



Importancia de los virus en las exacerbaciones de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). ¿Podría cambiar su comportamiento durante la pandemia de SARS-COV-2 (COVID-19)?

Luisa Fernanda Enciso Bahamón MD^a ■ Jorge Hernán Piraquive Roa MD^b ■ Alirio Rodrigo Bastidas Goyes MD, MC^c ■ Claudia Liliana Echeverría González MD, MC^d ■ Paula Oriana Narváez Ramírez^e ■ Laura Sofía Perdomo Rodríguez^f ■ Luis Miguel Vargas Arcila^g ■ Gustavo Adolfo Hincapié Díaz MD^h

Resumen: la pandemia por SARS-COV-2 ha generado muchos interrogantes sobre el comportamiento de enfermedades crónicas. Si bien se conoce que los pacientes con comorbilidades importantes tienen un mayor riesgo de complicaciones, no se conoce el comportamiento de enfermedades, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en el período de pandemia y cuarentena por COVID-19. En este artículo, se realizó una revisión de la literatura sobre los principales aspectos teóricos para entender las posibles interacciones entre la infección por SARS-COV-2 y pacientes con patología respiratoria como la EPOC. Se revisaron los principales aspectos de las infecciones virales y su fisiopatología en la exacerbación de la enfermedad, sus mecanismos inflamatorios, y las condiciones que pueden aumentar el riesgo de infección y gravedad durante la pandemia por COVID-19. Además, se exploraron los aspectos relacionados a la cuarentena y su posible influencia sobre la exacerbación de la enfermedad. Finalmente, se exploraron los aspectos económicos relacionados con la exacerbación y su manejo asociado a la pandemia.

Palabras clave: COPD; coronavirus; cuarentena; deterioro clínico; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPOC; pandemia; virus SARS

Recibido: 02/06/2020 **Aceptado:** 22/05/2022

Disponible en línea: 01/08/2022

-
- a** Médica especialista en Medicina Interna. Residente de Neumología. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.
 - b** Médico especialista en Medicina Interna. Residente de Neumología. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.
 - c** Médico especialista en Medicina Interna y Neumología. Magister en Epidemiología. Profesor asistente. Facultad de Medicina. Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.
Correo electrónico: alirio.bastidas@unisabana.edu.co
 - d** Médica especialista en Pediatría. Magister en Epidemiología. Directora de posgrados médicos. Epidemióloga de la Unidad de Investigación Clínica del Hospital Militar Central. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.
 - e** Estudiante de Medicina. Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.
 - f** Estudiante de Medicina. Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.
 - g** Estudiante de Medicina. Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.
 - h** Médico especialista en Medicina Interna y Neumología. Profesor asociado. Coordinador del programa de Neumología. Jefe del servicio de Neumología del Hospital Militar Central. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: gustavo.hincapie@unimilitar.edu.co

Cómo citar: Enciso Bahamón LF, Bastidas Goyes AR, Hincapié Díaz GA. Exacerbaciones de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), durante la pandemia de SARS-COV2 (COVID -19). ¿Tiene un comportamiento similar a otras infecciones virales?. Rev. Med. [Internet]. 1 de agosto de 2022 [citado 1 de agosto de 2022]; 29(2): 65-8. Disponible en: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/article/view/4873>

Importance of Viruses in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Could Change its Behavior During the SARS-COV-2 (COVID-19) pandemic?

Abstract: the SARS-COV-2 pandemic has raised many questions about the behavior of chronic diseases. Although it is known that patients with significant comorbidities have a higher risk of complications, the behavior of diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), during the period of the COVID-19 pandemic and quarantine is not known. In this article, a literature review was carried out on the main theoretical aspects to understand the possible interactions between SARS-COV-2 infection and patients with respiratory pathology such as COPD. The main aspects of viral infections and their pathophysiology in the exacerbation of the disease, their inflammatory mechanisms, and the conditions that can increase the risk of infection and severity during the COVID-19 pandemic were reviewed. In addition, aspects related to quarantine and its possible influence on the exacerbation of the disease were explored. Finally, the economic aspects related to the exacerbation and its management associated with the pandemic were explored.

Keywords: COPD; coronaviruses; quarantine; clinical deterioration; chronic obstructive pulmonary disease; pandemic; SARS virus

Importância dos vírus nas exacerbações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Poderia mudar seu comportamento durante a pandemia de SARS-COV-2 (COVID-19)?

Resumo: a pandemia de SARS-COV-2 tem gerado muitos questionamentos sobre o comportamento das doenças crônicas. Embora se saiba que pacientes com comorbidades significativas apresentam risco aumentado de complicações, o comportamento de doenças como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) não é conhecido. No período de pandemia e quarentena por COVID-19. Neste artigo, foi realizada uma revisão da literatura sobre os principais aspectos teóricos para compreender as possíveis interações entre a infecção por SARS-COV-2 e pacientes com patologia respiratória, como DPOC. Foram revisados os principais aspectos das infecções virais e sua fisiopatologia na exacerbação da doença, seus mecanismos inflamatórios e as condições que podem aumentar o risco de infecção e gravidade durante a pandemia COVID-19. Além disso, foram explorados aspectos relacionados à quarentena e sua possível influência na exacerbação da doença. Por fim, foram explorados os aspectos econômicos relacionados à exacerbação e sua gestão associada à pandemia.

