

Virus respiratorios como causa de agudización de la EPOC

J.L. Viejo Bañuelos

Servicio de Neumología. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La historia natural de la EPOC se caracteriza por una pérdida progresiva de la función pulmonar que lleva a una peor tolerancia al esfuerzo y un deterioro en la calidad de vida del paciente. Una peculiaridad de esta enfermedad son las agudizaciones o exacerbaciones, que a menudo son la causa de un primer contacto con el médico e incluso del descubrimiento del diagnóstico. Estos episodios de agudización (AEPOC), que por término medio ocurren de 1,5 a 2 veces por año para el conjunto de los enfermos, constituyen un importante problema de salud pública por la morbilidad que causan¹⁻³, por su impacto en la calidad de vida de los pacientes y por el coste económico que originan⁴. Es bien conocido que los pacientes que presentan más episodios de agudización tienen peor estado de salud y que la frecuencia de exacerbaciones predice un deterioro más acelerado de la función pulmonar. Se ha constatado que, aunque un 25% de los pacientes con EPOC no presentaba exacerbaciones en un período de 12 meses de seguimiento, un 30% de aquellos con enfermedad más grave presentaban en dicho período entre 4 y 10 exacerbaciones, las cuales eran las causantes del 75% de todas las exacerbaciones de conjunto de pacientes⁵.

La exacerbación se define como un deterioro sostenido del estado del paciente, más allá de las propias variaciones diarias, que es de aparición brusca y persistente y que obliga a un cambio en la medicación habitual que toma el paciente para el control de la enfermedad⁶. Esta definición se basa en la capacidad del paciente para percibir el cambio establecido, ya que no hay marcadores biológicos precisos para identificar la presencia de una AEPOC.

Factores que determinan las exacerbaciones

Existen unos factores clínicos predictores de exacerbación frecuente, como son la tos diaria, la presencia de sibilancias y la producción de esputo, así como el número de episodios de agudización ocurridos en el año

anterior. Igualmente, se ha comprobado que los pacientes fumadores y con signos de bronquitis crónica tienen una probabilidad doble de presentar una exacerbación respecto a los que no tienen bronquitis crónica⁷. Las causas son claras. El deterioro del aclaramiento mucociliar y la hipersecreción mucosa favorecen la adherencia y la replicación bacteriana. Por otra parte, las exacerbaciones de la EPOC son más frecuentes en los meses de invierno con temperaturas frías⁸, cuando hay más infecciones virales en la comunidad. También en invierno ocurren las exacerbaciones más graves y la función pulmonar de los pacientes con EPOC muestra pequeñas pero significativas reducciones con las bajas temperaturas. Otros factores asimismo valorados son el incremento de las citocinas y la elevación del fibrinógeno en el plasma. Ambos se asocian con el aumento de las exacerbaciones.

Estas exacerbaciones se caracterizan por la presencia de los criterios clínicos establecidos por Anthonisen et al⁵, que las separan en 3 grupos: las de grado 1, que cursan con incremento de la disnea, del volumen del esputo y de su purulencia; las de grado 2, que cursan con sólo 2 de los síntomas mencionados, y las de grado 3, que cursa con uno solo de los síntomas antes citados y la presencia de dolor faríngeo, rinorrea en los últimos 5 días, fiebre, incremento de sibilancias, tos o taquipnea.

Infección bronquial y agudización de la EPOC

La causa más frecuente de la exacerbación de la EPOC es la infección bronquial viral o bacteriana⁹. Este hecho se basa en la presencia habitual de expectoración purulenta y en el aislamiento de bacterias en la expectoración en más de la mitad de los pacientes con exacerbación, sobre todo de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catharralis*¹⁰. Debe igualmente considerarse la posible presencia de virus, que utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en exudados bronquiales de pacientes con EPOC se pueden detectar en un 23% de las exacerbaciones¹¹. Añádase a esto que hasta el 30% de los pacientes con EPOC estable presenta evidencia de colonización bacteriana bronquial en ausencia de AEPOC¹². En estudios recientes¹³ se considera que las infecciones virales pueden ser la causa de las exacerbaciones en aproximadamente el 30% de los casos, pero es probable

Correspondencia: Dr. J.L. Viejo Bañuelos.
Avda. Cid, 96. 09005 Burgos. España.
Correo electrónico: jlviejo@hgy.es

