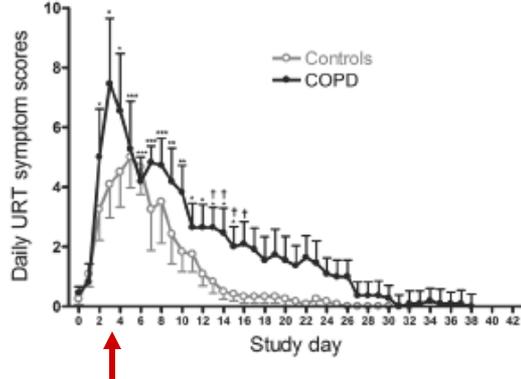


# Virus/exacerbación: rinovirus

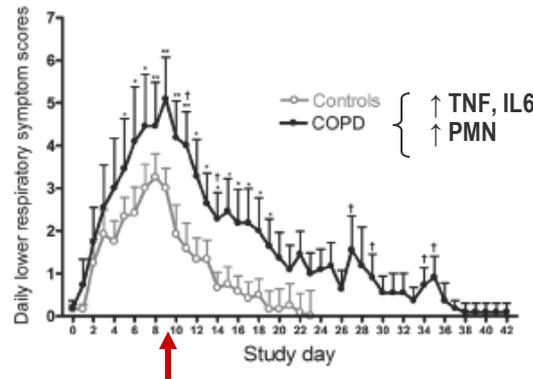


## Experimental Rhinovirus Infection as a Human Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation

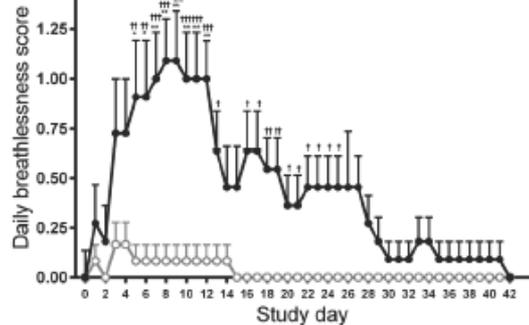
### A SÍNTOMAS CATARRALES



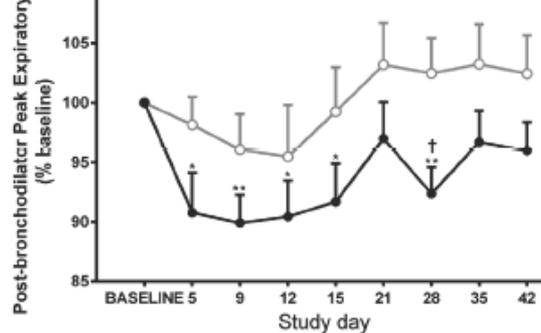
### B SÍNTOMAS BRONQUIALES



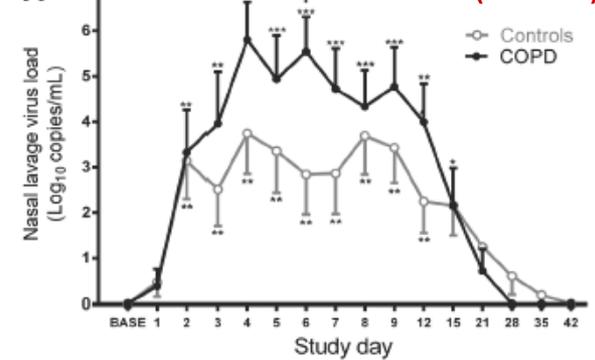
### C DISNEA



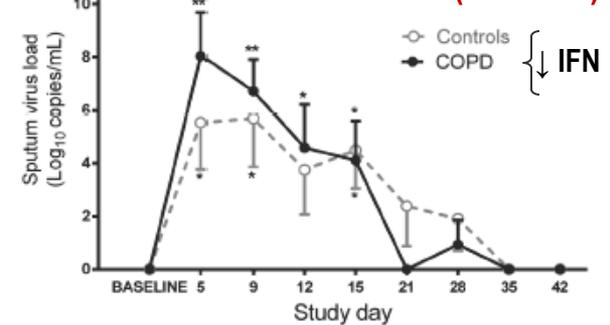
### D OBSTRUCCIÓN



### A VIREMIA (NASAL)



### B VIREMIA (ESPUTO)



Mallia P et al. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 734-42  
Mallia P et al. Respir Res 2013; 14: 72