Palavras chave: DPOC; coronavírus; quarentena; deterioração clínica; Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; pandemia; vírus SARS

Introducción

El 31 de diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei-China, se reportó un grupo de casos de neumonía de etiología desconocida similar al comportamiento de la neumonía por SARS que se presentó en el 2003. Posteriormente, este fenómeno se identificó como el nuevo coronavirus SARS-COV-2 (1). El 30 de enero de 2020, se realizó la identificación de más de 9.700 casos confirmados en China y 106 casos confirmados en otros 19 países. En ese momento, el director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote era una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) (2). Siguiendo las prácticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para nombrar nuevas enfermedades infecciosas humanas, el 11 de febrero la enfermedad fue denominada COVID-19. Abreviatura de “enfermedad por coronavirus 2019” por sus siglas en inglés (3).

SARS-COV-2 pertenece al grupo de los betacoronavirus que conforman la subfamilia *orthocoronavirinae* de la familia *coronaviridae*. Estos son un grupo muy diverso de virus RNA monocatenario envuelto (4) que causa enfermedad en mamíferos y animales. En humanos, generalmente, produce infecciones del tracto respiratorio superior que pueden generar desde cuadros gripales leves hasta cuadros letales. SARS-COV-2 o COVID-19 ingresa al cuerpo por el tracto respiratorio y desde allí manifiesta distintos espectros de enfermedad, llevando incluso a enfermedad crítica caracterizada por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (5). Desde el 11 de marzo de 2020, que fue declarado el estado de emergencia, hasta el 17 de mayo de 2020, se reportaron 4.710.614 personas infectadas, de las cuales aproximadamente 315.023 murieron (6).

Al ser un nuevo agente etiológico, es de suponer que durante la pandemia las enfermedades pulmonares crónicas, tales como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), asma, enfermedad pulmonar intersticial, etc., iban a presentar cambios en su comportamiento. Lo anterior nos lleva a pensar que, si bien la población general, independientemente del grupo etario o género, es

susceptible a esta nueva enfermedad, los ancianos y aquellos con comorbilidades tienen una mayor probabilidad de presentar enfermedad grave (7). A pesar de la evidencia que sugiere mayor gravedad de COVID-19 en la EPOC, no hay estudios que determinen el impacto de este virus y cómo las medidas de mitigación contra el virus repercuten sobre la incidencia de las exacerbaciones de esta enfermedad.

Hasta la fecha, la información disponible sobre el comportamiento de los pacientes con EPOC durante la pandemia por SARS-COV-2, se reduce a series de casos y descripciones de sus comorbilidades. Documentándose que la tasa de incidencia de EPOC en infectados fue del 0.95 % (8). Este dato es concordante con otros estudios, incluido un reporte realizado en China con 1590 pacientes infectados por SARS-COV-2, en donde se describió una morbilidad del 1.5 % en pacientes con EPOC (9). En este, existe un meta-análisis que intenta demostrar que la EPOC se asocia a una presentación severa de COVID-19, sin una asociación fuerte. Tan solo hay una investigación en China donde se encontró a la EPOC como predictor de severidad en COVID-19 con OR 5.51, aunque en los demás estudios no existe diferencia significativa (10).

En ese sentido, sorprende que comorbilidades como el asma y la EPOC tienen una baja representación dentro de la lista de enfermedades reportadas en pacientes con COVID-19. En oposición, la diabetes parece estar con mayor prevalencia de lo esperado. Esto puede ser debido a varios factores. Primero, el pobre reconocimiento de las enfermedades respiratorias en dichos pacientes. Segundo, la teoría, aún no comprobada, que propone que, al tener un tipo de respuesta inmunitaria diferente, una enfermedad respiratoria como la EPOC protege contra la COVID-19. Tercero, la creencia de que los medicamentos usados por este grupo de pacientes podrían disminuir el riesgo de infección o el desarrollo de síntomas que lleven a la sospecha clínica y, por ende, al diagnóstico. Este último factor podría ser considerado para el caso de los corticoides inhalados, sin embargo, no existe evidencia de peso que soporte la hipótesis (11).

Exacerbaciones de EPOC

Las exacerbaciones en la EPOC son definidas como el empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios precipitado por distintos factores, siendo las infecciones del tracto respiratorio las más comunes (12). Estas se relacionan con aumento en la inflamación de la vía aérea, la producción de moco y el atrapamiento aéreo, el cual conduce a un aumento en la dificultad respiratoria, síntoma principal dentro de esta entidad. Otros síntomas incluyen: aumento en la purulencia, volumen de esputo, aumento de tos y sibilancias (13).

La evolución clínica de la EPOC está asociada con las exacerbaciones de la enfermedad. Estas pueden relacionarse directamente con mortalidad, la cual al año de seguimiento puede variar del 8 % al 23 %, y a los 60 meses llegar hasta 55.2 %. La gravedad de la exacerbación modifica la función pulmonar con una tasa promedio de pérdida de VEF_1 de 36 mL/año, y hasta de 40.1 mL/año en exacerbaciones graves. Igualmente, la gravedad de la EPOC modifica la tasa anual de exacerbaciones por paciente. Esta tasa puede variar del 0.85 al 1.3 por año, según la clasificación de la *Global Initiative for COPD* (GOLD); con tasas de exacerbación por persona del 0.85 en pacientes con GOLD estadio 2, y de 2 en estadio GOLD 4 (14). Las exacerbaciones frecuentes también se asocian con: aumento de la disnea y pérdida de la tolerancia al ejercicio, mayor declive en el estado de salud y el deterioro dramático entre la fase estable y la fase aguda de la sensación de bienestar. Bienestar que tarda en recuperarse dependiendo de la gravedad de la exacerbación (15).