TABLA I
Microorganismos más frecuentemente aislados del tracto respiratorio de pacientes con exacerbaciones de la EPOC¹³

Bacterias típicas	Bacterias atípicas	Virus
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catharralis</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Bacilos gramnegativos oportunistas	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydothila</i> spp.	<i>Rhinovirus</i> Virus de la gripe A Virus de la gripe B <i>Coronavirus</i> Virus paragripal Herpes Virus respiratorio sincitial Adenovirus

que su papel sea incluso mayor como desencadenante de reagudizaciones de etiología bacteriana. No obstante, tanto su papel como el de los patógenos atípicos no está todavía bien establecido (tabla I).

La presencia de inflamación y colonización ha permitido mantener un debate sobre el papel que desempeñan las bacterias en las exacerbaciones. La mayoría de los estudios encuentra bacterias en los pacientes tanto en fase estable como en exacerbación, aunque la carga bacteriana suele ser mayor en las exacerbaciones agudas. Trabajos más recientes insisten en la mayor purulencia como causa de mayor carga bacteriana con el fin de orientar el tratamiento antibiótico¹⁴ y, además, demuestran que la resolución de la purulencia del esputo se asocia con una mejoría de los síntomas respiratorios¹⁵. Todos estos argumentos indican que la infección bronquial (viral o bacteriana) posiblemente cumple un papel en la etiopatogenia del 50-60% de todos los episodios de AEPOC. En los casos restantes deben buscarse los mecanismos alternativos que permitan desarrollar mejores alternativas terapéuticas.

Como consecuencia de estas premisas, los antibióticos suelen usarse de forma empírica en casi todos los pacientes con AEPOC. Hay otros factores añadidos que contribuyen a esta estrategia terapéutica usual, como son: *a*) el incompleto conocimiento de la patogenia de las exacerbaciones de la EPOC; *b*) los problemas clínicos y microbiológicos para la diferenciación entre etiología bacteriana y no bacteriana; *c*) las dificultades de interpretación de muestras respiratorias de pacientes con colonización habitual del tracto respiratorio; *d*) la falta de consenso en la definición de la exacerbación y en la clasificación de la gravedad de la enfermedad respiratoria, y *e*) diferencias en los resultados y los métodos empleados en muchos ensayos clínicos.

TABLA II
Mecanismos de actuación viral en la EPOC.
Posibles mecanismos por los que los virus inducen una exacerbación¹⁰

Hipersecreción mucosa
Daño epitelial
Liberación de detritus en la vía aérea
Desequilibrio broncoconstrictor/broncodilatador
Reducción de la aclaración mucociliar
Exudado plasmático
Aumento de RANTES con reclutamiento de eosinófilos
Acción sobre receptores M ₂ que produce broncoconstricción

Un aspecto de interés de las exacerbaciones es su relación con el pronóstico de la enfermedad. Un amplio estudio² que incluye a 1.016 pacientes con EPOC grave demostró que aproximadamente la mitad (51%) de las exacerbaciones estuvieron causadas por infecciones. De forma global sobrevivió al alta hospitalaria el 89% de los pacientes. Sin embargo, 446 (44%) presentaron un total de 754 nuevos ingresos en los 6 meses siguientes. A su vez, la tasa de mortalidad continuó aumentando tras el alta hospitalaria (fue del 30% a los 3 meses del primer ingreso y del 50% a los 2 años), lo que permite relacionar la exacerbación con la mortalidad en la EPOC.

Papel de los virus en la exacerbación de la EPOC

Las infecciones virales del tracto respiratorio inferior en pacientes con EPOC pueden causar daño directo en la mucosa, con el resultado de alteraciones en el epitelio ciliado, incremento de la producción de moco, presencia de células necróticas en la luz de la vía aérea y aumento de exudado plasmático¹⁶. Además, la infección viral causa estrechamiento de la vía aérea, que, a su vez, puede favorecer la infección bacteriana secundaria. Igualmente existe un incremento de la hiperreactividad bronquial que puede deberse a cambios en el equilibrio de sustancias broncoconstrictoras y broncodilatadoras en la vía aérea. En las infecciones virales se ha observado un incremento de las concentraciones de endotelina 1, que desencadenan episodios agudos de asma y que también están aumentadas en las exacerbaciones de la EPOC¹⁷. Pueden también incrementarse los valores de acetilcolina, con efectos directos e indirectos sobre los receptores muscarínicos M₂ que producen un aumento de la broncoconstricción¹⁸. Son pues varios los mecanismos que pueden causar alteraciones por la infección viral (tabla II).