# Co-infección virus-bacterias/exacerbación

**Table 2**  
Studies of viral/bacterial co-infection in COPD exacerbations.

Percentage of exacerbations with virus infection	Percentage of exacerbations with bacterial infection	Percentage of exacerbations with both viral and bacterial infection	
43	23	6.5	Cameron et al. (2006)
53.5	13.5	7	Dimopoulos et al. (2012)
29	25	8	Pant et al. (2009)
51	64	11.5	Kherad et al. (2010)
21	30	12	Hutchinson et al. (2007)
31	49	13	De Serres et al. (2009)
29	55	13	Bafadhel et al. (2011)
29	38	15	Bozinovski et al. (2008)
24	76	17	Hurst et al. (2006)
48	55	25	Papi et al. (2006)
44	42	27	Perotin et al. (2013)

Todos menos uno (  )  
son estudios transversales

Gunawardana N. Antiviral Research 2014; 102; 95-105

## Estudio secuencial coinfección virus-bacterias<sup>1</sup>

- Investigación al inicio (0) y 7 días después
- 36% de exacerbaciones por virus al inicio desarrollaron al día 7 infección bacteriana
- 71% de exacerbaciones por bacterias síntomas catarrales previos

## Inoculación experimental de rinovirus en: EPOC, fumadores y no fumadores<sup>2</sup>

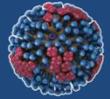
- Infección bacteriana secundaria: **60% EPOC**, 10% fumadores y 10% no fumadores
- La recuperación es más larga en pacientes con exacerbación EPOC dual

<sup>1</sup> Hutchinson AF. Respir Med 2007; 2472-2481

<sup>2</sup> Mallia P. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 1117-1124