Desde días antes de la exacerbación, los pacientes ya presentan actividad reducida, y esta condición permanece durante 5 semanas aproximadamente. En el pasado, las exacerbaciones frecuentes, junto con la edad avanzada, enfermedades cardiovasculares, hipersecreción mucosa bronquial, tos diaria y sibilancias, síntomas persistentes de bronquitis crónica, VEF_1 disminuido, hipoxemia, hipercapnia, hipertensión pulmonar e índice de masa corporal entre otras (16), se han reconocido como factores independientes que

pueden empeorar los desenlaces en los pacientes con EPOC.

A medida que la EPOC progresa en gravedad, las exacerbaciones se hacen más frecuentes y la tasa de las mismas reflejan un fenotipo de susceptibilidad que puede ser mediado por factores del hospedero. Esto quiere decir que existen personas más susceptibles o tienen una enfermedad clínica más grave ante una infección y, por ende, una inmunidad antiviral alterada (17). Otro aspecto importante de las exacerbaciones es el impacto de la enfermedad, ya que se estima que al año resulta en 110.000 muertes y más de 500.000 hospitalizaciones, con costos que alcanzan los 18 billones de dólares. Además, a estos costos se le debe sumar la carga financiera que implica el cuidado de los pacientes y otros costos como los días de ausencia laboral y las limitaciones graves en la calidad de vida (18).

Otros factores de riesgo asociados a la exacerbación de la EPOC son: estado mental alterado, índice de masa corporal menor o igual a 20kg/m², diabetes *mellitus*, falla renal o hepática, bajos niveles de actividad física, soporte social inadecuado, mala adherencia al tratamiento farmacológico, EPOC severo de base, bajo uso de oxígeno domiciliario, infección, exposición a contaminación ambiental y antecedente de reflujo gastroesofágico (19).

Etiología de las exacerbaciones de EPOC

Las exacerbaciones son predominantemente de origen viral y bacteriano, con bacterias como *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *C. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Pero los estudios no han podido demostrar que los pacientes con EPOC sean más susceptibles a las infecciones virales que los pacientes sin EPOC, siendo la etiología viral responsable del 22 % al 57 % de estas (20, 21). En ese orden de ideas, se han documentado patógenos como el rinovirus humano (RVH), virus sincitial respiratorio, virus de la influenza, metapneumovirus humanos, adenovirus y coronavirus ya conocidos como HKU1, NL63, OC43. Este último grupo es considerado como un patógeno menor dada su baja incidencia previa a la pandemia (22). No obstante, el crecimiento exponencial en

el número de afectados lo convierte en una amenaza para la humanidad por el rápido colapso de los servicios sanitarios y su potencial como posible causa importante de exacerbaciones de la EPOC. Lo que aportaría a un aumento en la incidencia de las mismas.

Otro aspecto a tener en cuenta es que los pacientes fumadores y con EPOC están condicionados a una disfunción de su sistema inmune innato y adquirido. Esto resulta en un 34 % más de probabilidades de contraer el resfriado común por RVH que los no fumadores (23). Por ende, hay una mayor incidencia de enfermedades respiratorias de origen viral (comúnmente rinovirus, influenza y coronavirus) en pacientes fumadores y con EPOC que en las personas sanas y no fumadoras (24, 25). A su vez, es visible un aumento en las tasas de neumonía bacteriana y tuberculosis. Lo anterior explicado por las interacciones entre el sistema inmunológico, la microbiota individual del hospedero, las bacterias, los virus y el medio ambiente (26, 27, 28, 29). Este hecho conlleva a un mayor riesgo de ingresos hospitalarios después de dichas infecciones, y potencialmente a un aumento en el porcentaje de pacientes con exacerbaciones secundarias a infección por SARS-COV-2 (30).

El RVH es el que más coexiste con sobreinfección bacteriana, produciendo el mayor tiempo de exacerbación y gravedad, así como inflamación neutrofílica. El RVH produce elevación de la elastasa del neutrófilo que está asociada con la disminución de producción de elementos bactericidas, tales como los inhibidores de leuco proteasa y elafina, e induce sobreinfección bacteriana. Por otro lado, produce disminución de la respuesta inmune humoral, ya que hay menores anticuerpos anti RVH y bajos niveles de interferón que llevan a la subsecuente sobreinfección bacteriana. Asimismo, está relacionada con la gravedad de la exacerbación (31). El virus sincitial respiratorio (VSR) se encuentra tanto en los pacientes estables como en los exacerbados y se asocia a inflamación insidiosa de la vía aérea y caída del VEF_1 . Esto aumenta los niveles de TLR3 (Toll-Like Receptor-3) en la superficie de las células epiteliales de la vía aérea, lo que hace que sea más susceptible a los virus de doble cadena de RNA y sus infecciones relacionadas (32).