Varios hallazgos patológicos en la EPOC aportan evidencia indirecta del papel de los virus en las exacerbaciones. La eosinofilia presente en las biopsias practicadas puede ser la explicación del incremento de RANTES como un efecto directo de los virus en las células epiteliales. Todo el proceso inflamatorio, junto a una respuesta inflamatoria sistémica asociada a las infecciones virales, supone un aumento de los síntomas de disnea en la EPOC. La evidencia directa de la infección viral es necesaria, sin embargo, para establecer la contribución de los virus a las exacerbaciones. En la tabla III se reúnen los estudios más importantes de la etiología viral de

TABLA III
Resumen de los hallazgos en estudios virales de las exacerbaciones de la EPOC¹⁰

Autores	N.º de exacerbaciones	Rhinovirus (%)		Virus de la gripe (%)		Virus paragripal (%)		Virus respiratorio sincitial (%)		Adenovirus (%)	
		Exacerbación	Estable	Exacerbación	Estable	Exacerbación	Estable	Exacerbación	Estable	Exacerbación	Estable
Smith et al ¹⁹	1.030	4,8	0,5	4,9	0,2	2,8	0,7	0,8	0,6	0,7	0,5
Seemungal et al ¹¹	43	23,3	0								
Buscho et al ²¹	166	2,7	0,55	10,2	6,4	6	7	0	0,7	1,2	0,7
Lamy et al ²²	49			28,6	1	24,5	0,5	6	1	0	0,75
Greenberg et al ²⁰	323	4,9		2,5		6,2		2,5		0,3	
Stenhouse ²³	64			9,4	1,5	0	0	3,1	0		
Gump et al ²⁴	116			12,9	0,2	7,8	0,2	4,3	0,05	2,6	0

las exacerbaciones. Muchas evidencias son indirectas y dependen de la valoración serológica. La seroconversión de virus específicos no está asociada de forma consistente con el deterioro clínico y, por otra parte, la seroconversión en el momento de una exacerbación no es una evidencia probada de etiología viral.

Los estudios realizados en cortos períodos pueden verse influidos por el efecto de epidemias y, probablemente, achacar la variación clínica a algunos de los virus implicados. El número de exacerbaciones atribuibles a una etiología viral y, por tanto, no tratables con antibióticos convencionales puede ser menor que el inicialmente estimado. Los estudios de los años sesenta y setenta encontraron un porcentaje aproximado del 50% de exacerbaciones de origen viral, definidas por el título de anticuerpos del patógeno viral. Estudios más recientes con períodos de seguimiento más prolongados han dado otra perspectiva a esta cuestión. El cultivo de *Rhinovirus* se valoró en un grupo de 150 pacientes a lo largo de 8 años y fue positivo en un 4,8% de 1.030 episodios de exacerbación, frente a un 0,5% durante la enfermedad estable¹⁹. Otros estudios más recientes¹⁰ han conseguido aislar el virus en un 23% de los episodios mediante esputo inducido y muestras nasales valoradas por PCR, incrementando la sensibilidad para la detección del virus.

Se ha señalado más arriba que la infección viral podría tener un papel en la predisposición a una posterior infección bacteriana en pacientes susceptibles por la subyacente enfermedad pulmonar. La frecuencia de esta asociación se desconoce, pero las interacciones entre virus y bacterias se han documentado bien en modelos animales y en humanos sanos. Un estudio²⁵ examinó específicamente la relación entre infección viral y bacteriana en la EPOC. La primera se encontró asociada con aislamientos de *H. influenzae* y *S. pneumoniae* en el cultivo de esputo. Además hubo una alta incidencia de seroconversión de anticuerpos de *H. influenzae* en el grupo infectado por virus, lo que indicaría que es una posible secuencia de acontecimientos.