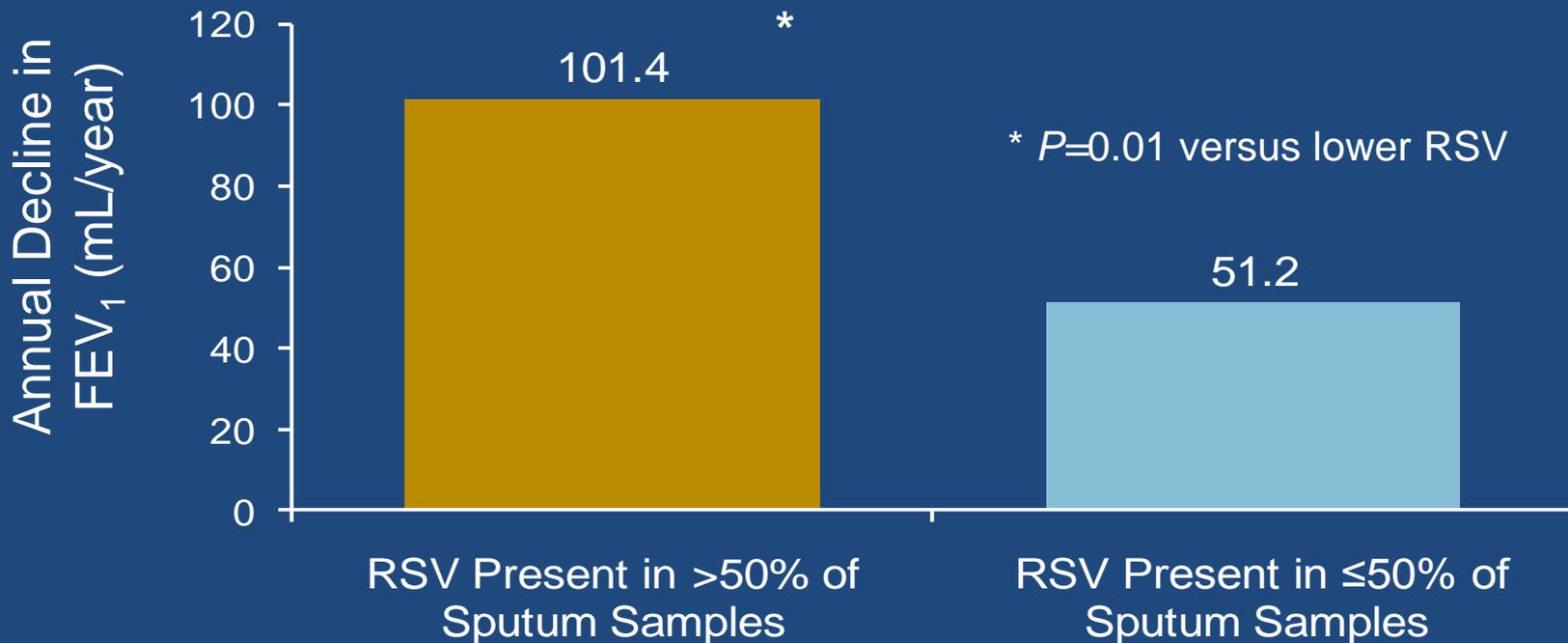


# Virus/EPOC estable: VRS



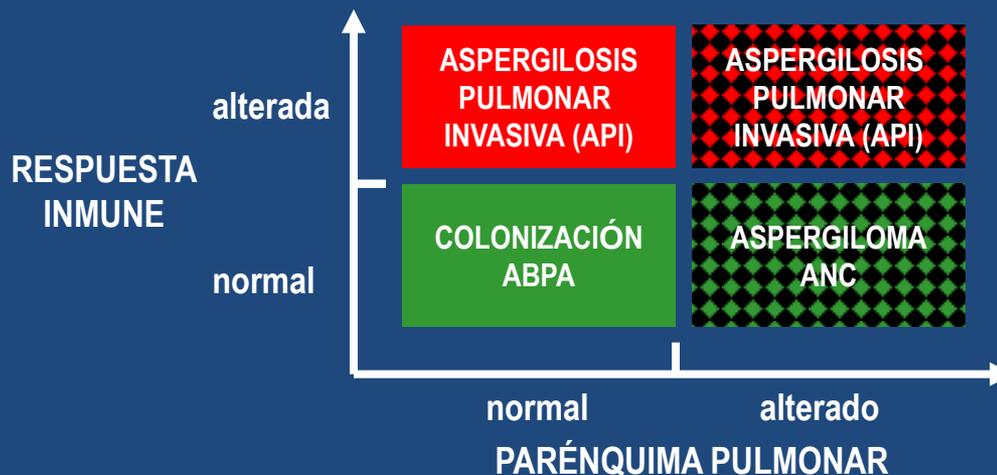
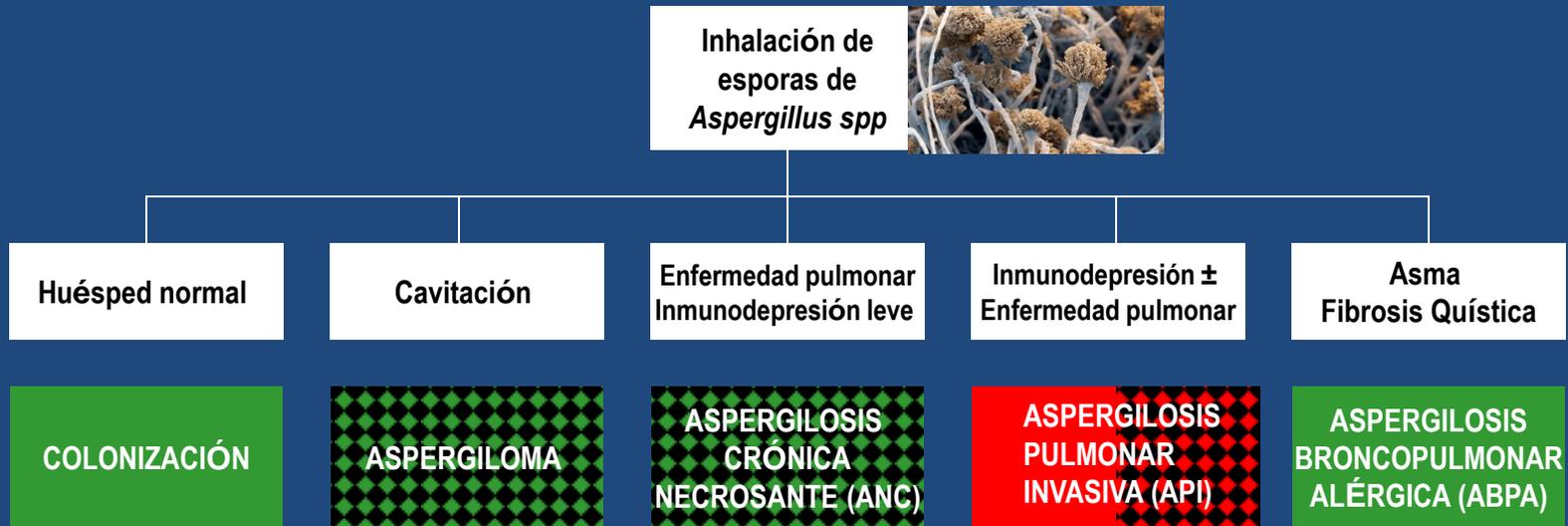
La presencia del VRS en EPOC estable aumenta la actividad inflamatoria y el deterioro funcional

241 esputos secuenciales en  
74 pacientes con EPOC





# Aspergilosis: Formas clínicas





# Aspergilosis-EPOC: Prevalencia

## COLONIZACIÓN

*Importance of Aspergillus spp. isolation in Acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study*

Arturo Huerta<sup>1†</sup>, Nestor Soler<sup>1†</sup>, Mariano Esperatti<sup>1</sup>, Mónica Guerrero<sup>1</sup>, Rosario Menéndez<sup>2</sup>, Alexandra Gimeno<sup>2</sup>, Rafael Zalacain<sup>2</sup>, Nuria Mir<sup>3</sup>, Jose María Aguado<sup>3</sup> and Antoni Torres<sup>1\*</sup>