En general, durante las exacerbaciones virales, el recuento de neutrófilos tanto en esputo como en sangre aumenta. Lo que se ha relacionado directamente con la disminución del VEF_1 , así como con los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-8. En los exacerbadores frecuentes se ha encontrado que niveles de proteína C reactiva (PCR) e IL-6 elevados, independiente de la etiología viral o bacteriana, explican también el declive de la función pulmonar. Existen interacciones complejas entre la microbiota individual del hospedero, las bacterias, los virus y el medio ambiente. Esto dispara los mecanismos de defensa antiinflamatorios protectores, llevando al daño mecánico. Las infecciones virales respiratorias tienen como diana las células epiteliales pulmonares, y llevan a la descamación, dilatación microvascular, edema e infiltrado inflamatorio celular. Cambios que predisponen a las infecciones bacterianas porque interfieren con el aclaramiento mucociliar y reducen el aclaramiento bacteriano por parte de los macrófagos (33).

Que la infección sea bacteriana o viral no determina la gravedad de la exacerbación. Sin embargo, las infecciones virales se asocian a un tiempo de estancia más prolongado; 9 días en las virales y 7 días en las bacterianas. Los pacientes presentan un aumento en el número de *natural killers* y de IL-13 producida por los macrófagos pulmonares. Por otra parte, la exposición al cigarrillo induce a alteraciones de la respuesta inmune innata ante la infección viral, lo que agrava los cambios alveolares típicos evidenciados en el enfisema con un aumento de la apoptosis y la fibrosis de las vías aéreas. Estos procesos son inducidos por la molécula de patrón asociada al patógeno (PAMP por sus siglas en inglés) resultan en una inducción temprana del IFN-beta e IL-18, e inducción tardía de IL-12/ IL-23 e interferón gamma y de la kinasa dependiente de proteína (PKR) (34).

Igualmente, dependiendo del tipo de virus cambia la fisiopatología o el mecanismo de la inducción de la exacerbación y/o de la respuesta inflamatoria. Las infecciones latentes de adenovirus humano (AdVH) juegan un rol importante en la patogénesis de la EPOC; los virus de doble cadena de DNA como el AdvH son capaces de persistir en las células epiteliales de las vías aéreas por un largo

tiempo posterior a que la infección se haya resuelto. La región E1A del genoma del adenovirus puede permanecer estable, y esta infección “latente” hace que los genes virales expresen la PKR sin haber replicación viral completa. Lo que contribuye a que en los pacientes con EPOC y bronquitis crónica se presente la remodelación de la vía aérea con la subsecuente obstrucción permanente de esta.

La expresión de la proteína transactivadora adenoviral se asocia con amplificación de la respuesta inflamatoria asociada al cigarrillo. Por un lado, la infección aumenta la expresión de CD8⁺, mientras que el cigarrillo aumenta la respuesta por parte de los CD4⁺, causando resistencia de los eosinófilos de respuesta alérgica inflamatoria a los esteroides. Por otro lado, se transforma el epitelio bronquial primario humano (EBH), y hay una regulación al alza de la producción de mediadores que son clínicamente relevantes en la patogénesis de la EPOC. Alterando así la expresión de los factores de crecimiento: el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTFG) y el factor transformante B1 (TGF-β1). Por último, existe estimulación de los lipopolisacáridos (LPS) de las células EBH, y aumenta la expresión de las moléculas de adhesión ICAM-1, así como IL-8 (35).

COVID-19 y su relación con exacerbaciones de EPOC

Han existido epidemias respiratorias con virus de la familia *coronaviridae*, dentro de los que se encuentra el SARS-CoV, MERS (middle east respiratory syndrome) y SARS-CoV-2. El SARS fue el primer brote que se conoció como pandemia en el siglo XXI. Inició como brotes de neumonía “atípica” y rápidamente contagió al personal de salud y contactos relacionados. Originalmente, el SARS-CoV en humanos se identificó en Guangdong, China, en noviembre de 2002. Este tuvo una rápida diseminación en 29 países, resultando en 8098 casos registrados y 774 muertes (9.6 % de letalidad). La epidemia terminó abruptamente en julio de 2003, y desde entonces no se han vuelto a detectar casos humanos por esta causa (36), a diferencia del MERS-CoV que continúa circulando. Este último se identificó primero en Jordania durante abril del 2012, y

su brote más grande fue en 2015 en Corea del Sur. Los tres virus previamente nombrados tienen altas tasas de letalidad en humanos, y los pacientes con EPOC son particularmente susceptibles. Por lo que describiremos los posibles mecanismos fisiopatológicos conocidos en la interacción del coronavirus con el hospedero con consideración especial en los pacientes con EPOC (37).

Los patógenos virales del género coronavirus se caracterizan por ser agentes causales de infecciones respiratorias agudas con un alto porcentaje de mortalidad, como es el caso del SARS-CoV. Durante la fase aguda de la infección, hay una reducción rápida de los linfocitos sanguíneos, principalmente de los linfocitos T tanto CD4⁺ como CD8⁺. Esto ocurre incluso antes de los cambios en la radiografía de tórax. Pero el descenso se resuelve rápidamente en la fase de recuperación, y respalda la importante respuesta del sistema inmunológico para combatir este patógeno durante la fase inicial de replicación viral (38).

Es conocido que la interacción entre los coronavirus y el hospedero depende de la estructura particular del agente infeccioso y de los receptores en el sistema respiratorio humano. El MERS, un virus de cadena simple de ARN, tiene cuatro proteínas estructurales: proteína S (*spike*), proteína E (envoltura), proteína M (membrana) y proteína N (nucleocápside). La proteína S es una glicoproteína transmembranal tipo I localizada en la superficie del virus con dos subunidades, S1 y S2, las cuales tienen roles cruciales en la unión, fusión y entrada en las células del hospedero. La subunidad S1 tiene un dominio de unión al receptor del hospedero humano dipeptidil peptidasa 4 o DPP4. La subunidad S2 tiene dos regiones, HR1 y HR2 (*heptad repeats*), que aumentan la fusión de la membrana. Las proteínas M y N están en la membrana viral y se requieren para la unión, brote y el tráfico intracelular viral.