Considerando los trabajos publicados, la contribución de los virus a las exacerbaciones de la EPOC está determinada por los episodios epidémicos y la inmunización por la vacuna. Existe evidencia de una proporción de episodios de exacerbación de EPOC asociados con infección viral, sobre todo virus de la gripe, y en este sentido la vacunación se muestra beneficiosa. Sin embargo, las infecciones virales del tracto respiratorio

son causa común de morbilidad en individuos sanos, y los datos acerca de si los pacientes con EPOC son más susceptibles a la infección resultan contradictorios. Algunos estudios han mostrado significativamente más infecciones virales en pacientes con EPOC, mientras que otros no han hallado diferencia respecto a individuos sanos²⁰.

Susceptibilidad a la infección viral

La hipótesis de que los pacientes con más exacerbaciones podrían tener más infecciones por virus resulta atractiva. Sin embargo, en el estudio de Greenberg et al²⁰ no se evidenció que los pacientes con EPOC mostraran una susceptibilidad a la infección por virus respiratorios mayor que los sujetos control. En este estudio no se usaron técnicas de PCR para la detección de virus, y por ello es posible que algunas infecciones no se detectaran. En otro estudio²⁶ se detectó al menos un virus en el 64% de los pacientes usando PCR y, además, estos pacientes tuvieron una mayor frecuencia de exacerbaciones que aquellos en quienes no se aislaron virus. Así, los pacientes con una historia de exacerbaciones frecuentes pueden ser más susceptibles a las infecciones virales, aunque son necesarios más estudios para establecer la naturaleza de esta susceptibilidad. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con exacerbaciones frecuentes suelen comunicárselas más a menudo al médico y así incrementar el diagnóstico. Otra posibilidad es que los pacientes con exacerbaciones frecuentes desarrollen un incremento de la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1), que es el mayor receptor para los virus respiratorios humanos. Se ha observado²⁷ que la expresión latente de adenovirus, la proteína E1A, en las células del epitelio alveolar de pacientes con enfisema puede incrementar la ICAM-1, y éste podría ser un mecanismo por el que se incrementa la susceptibilidad de infección por *Rhinovirus* en la EPOC.

La infección por virus se liga a síntomas más graves y a marcadores de inflamación de la vía aérea como la interleucina 6 y a cifras elevadas de fibrinógeno plasmático. Presentan mecanismos similares a las exacerbaciones la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y la respuesta T helper 1 celular. Un estudio reciente²⁸ muestra que el 56% de los pacientes con exacerbación que precisaron ingreso hospitalario estaban infectados por virus, frente a sólo el 19% de los pacientes estables ingresados por otros motivos. Los virus más frecuente-

mente aislados fueron Picornaviridae, virus de la gripe A y virus respiratorio sincitial. Se analizaron por separado las muestras de lavado nasal y de esputo inducido. En el lavado nasal se encontraron virus en el 31% de los pacientes con exacerbación y en el 17% de los estables. En el esputo inducido se encontraron virus en el 47% de los pacientes con exacerbación y en el 10% de los estables. Los hallazgos más importantes de este estudio fueron: a) las exacerbaciones de la EPOC que requieren ingreso hospitalario se asocian con la presencia de virus respiratorios en el lavado nasal y en el esputo inducido; b) las muestras del tracto respiratorio inferior tienen más seroconversión que las del tracto respiratorio superior, y c) la fiebre fue el único síntoma clínico asociado con la detección de virus en las muestras de pacientes con exacerbación.

Sin embargo, otro trabajo que estudió a pacientes con enfisema demostró que una proporción considerable de pacientes en situación estable estaban infectados por un virus. Éstos tuvieron elevados los marcadores inflamatorios, tanto la interleucina 6 como el fibrinógeno plasmático. Se observó que, mientras que los pacientes asmáticos no presentaban mayor susceptibilidad a la infección que los controles, en los pacientes con EPOC se incrementaba la susceptibilidad. Además se vio que los pacientes con exacerbaciones frecuentes presentaban más infecciones virales al año que los que tenían menos agudizaciones²⁹. En consecuencia, las interacciones entre bacterias y virus son particularmente importantes en las exacerbaciones de la EPOC, de modo que la gravedad es mayor en los pacientes con infección viral que tienen, además, infección bacteriana.