*Respiratory Research* 2014, **15**:17

- **16,5% de las exacerbaciones**
- Mayor riesgo si exacerbación en el último año (OR: 12.35), *Pseudomonas* (OR: 2.8)
- No asociado al uso de esteroides
- No empeora el pronóstico

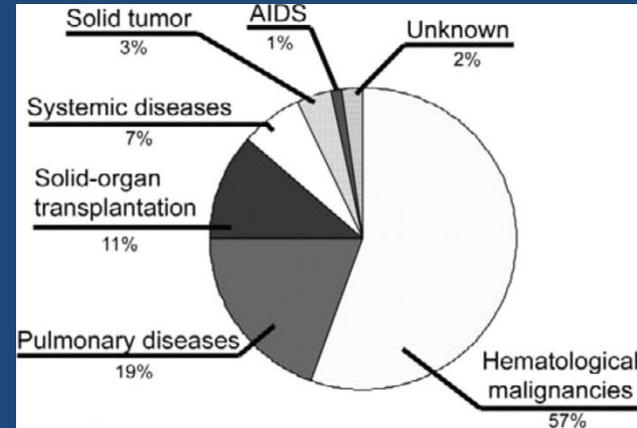
*Estudio longitudinal, 144 pacientes, GOLD III/IV 95%, esteroides orales 33%*

## ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA (API)

*Comparison of Epidemiological, Clinical, and Biological Features of Invasive Aspergillosis in Neutropenic and Nonneutropenic Patients: A 6-Year Survey*

A. Cornillet,<sup>1</sup> C. Comus,<sup>2</sup> S. Nimubona,<sup>3</sup> V. Gandemer,<sup>4</sup> P. Tettevin,<sup>2</sup> C. Belleguic,<sup>5</sup> S. Chevrier,<sup>1</sup> C. Meunier,<sup>6</sup> C. Lebert,<sup>7</sup> M. Aupéo,<sup>8</sup> S. Caulet-Maugendre,<sup>9</sup> M. Fauchoux,<sup>10</sup> B. Lelong,<sup>11</sup> E. Leray,<sup>12</sup> C. Guiguen,<sup>1</sup> and J.-P. Gangneux<sup>1</sup>