El MERS-CoV entra a la célula a través de la unión de la proteína S al receptor DPP4 del hospedero. Estos receptores son menos abundantes en la cavidad nasal y en las células epiteliales de la vía respiratoria alta. Aunque, se expresan en gran cantidad en las células epiteliales de las vías aéreas distales de los neumocitos tipo I y tipo II,

las células epiteliales no ciliadas bronquiales, células endoteliales, algunas células hematopoyéticas y en células epiteliales del riñón, intestino, hígado, timo y médula ósea, lo que explica la diseminación viral. La expresión de estos receptores podría estar influenciada en sujetos con factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades graves, como estados de inmunosupresión y enfermedades crónicas entre las que se encuentran las respiratorias. Por otro lado, los receptores de DPP4 se encuentran regulados al alta en fumadores, lo que explica el porqué estos pacientes tienden a tener desenlaces más graves (39).

El coronavirus SARS-COV-2 cuenta con una proteína S y un dominio S1 para la unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2). Esta enzima tiene importantes concentraciones en las membranas celulares de los neumocitos tipo 2, macrófagos alveolares y el extremo apical del epitelio de la vía aérea pequeña, y es responsable de la entrada del virus en la célula del hospedero durante la primera etapa de la enfermedad a nivel del sistema respiratorio (40). Se ha encontrado que ACE-2 está regulada al alza en el epitelio de las vías respiratorias de los pacientes con EPOC y fumadores con función pulmonar normal. En ese sentido, se ha documentado una mayor expresión del gen ACE-2 en las muestras de estos pacientes en comparación a las de aquellos que nunca fumaron (41, 42). La eficiencia de la interacción entre la proteína S y ACE-2 es un determinante clave en la transmisibilidad del virus, la replicación viral y la severidad de la enfermedad. Razón por la que ha habido gran controversia sobre el uso de los inhibidores de los receptores de angiotensina, ya que aumentan la expresión de ACE-2. Existen estudios que reportan un aumento de mortalidad en los pacientes que usan este tipo de medicamentos. No obstante, no se sabe si es por la enfermedad en sí, ya que estos pacientes son hipertensos y/o diabéticos (43).

Leung *et al.*, encontraron en su estudio que los receptores de ACE-2 en las células epiteliales de la vía aérea aumentaron significativamente en sujetos con EPOC versus sin EPOC. Adicionalmente, hubo una relación inversa significativa entre la expresión del gen ACE-2 y el FEV₁ % respecto al predicho. El tabaquismo también se relacionó

significativamente con los niveles de expresión génica de ACE-2 en las vías respiratorias de los participantes, en comparación a los que nunca fumaron (44). En el mismo sentido, Arnold *et al.* propusieron en su descripción de caso que, fisiopatológicamente, la expresión diferencial de ACE-2 en pacientes con EPOC podría hacerlos más susceptibles a infecciones por COVID-19 que una persona sin antecedentes de tabaquismo promedio (45).

El papel fisiológico de ACE-2 en las vías respiratorias es en gran parte desconocido, sin embargo, en ratones se ha demostrado que ACE-2 protege a los animales de lesiones pulmonares graves relacionadas con la aspiración y la sepsis (46). También se ha propuesto que la regulación positiva de ACE-2 puede ser útil para proteger al huésped contra la lesión pulmonar aguda y crónica. Pero en el contexto de la pandemia por SARS-COV-2 esto puede predisponer a las personas a un mayor riesgo de infecciones por coronavirus y manifestaciones severas de la enfermedad. Lo anterior indica que los pacientes con EPOC pueden ser más susceptibles a la infección por SARS-COV-2. Lo que, a su vez, podría traducirse en un aumento en la incidencia de exacerbaciones de la EPOC desencadenadas por este agente etiológico durante la época de pandemia.

Al ser un virus de tan reciente circulación, y con la literatura actual de la fisiopatología en SARS-COV-2, se han creado teorías hipotéticas de la patogénesis de esta enfermedad. El virus puede pasar a través de las membranas de las mucosas, especialmente la mucosa nasal y la laringe, para posteriormente entrar a los pulmones a través del tracto respiratorio. A través de los capilares pulmonares llega a la circulación sistémica causando viremia. Después, el virus llega a aquellos órganos, además del pulmón, que expresan receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 ECA-2, como el corazón, los riñones y el tracto gastrointestinal. A pesar de esto, el SARS-COV-2 que se ha detectado en heces ha sido debido a la entrada del virus de manera directa al sistema gastrointestinal.

El tiempo promedio del desarrollo del SDRA es ocho días; tiempo en el que el virus inicia con un segundo ataque, causando un deterioro de la condición general del paciente que coincide con los siete a catorce días posteriores al inicio de los

síntomas. Al inicio de la enfermedad, el conteo de leucocitos es normal o levemente bajo con linfopenia. Se especula que hay un descenso en los linfocitos B que puede ocurrir tempranamente en la enfermedad y afectar la producción de anticuerpos por parte del hospedero. En los casos graves hay una mayor linfopenia. Al parecer, el recuento linfocitario disminuye de manera progresiva según avanza la enfermedad por COVID-19. Pero aún se desconoce el mecanismo por el cual se produce este fenómeno. Además, existe una respuesta inflamatoria aumentada a expensas del aumento de IL-6 que contribuye al agravamiento del cuadro. Los fallecidos por esta enfermedad han mostrado mayores niveles de Dímero D, nitrógeno ureico y creatinina en comparación con los sobrevivientes.