En pacientes con EPOC y con colonización crónica por bacterias de la vía aérea, la carga bacteriana se relaciona con la inflamación de la vía aérea y con la progresión de la enfermedad³⁰. Sabemos igualmente que la producción de ICAM-1 soluble en las células del epitelio bronquial de los pacientes con EPOC después de la estimulación con factor de necrosis tumoral alfa es alta, con incremento de la carga bacteriana en la vía aérea. Esta relación entre la liberación de ICAM-1 y el aumento de bacterias apunta a que los pacientes con colonización bacteriana pueden ser más susceptibles a desarrollar exacerbaciones asociadas a virus, lo que explicaría los hallazgos de pacientes con una historia frecuente de exacerbaciones y alta incidencia de colonización bacteriana.

Estudios virales

No se recomienda realizar de forma sistemática tinciones para virus, cultivos y determinación de anticuerpos en las exacerbaciones de la EPOC, por la relativa baja positividad de estos tests. Sin embargo, la confirmación del laboratorio puede ser importante para orientar el tratamiento en algunos casos seleccionados, como son: a) sospecha de gripe por presencia de mialgias o exposición a casos activos de gripe; b) contacto reciente con niños con enfermedad respiratoria atribuible al virus respiratorio sincitial, adenovirus o virus de la gripe, y c) exacerbación prolongada sin respuesta al tratamiento antibiótico.

Los recientes avances de las técnicas de laboratorio han acortado el tiempo para la identificación de virus, especialmente gracias a las técnicas rápidas para la determinación de antígenos. Así, la determinación de anticuerpos por fluorescencia directa en muestras nasofaríngeas puede obtenerse en 24 h, aunque la sensibilidad es variable y la técnica, cara. Está comercialmente disponible un panel de antígenos respiratorios que incluye tests para el virus de la gripe A, virus parainfluenza, virus respiratorio sincitial y adenovirus. Puede disponerse de determinaciones para otros virus, aunque son más costosas y problemáticas. Para establecer el diagnóstico debe obtenerse la determinación de títulos de inmunoglobulina G en situación aguda y posteriormente para un número de virus respiratorios, a pesar de la semejanza de los síntomas clínicos. Un solo anticuerpo positivo tipo inmunoglobulina M de un virus determinado constituye una prueba clara de infección reciente, pero la frecuencia de este hallazgo es baja.

Rhinovirus, causante del resfriado común, es habitualmente el virus más importante de los que pueden desencadenar la exacerbación de la EPOC. Junto a *Enterovirus* pertenece al grupo Picornaviridae, de virus ARN. Es una importante causa de exacerbaciones asmáticas³¹ y recientemente se ha valorado su importancia en las exacerbaciones de la EPOC. Tiene 100 serotipos y su detección por cultivos o métodos serológicos es difícil. Los primeros estudios que usaron cultivos y técnicas serológicas determinaron un número pequeño de *Rhinovirus* implicados en las exacerbaciones de la EPOC. Un seguimiento a lo largo de 2 años encontró *Rhinovirus* en el 14,9% de las exacerbaciones³² y otro trabajo²⁴ halló solamente un 3,4% de exacerbaciones atribuidas a este virus. Recientemente nuevos estudios²⁰ han demostrado en pacientes con EPOC la presencia de *Rhinovirus* en el 43% de las infecciones respiratorias agudas y como causa del 12% de las exacerbaciones.

Patogenia del virus gripal en el tracto respiratorio

En un estudio²⁸ el virus de la gripe se relacionó con el 25% de las exacerbaciones, a pesar de que hasta un 74% de los pacientes con EPOC habían recibido vacunación antigripal. Esto ha hecho que disminuyeran las exacerbaciones debidas a este virus incluso en las epidemias gripales. En otra cohorte de pacientes con EPOC de Estados Unidos³³, entre los que no estaban vacunados hubo el doble de hospitalizaciones y aumentó el riesgo de muerte.

La infección producida por el virus gripal se inicia con la infección local en el tracto respiratorio superior. La persona infectada, al toser o estornudar produce aerosoles que contienen el virus, el cual puede así penetrar de nuevo en las vías respiratorias de otra persona por inhalación. El virus se multiplica en las células de las vías respiratorias y produce una inflamación local, con secreción de citocinas que son especialmente proinflamatorias y responsables en gran medida del síndrome clínico gripal.