*Clinical Infectious Diseases* 2006; **43**:577–84

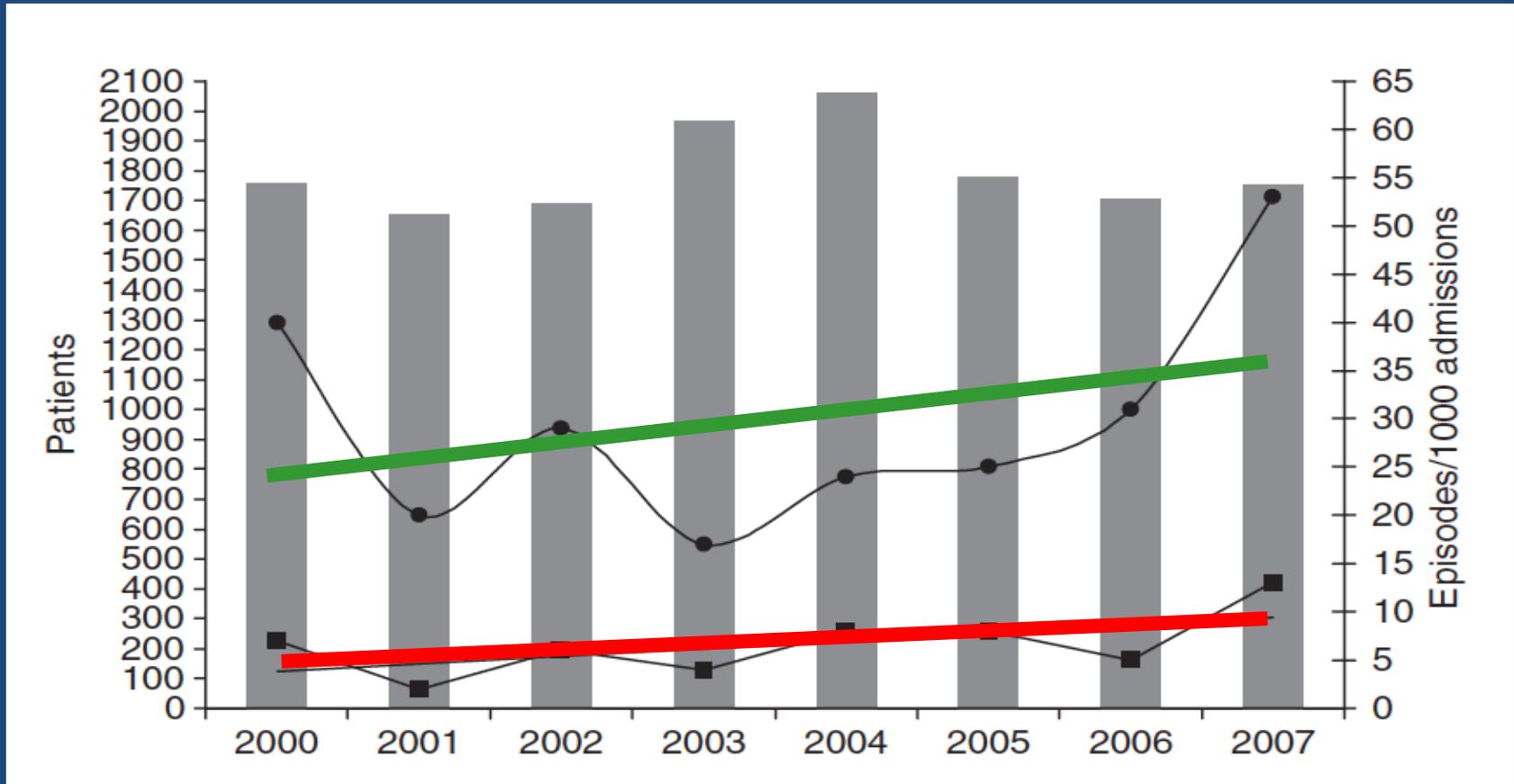


- **20% de mortalidad por API\***

\* Lin SJ et al. *Clin Infect Dis* 2001; **32**: 358-66



# Aspergillosis-EPOC: Prevalencia



- Admissions of COPD patients
- Episodes of IPA
- COPD patients with *Aspergillus* isolation
- Trend in the number of episodes
- Trend in the number of patients with *Aspergillus* isolation

Guinea J et al. Clin Microbiol Infect. 2010;16:870-7



# Aspergilosis/EPOC: características clínicas

---

## Clínica

- Factores de riesgo: GOLD III/IV, esteroides/ATB, comorbilidad<sup>1-3</sup>
- Curso insidioso: fiebre, ↓ peso + tos, hemoptisis, disnea + Rx (infiltrados y nódulos, vértices)<sup>1</sup>

## Diagnóstico

- Alta sospecha clínica
- Esputo (mejor tres muestras, sensibilidad 5,85% → 38%)<sup>4</sup>
- Dificultad estudios invasivos (FB con LBA, PAAF/biopsia)<sup>1</sup>
- Menor rentabilidad galactomanano (S: 41-93%, E: 85-95%)<sup>5</sup>

## Evolución

- Elevada mortalidad, mayor que en neutropénicos (89% vs 59%)<sup>6</sup>



1. Barberan J. Rev Iberomam Micol 2014; 31: 237-241

2. Stergiopoulou T. J Clin Pathol. 2007;127:349-55

3. Barberán J. J Infect Dis 2012; 65: 447-52

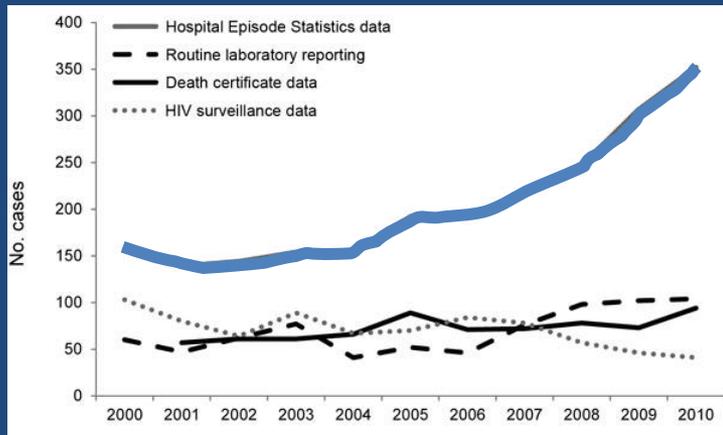
4. Bouza E et al. J Clin Microbiol 2005; 43: 2079

5. Pfeiffer CD, Clin Infect Dis. 2006;42:1417-27

6. Cornillet A, ClinInfect Dis. 2006;43:577-84.14



# Neumonía por *Pneumocystis*/EPOC



La EPOC es un factor de riesgo para el desarrollo de neumonía por *Pneumocystis* (*PcP*)