Basándose en estas hipótesis, se ha dividido la enfermedad en tres fases: la fase de viremia, la fase aguda o de neumonía y la fase de recuperación. Si el sistema inmunológico es efectivo en la fase de neumonía, la enfermedad se resuelve; el virus se contiene y se entra en la fase de recuperación. Si el paciente tiene edad avanzada, un sistema inmune alterado o comorbilidades como diabetes o hipertensión arterial no puede contener efectivamente la fase de neumonía, y desarrollará la fase crítica de la enfermedad con mayor facilidad. Para estos sujetos se ha planteado la hipótesis de que hay una mayor reducción de los linfocitos T y B y, de manera concomitante, un aumento progresivo de citoquinas inflamatorias y de dímero D hasta llegar a un estado de disfunción orgánica múltiple y muerte (38).

En los hallazgos patológicos que se han encontrado en las autopsias de los pacientes con COVID-19 se han descrito partículas virales en las células epiteliales alveolares tipo 2 y en las células bronquiales. En los pacientes en fases tardías de la enfermedad se ve daño alveolar difuso con membranas hialinas y células mononucleares, infiltrado de macrófagos en el espacio aéreo, así como atrofia esplénica, necrosis de los nódulos linfáticos biliares y hemorragia focal de los riñones, edema y degeneración de las neuronas en el cerebro. Algunos autores han descrito que en la disfunción orgánica múltiple se ha visto implicado el daño

directo del virus, así como la respuesta inflamatoria secundaria.

El virus provoca daño de las células endoteliales de los capilares pulmonares que lleva a una gran producción de exudado plasmático hacia la cavidad alveolar. En respuesta a la infección, los macrófagos alveolares producen una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias y quemoquinas que atraen neutrófilos y monocitos en el sitio de la infección para tratar de controlarla, pero que llevan también a daño tisular. En este proceso existe una reducción sustancial y disfunción de los linfocitos con una inflamación no controlada, infiltración de macrófagos y aumento de la injuria pulmonar (47).

Medidas de cuarentena y relación con exacerbaciones de la EPOC

Dadas las consideraciones anteriores, parecería ser que la llegada de la infección por SARS-COV-2 generaría un aumento significativo en el número de exacerbaciones de la EPOC y de su gravedad. Sin embargo, se deben tener en cuenta otras consideraciones como la necesidad de consulta por exacerbación en el paciente con EPOC y las medidas preventivas en cuarentena. Si bien la exacerbación disminuye la capacidad de ejercicio, calidad de vida y la función pulmonar con impacto sustancial en el estado de salud y aumento de la mortalidad, muchas exacerbaciones no se logran documentar, ya que no obligan al paciente a utilizar los servicios médicos (48). En cohortes de pacientes con EPOC se ha encontrado que solo el 50 % de las exacerbaciones se informan al equipo médico (49). En las exacerbaciones no reportadas, en comparación con las reportadas, el puntaje absoluto del estado de salud (SGRQ) fue peor, la tasa de deterioro en el VEF₁ fue más rápida y los pacientes se recuperaron más lentamente (21).

Si se consideran las campañas sobre el uso racional de los sistemas de salud durante la pandemia, el porcentaje de pacientes que no consulta puede aumentar. Este hecho podría condicionar una dramática disminución en el porcentaje de

exacerbaciones que obligan al paciente a consultar a urgencias. Secundario a un aumento en el número de pacientes que reciben tratamiento ambulatorio. Adicionalmente, campañas como las de lavado de manos y uso de mascarilla facial disminuyen la transmisión de virus, entre ellos los de la gripe (rhinovirus humano, adenovirus, influenza y coronavirus), cuya transmisión se da por medio de secreciones respiratorias y manos contaminadas (50).

Estas recomendaciones se basan en estudios que han mostrado que patógenos virales como la influenza disminuyen su transmisión con el lavado de manos, interrumpiendo así la cadena de contagio. Los productos químicos contenidos en los desinfectantes y jabones pueden destruir la capa lipídica del virus destruyéndolo o inactivándolo. A esto se suma la barrera generada por los distintos tipos de mascarillas faciales. Estas barreras bloquean, respectivamente, el 99.98 %, 97.14 % y 95.15 % del virus que viaja en aerosoles. Lo que podría generar una disminución en el porcentaje de infecciones cruzadas y, por ende, en las exacerbaciones de pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica durante la pandemia (51, 52, 53).

Otro factor para tener en cuenta es el inicio del aislamiento preventivo obligatorio en todo el territorio nacional que incluyó el cierre de colegios. Lo cual es un factor determinante porque las vacaciones escolares se han asociado a una disminución en el número de ingresos por exacerbaciones de la EPOC en la comunidad (54). Esto lo explica la correlación entre las infecciones virales del tracto respiratorio en niños y los ingresos hospitalarios de pacientes con exacerbaciones de la EPOC. A lo que se suma también la disminución de interacciones sociales entre niños, factor vital para la transmisión de infecciones respiratorias agudas. Además de la limitación del contacto con integrantes de la familia que no conviven con ellos en su hogar (55). Johnston *et al.* sugieren que es probable que la infección viral en niños sea un reflejo del perfil infeccioso comunitario, debido a su potencial capacidad de ser portadores y transferir patógenos a otros grupos etarios (56). Lo anterior podría condicionar la disminución en el número de exacerbaciones de esta enfermedad durante la pandemia por SARS-COV-2.