En su conjunto, el proceso de duplicación viral o formación de nuevas partículas virales se inicia rápidamente y tarda algunas horas. Tras la unión del virus a la

célula, el primero entra en ésta y comienza el ciclo replicativo, que dura unas 6 h. La hemaglutinina es la responsable principal del poder patógeno del virus y la neuraminidasa facilita la diseminación y el inicio de una nueva infección del virus al romper los residuos de ácido siálico del moco, lo que produce su licuefacción, y así el virus es liberado de la célula infectada con mayor facilidad³⁴.

El virus gripal tiene diversos efectos en la mucosa: a) efecto destructor del epitelio ciliado, lo que favorece la susceptibilidad a infecciones bacterianas. La resolución completa de la necrosis epitelial llega a durar probablemente un mes, ya que las alteraciones persisten más allá del período de recuperación sintomática de la fase aguda y la cantidad de virus gripal detectada en las secreciones es muy elevada; b) infección de leucocitos mono y polinucleares, con lo que disminuye la capacidad de estas células para responder a estímulos quimiotácticos o proliferativos o para destruir microorganismos; c) efecto sobre otros microorganismos preexistentes, que produce el aumento de neumococos y de la adherencia plaquetaria, y d) sensibilización a las endotoxinas bacterianas. Estos efectos se encadenan de forma secuencial y determinan la incidencia, la gravedad y la duración de la enfermedad.

La infección del virus gripal provoca en el aparato respiratorio una serie de fenómenos que evolucionan en 3 fases: a) la de replicación viral, que dura 72 h y coincide con la aparición de los síntomas generales de fiebre y astenia, acompañados de signos inflamatorios de las vías respiratorias altas; b) la inflamatoria, que dura de 7 a 10 días y se caracteriza por la adherencia masiva de leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos al territorio afectado, con expresión clínica de tos, hipersecreción bronquial y ocasionalmente disnea, y c) fase de reparación y recuperación, que dura de 3 a 4 semanas, habitualmente con la restitución total de los tejidos afectados. Pueden observarse manifestaciones de hiperreactividad bronquial o incluso asma³⁵.

Vacunación antigripal

La prevención de la infección por los virus de la gripe debe basarse en la vacunación anual antes del inicio de los brotes epidémicos, ya que ha demostrado ser la medida más eficaz para limitar el impacto de la gripe³⁶. Todos los documentos de consenso internacionales sobre el tratamiento de esta enfermedad recomiendan la vacunación anual a los pacientes con EPOC³⁷. A pesar de ello, la gripe continúa siendo una de las causas más relevantes de exacerbación, y en un 5-10% de los pacientes puede llegar a identificarse el virus gripal en el episodio de agudización³⁸. En la población con EPOC mayor de 65 años se ha encontrado, en estudios observacionales, que la vacunación antigripal disminuye en un 50% la frecuencia de ingreso hospitalario por neumonía o gripe y reduce la mortalidad por causa respiratoria³³; además, la vacuna no se ha asociado a efectos secundarios clínicamente significativos. En ensayos controlados, se ha demostrado una reducción hasta la mitad de la frecuencia de exacerbaciones a partir de las 3 semanas de la administración de la vacuna, reducción

que se mantiene en los meses inmediatos³⁹. Sin embargo, la eficacia de la vacunación en menores de 65 años afectados de EPOC no está claramente demostrada¹¹.

Los inhibidores de la neuraminidasa son otra opción terapéutica en el tratamiento de la infección gripal. Su administración en los 2 días inmediatos al inicio de la infección reduce ligeramente la duración de los síntomas de la gripe, por lo que estos fármacos pueden tener alguna utilidad en el contexto de una epidemia³⁴.

En el momento actual puede establecerse que la vacunación antigripal es recomendable para el paciente con EPOC. Su uso en enfermos mayores de 65 años reduce los ingresos hospitalarios, las exacerbaciones y la mortalidad, sin una morbilidad significativa por la vacunación. En menores de 65 años las evidencias son muy limitadas y su recomendación se basa en la extrapolación de las observaciones realizadas en la población de edad avanzada.