Estudio realizado en el Reino Unido 2000-2010

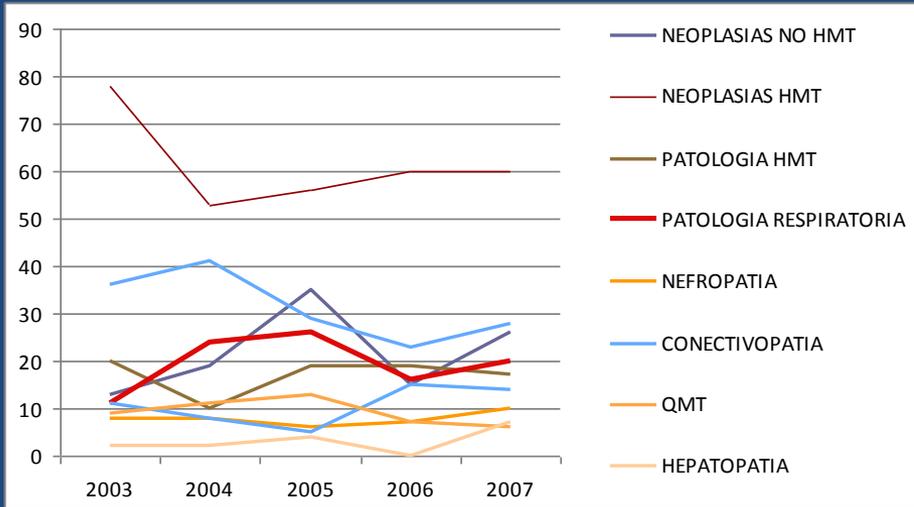
Casos de *PcP* en no VIH: 2258

Incremento anual 7% (a partir de 2005)

Categoría de riesgo (sin incluir VIH)	No. casos (%)		Tasa anual/1.000.000		Razón de tasas entre periodos (IC 95%)
	2000–2005	2006–2010	2000–2005	2006–2010	
Cualquier tipo de trasplante	59 (6.3)	193 (14.7)	0.20	0.75	3.80 (2.84–5.09)
<u>Enfermedades pulmonares crónicas</u>	<u>120 (12.8)</u>	<u>276 (21.0)</u>	0.24	0.47	1.97 (1.47–2.64)
Enfermedades hematológicas	217 (23.1)	354 (26.9)	0.32	0.81	2.55 (2.00–3.25)
Neoplasias hematológicas	349 (37.1)	568 (43.1)	1.17	2.21	1.89 (1.66–2.16)
Conectivopatías/enf. inflamatorias	71 (7.6)	120 (9.1)	0.31	0.62	2.02 (1.56–2.61)
Insuficiencia renal y diálisis	95 (10.1)	208 (15.8)	0.16	0.35	2.23 (1.56–3.17)
Inmunodepresores/Quimioterapia	47 (5.0)	90 (6.8)	0.73	1.38	1.90 (1.60–2.25)
Neoplasias no hematológicas	92 (9.8)	160 (12.2)	0.40	1.07	2.67 (2.16–3.31)
Otros	255 (27.1)	177 (13.4)	0.85	0.69	0.81 (0.67–0.98)

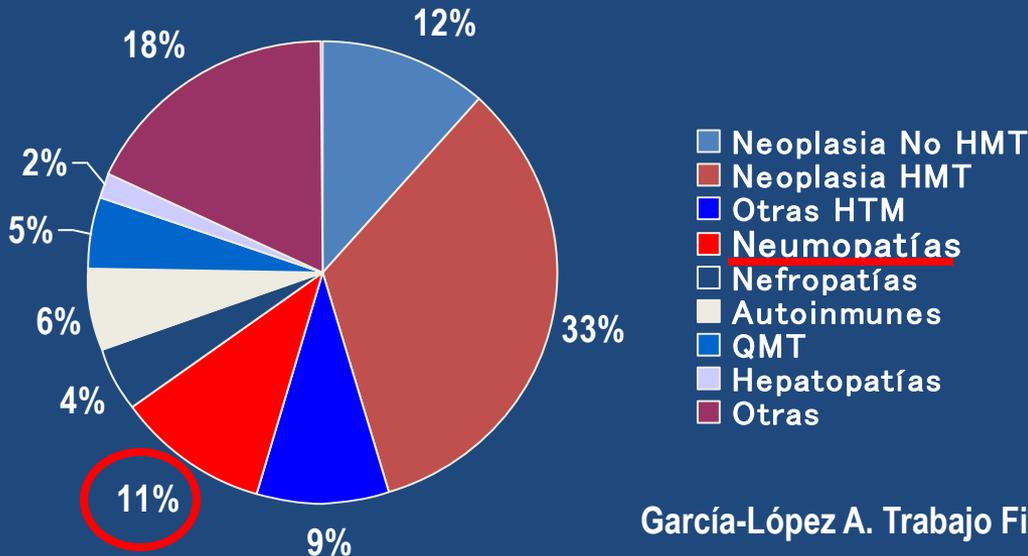


# Neumonía por *Pneumocystis*/EPOC



La EPOC es un factor de riesgo para el desarrollo de neumonía por *Pneumocystis* (PcP)