En el mismo orden de ideas, el costo económico asociado al manejo de la EPOC y sus exacerbaciones puede variar durante el periodo de pandemia. De por sí, la EPOC es una enfermedad con alta carga económica para el sistema de salud. En el año 2000 fue causa de 8 millones de consultas, 1.5 millones de visitas al departamento de emergencias, 726.000 hospitalizaciones y 119.000 muertes (57). Según la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society*, se estima que las exacerbaciones representan entre el 50 % al 75 % de los costos relacionados con esta enfermedad (58). Esto difiere entre países por factores como los tipos de atención médica y los distintos criterios empleados para definir las exacerbaciones e identificar su severidad (59).

En un estudio realizado por Simoens *et al.* en Bélgica en el que se incluyeron 267 pacientes, en su mayoría con EPOC, se definió exacerbación como el aumento del grado de disnea, la purulencia del esputo y su volumen. Además, se encontró un costo directo promedio de \$7,757 dólares americanos por exacerbación, correspondiendo un 75 % a la estadía hospitalaria, un 20 % para pruebas diagnósticas y de laboratorio, y el 5 % restante para medicamentos (60). Mientras que O'Reilly *et al.*, en Reino Unido, encontraron un costo directo promedio de \$4,659 dólares americanos para 149 pacientes con exacerbación de EPOC que requería de estancia hospitalaria. El 72 % atribuible a los costos de cama, 23 % a costos en diagnóstico y 5 % a los costos de medicamentos (61).

En cuanto al costo según la gravedad de la exacerbación, Mittmann *et al.* encontraron que en Canadá el costo promedio de una exacerbación moderada, la cual solo requirió atención ambulatoria, fue de \$608 dólares americanos. Mientras que los de una exacerbación severa que requirió atención intrahospitalaria fueron de 15 veces más, (un promedio de \$9,060). El 87 % del costo medio total correspondía a la estadía hospitalaria y las pruebas diagnósticas (62). Por su parte, en países bajos y Bélgica, Oostenbrink *et al.* tomaron la definición de exacerbación leve como los síntomas tolerables, la definición de exacerbación moderada como síntomas molestos y la definición de exacerbación grave como síntomas incapacitantes. De

esta manera, encontraron un costo promedio de \$150 dólares americanos, \$1,011 y \$6,996, respectivamente. Siendo los costos de las exacerbaciones graves entre 7 y 47 veces más que los de las leves o moderadas. En este caso, el 86 % de los costos se atribuye a los costos de cama y un 6 % a los métodos diagnósticos (63).

El costo de la exacerbación también se ha relacionado con la gravedad de la EPOC. O'Reilly *et al.* estratificaron el costo de la exacerbación según la gravedad de la enfermedad en función de las mediciones del VEF_1 % respecto al valor predicho, siguiendo los estándares de la ATS. Los autores encontraron costos medios por exacerbación para pacientes con VEF_1 % predicho < 50 % de \$4,886 dólares americanos. Aproximadamente 13 % más que para pacientes con VEF_1 % predicho \geq 50 %, en el cual los costos fueron de \$4,329 dólares americanos (61).

Tomando las consideraciones anteriores, surgen muchos interrogantes sobre cómo será el comportamiento y curso de las exacerbaciones de la EPOC durante la pandemia por COVID-19: ¿las exacerbaciones de la EPOC serán más frecuentes y graves dadas las consideraciones fisiopatológicas de la enfermedad y sus posibles interacciones con el nuevo virus SARS-COV-2?, o dado que en pacientes ancianos la prevalencia de la EPOC es mayor, y por ello tienen restricciones para salir de sus casas y limitar el contacto con otras personas, se exacerbarán menos? Según el comportamiento hacia un aumento o disminución de la frecuencia de las exacerbaciones, ¿los costos de atención relacionados se incrementarán o disminuirán?

Conclusión

Aún se desconoce el comportamiento de la exacerbación de la EPOC durante la pandemia por COVID-19 y su relación con los períodos de cuarentena y las campañas del lavado de manos frecuente. Por ende, se requieren estudios que permitan aclarar si existe un cambio o no en la frecuencia y/o severidad de la exacerbación de la EPOC durante este período. Si el cambio existe, se necesitan estudios que exploren cuáles podrían ser los principales factores para ese cambio, y estudios

económicos que evalúen el costo de atención médica para la patología bajo estas condiciones.