Conclusión

La etiología de las exacerbaciones de la EPOC es muy compleja y son muchos los factores que se asocian con ellas. Los estudios conocidos hasta la fecha señalan que los virus respiratorios, y especialmente *Rhinovirus*, causante del catarro común, son desencadenantes importantes de las agudizaciones, ayudados en ocasiones por otros agentes desencadenantes como son el frío y los contaminantes ambientales, sin olvidar el humo del tabaco. Acerca de la implicación de las bacterias, bien conocida, que ha justificado el tratamiento antibiótico durante tantos años, existen por el momento pocas evidencias acerca de su interacción con los virus.

El control de la infección causada por virus es un objetivo del tratamiento de la EPOC y su prevención puede reducir la frecuencia de exacerbaciones y mejorar, por tanto, la calidad de vida de los pacientes. La vacunación antigripal debe ser una recomendación habitual para estos enfermos, sobre todo para los mayores de 65 años. La reducción de las exacerbaciones tendrá probablemente un impacto considerable en la morbilidad y mortalidad asociadas a la EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miravittles M, Mayordomo C, Artes M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999;93:173-9.
2. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
3. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalisation for COPD. *Chest* 2002;121:1441-8.
4. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
5. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren PW, Hersfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
6. Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;10:365-9.
7. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995;9:1333-8.

8. Donaldson GC, Seemungal TAR, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of environmental temperature on symptoms, lung function and mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 1999;13:844-9.
9. Anthonisen NR. Bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:526-7.
10. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease: the aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:73-80.
11. Seemungal TAR, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;16:677-83.
12. Monso E, Ruiz J, Rosell A, Monterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316-20.
13. Sethi S. Infections exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(Suppl A):97-105.
14. Stockey RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum colour to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
15. Woolhouse I, Hill SL, Stockley RA. Symptom resolution assessed using a patient directed diary card during exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2001;56:947-53.
16. Hegele RG, Hayahi S, Hogg JC, Pare PD. Mechanisms of airway narrowing and hiperresponsiveness in viral respiratory tract infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1659-64.
17. Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, Seemungal TAR, Jeffries DJ, Warner TD, et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:30-5.
18. Jacoby DB, Fryer AD. Interaction of viral infections with muscarinic receptors. *Clin Exp Immunol* 1999;29:59-64.
19. Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Renzetti AD. Association of viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:225-32.
20. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:167-73.
21. Buscho RO, Saxtan D, Schultz PS, Finch E, Mufson MA. Infections with viruses and *Mycoplasma pneumoniae* during exacerbations of chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1978;137:377-83.
22. Lamy ME, Pouthier-Simon F, Debacker-Willame E. Respiratory viral infections in hospital patients with chronic bronchitis. Observations during periods of exacerbation and quiescence. *Chest* 1973;63:336-41.
23. Stenhouse AC. Viral antibody levels and clinical status in acute exacerbation of chronic bronchitis: a controlled prospective study. *Br Med J* 1968;3:287-90.
24. Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR, McIntosh K, Lamboru KR, Stouch WH. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:465-74.
25. Smith CB, Golden C, Klamber MR, Kanner R, Renzetti A. Interactions between viruses and bacteria in patients with chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1976;134:552-61.
26. Seemungal TAR, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses symptoms and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
27. Retmales I, Elliott MW, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Sciurba FC, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:469-73.
28. Rohde G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillisen G, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003;58:37-42.
29. Hurst R, Donaldson C, Wilkinson A, et al. Relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J* 2004;24(Suppl 48):686.
30. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 2000;109:288-95.
31. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of the role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;310:1225-9.
32. Stott EJ, Grist NR, Eadie MB. Rhinovirus infections in chronic bronchitis: isolation of eight possible new rhinovirus serotypes. *J Med Microbiol* 1968;1:109-17.
33. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalisation and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130:397-403.
34. Cisterna R, Basaras M. Patogenia del virus gripal en el tracto respiratorio. *Vacunas* 2002;3(Supl 1):5-8.
35. Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP, Sorkness R, Gern JE. Virus induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1708-20.
36. Bridges CB, Thompson WW, Metzger MI, Reeve GR, Talamanti WI, Cox NJ, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000;284:1655-63.
37. Grupo de trabajo. Conferencia de Consenso sobre EPOC. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2003;39(Supl 3):7-47.
38. Soler N, Torres A, Ewig S, González J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498-505.
39. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002733.