Estudio realizado en España 2003-2007 (CMBD)  
Casos de PcP en no VIH: 917  
Incremento de casos de PcP en EPOC



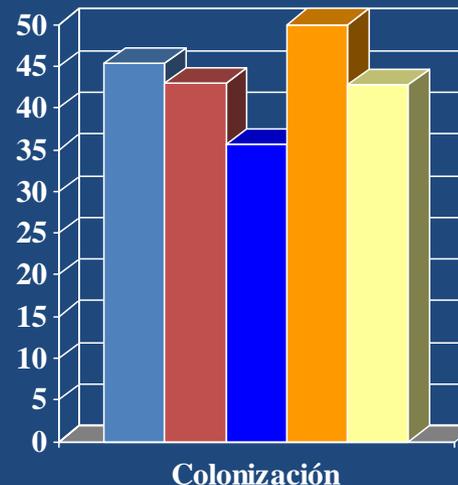
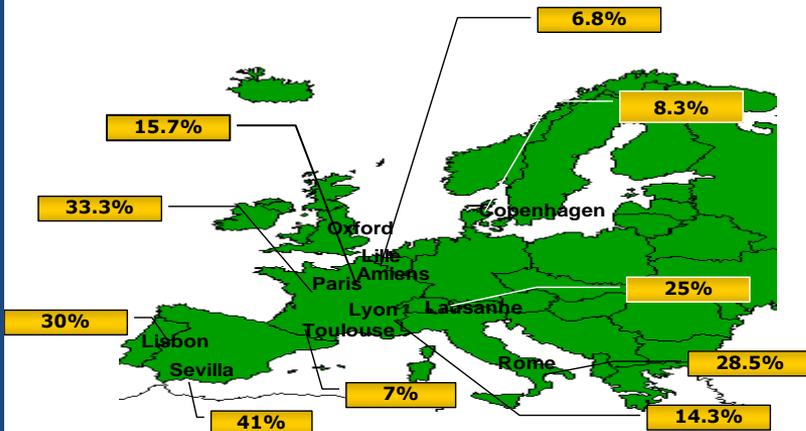
# Colonización *Pneumocystis*-EPOC: Prevalencia



Study	n	Population	Technique/sample	% colonized
Calderon, 1996	50	Patients with chronic bronchial disease	IHC/IF stains/sputum	10.0%
Sing, 1999	8	Patients with COPD	PCR/BAL	37.5%
Probst, 2000	37	Patients with COPD	PCR/BAL and sputum	40.5%
Helweg-Larsen, 2002	23	COPS + suspected bacterial pneumonia	PCR/BAL, sputum, TA	43.5%
Maskell, 2003	23	COPD undergoing bronchoscopy	Nested PCR/BAL	17.4%
Calderon, 2004	37	Patients with chronic bronchitis	Nested PCR/sputum	40.5%
Morris, 2004	68	Smokers undergoing lung surgery	Nested PCR/lung tissue	36.7% of GOLD IV 5.3% of GOLD 0-III

Modificado de: Morris A. COPD 2008; 43-51

588 sujetos incluidos analizados mediante PCR  
Eurocarinii project 5<sup>o</sup>FM-EC, QLK2-2000-01369



**Colonización  
42,6% (n=101)**

- Fumadores no EPOC
- EPOC I
- EPOC II
- EPOC III
- EPOC IV



# *Pneumocystis* en la fisiopatología de la EPOC

## Aumento de la respuesta inflamatoria local y sistémica en EPOC colonizados por *Pneumocystis*

Características y datos de laboratorio	EPOC no colonizador por <i>P. jirovecii</i> (n= 23)	EPOC colonizados por <i>P. jirovecii</i> (n= 28)	Valor de <i>P</i>
Edad en años (media ± DE) /varones (%)	74 ± 8,6 (91%)	70,1 ± 9,8 (75%)	0,14*/ 0,13**
Tabaquismo (%)	39%	33%	0,72**
FEV <sub>1</sub> % (media ± DE)	42,2 ± 15,3	47,7 ± 23,1	0.52*
Linfocitos/μl (media ± DE)	1555,6 ± 901,1	1798,5 ± 731,5	0.36*
Leucocitos/μl (media ± DE)	11242,6 ± 4135,3	9954,5 ± 5344,4	0.4*
<b>IL-8 en pg/ml (media ± DE)</b>	<b>13,89 ± 13,87</b>	<b>21,26 ± 9,25</b>	<b>0,028*</b>
<b>TNF-α en pg/ml (media ± DE)</b>	<b>3,57 ± 2,03</b>	<b>8,15 ± 10,6</b>	<b>0,047*</b>
<b>IL-6 en pg/ml (media ± DE)</b>	<b>5,34 ± 5,45</b>	<b>16,95 ± 25,06</b>	<b>0,038*</b>

Calderón EJ, et al. Clin Infect Dis 2007; 45: e17-9.

\*Student's t-test; \*\*Mann-Whitney U-test

Gen	Tasa de incremento
CXCL 9	3,20
CXCL 10	3,07
CXCL 11	2,93
INF- γ	2,47
Ubiquitina D	2,29
KCNJ 10	2,25
IDO 1	2,23

Aumento de la expresión de genes vinculados a la respuesta Th1 en EPOC colonizados

Fitzpatrick et al, Microbiol Inmunol 2014; 58: 202-211

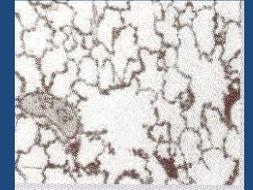


# *Pneumocystis* en la fisiopatología de la EPOC

En modelos experimentales la colonización por *Pneumocystis* acelera la aparición de enfisema inducida por el tabaco



6 meses



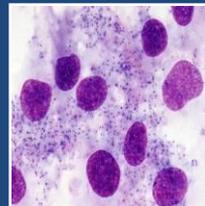
Normal



6 meses



Enfisema



2-4 meses



Enfisema



# Conclusiones

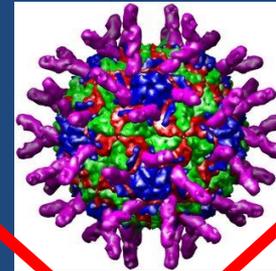
---

- Los virus (rinovirus/influenza) están implicados en un tercio de las exacerbaciones EPOC, aparecen precozmente, prolongan la recuperación y favorecen la co-infección bacteriana
- Su papel en la EPOC estable (VRS) es más controvertido
- *Aspergillus* y *Pneumocystis* son frecuentes en la EPOC y su prevalencia esta aumentado
- *Aspergillus* afecta a pacientes con EPOC avanzada. La colonización no precisa tratamiento. Las formas invasivas aparecen en sujetos de riesgo (comorbilidad, esteroides), su diagnóstico es difícil y tienen elevada mortalidad
- La neumonía por *Pneumocystis* es un enfermedad emergente y no sospechada en pacientes con EPOC
- La colonización por *Pneumocystis* aparece en todos los estadios de la EPOC y podría tener un importante papel en la fisiopatología de la enfermedad

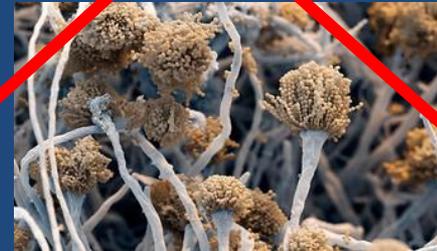


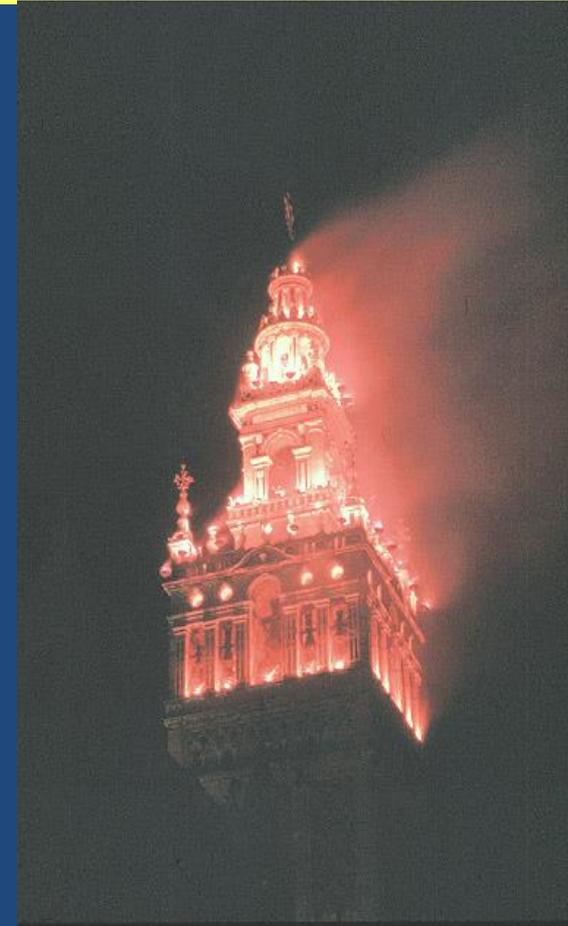


# Virus y hongos en la EPOC



¿Convidados de piedra?





Gracias por su atención