Referencias

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, P Ou C, He J, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* [Internet]. 2020 abr; 382: 1708-120. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032> DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
2. Disponible en: https://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=3331:la-oms-declara-que-el-nuevo-brote-de-coronavirus-es-una-emergencia-de-salud-publica-de-importancia-internacional&Itemid=562
3. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica del nuevo coronavirus (COVID-19). Washington: OPS, OMS; 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2020-02/2020-feb-14-phe-actualizacion-epi-covid19.pdf>
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* [Internet]. 2019 mar; 17(3): 181-192. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9> DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
5. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* [Internet]. 2020 may; 201(10): 1299-1300. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>
6. Organización Mundial de la Salud. Alocución del director general de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
7. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging.* [Internet]. 2020 abr; 12(7): 6049-6057. Disponible en: <https://www.aging-us.com/article/103000/text> DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.103000>
8. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med.* [Internet]. 2020 mar; 8(1): e35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096724/> DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241265>

9. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, *et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* [Internet]. 2020 may; 55(5): 2000547. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/55/5/2000547> doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01227-2020>
10. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med.* [Internet]. 2020 jun; 167: 105941. Disponible en: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(20\)30081-0/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(20)30081-0/fulltext) doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105941>
11. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-COV-2 infection? *Lancet Respir Med.* [Internet]. 2020 abr; 8(5): 436-438. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30167-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30167-3/fulltext) doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30167-3)
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2020. Disponible en: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
13. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* [Internet]. 1987 feb; 106(2): 196-204. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-106-2-196> doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-2-196>
14. Kurai D, Saraya T, Ishii H, Takizawa H. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Front Microbiol.* [Internet]. 2013 oct; 4: 293. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2013.00293/full> doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00293>
15. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Thorax.* [Internet]. 2006 sept; 61(9): 772-778. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/61/9/772> doi: <https://doi.org/10.1136/thx.2006.060145>
16. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García M, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochoa R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* [Internet]. 2005 nov; 60(11): 925-931. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
17. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston S L, Mallia, P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Ther Adv Respir Dis.* [Internet]. 2016; 10(2): 158-174. doi: <https://doi.org/10.1177/1753465815618113>
18. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev.* [Internet]. 2010 jun; 19(116): 113-118. Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/19/116/113> doi: <https://doi.org/10.1183/09059180.00002610>
19. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest.* [Internet]. 2003 ago; 124(2): 459-67. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)33325-0/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)33325-0/fulltext) doi: <https://doi.org/10.1378/chest.124.2.459>
20. Kherad O, Kaiser L, Bridevaux PO, Sarasin F, Thomas Y, Janssens JP, *et al.* Upper-respiratory viral infection, biomarkers, and COPD exacerbations. *Chest.* [Internet]. 2010 oct; 138(4): 896-904. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(10\)60538-7/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(10)60538-7/fulltext) doi: <https://doi.org/10.1378/chest.09-2225>
21. Spencer S, Jones P. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax.* [Internet]. 2003 jul; 58(7): 589-593. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/58/7/589> doi: <https://doi.org/10.1136/thorax.58.7.589>
22. Perotin JM, Dury S, Renois F, Deslee G, Wolak A, Duval V, *et al.* Detection of multiple viral and bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot prospective study. *J Med Virol.* [Internet]. 2013 may; 85(5): 866-873. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.23495>
23. Lawrence H, Hunter A, Murray R, Lim WS, McKeever T. Cigarette smoking and the occurrence of influenza - Systematic review. *J Infect.* [Internet]. 2019 nov; 79(5): 401-406. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.08.014>
24. Atto B, Eapen-Mathew S, Sharma P, Frey U., Ammit AJ, Markos J, *et al.* New therapeutic targets for the prevention of infectious acute exacerbations of COPD: role of epithelial adhesion molecules and inflammatory pathways. *Clin Sci.* [Internet]. 2019 jul; 133(14): 1663-1703 doi: <https://doi.org/10.1042/CS20181009>
25. Eapen MS, Sharma P, Moodley YP, Hansbro PM, Sohal SS. Dysfunctional immunity and microbial adhesion molecules in smoking-induced pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* [Internet]. 2019 ene; 199(2): 250-251. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201808-1553LE>
26. Kurai D, Saraya T, Ishii H, Takizawa H. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Front Microbiol.* [Internet]. 2013 oct; 293(4). Disponible

- en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2013.00293/full> doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00293>
27. Eapen MS, Sharma P, Sohal S. Mitochondrial dysfunction in macrophages: a key to defective bacterial phagocytosis in COPD. *Eur Respir J*. [Internet]. 2019 oct; 54(4): 1901641. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/54/4/1901641> doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01641-2019>
 28. Eapen MS, Sohal SS. Understanding novel mechanisms of microbial pathogenesis in chronic lung disease: Implications for new therapeutic targets. *Clin Sci (Lond)*. [Internet]. 2018 feb; 132(3): 375-379. Disponible en: <https://portlandpress.com/clinsci/article-abstract/132/3/375/72102/Understanding-novel-mechanisms-of-microbial?redirectedFrom=fulltext> doi: <https://doi.org/10.1042/CS20171261>
 29. Sohal SS. Inhaled corticosteroids and increased microbial load in COPD: Potential role of epithelial adhesion molecules. *Eur Respir J*. [Internet]. 2018 ene; 51(2): 1702257. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/51/2/1702257> doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02257-2017>
 30. Han L, Ran J, Mak YW, Suen LK, Lee PH, Peiris JSM, *et al.* Smoking and influenza-associated morbidity and mortality: a systematic Review and meta-analysis. *Epidemiology*. [Internet]. 2019 may; 30(3): 405-417. Disponible en: https://journals.lww.com/epidem/Abstract/2019/05000/Smoking_and_Influenza_associated_Morbidity_and.15.aspx doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000984>
 31. Mallia P, Message SD, Gielen V, Contoli M, Gray K, Kebabdzé T, *et al.* Experimental Rhinovirus Infection as a Human Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. [Internet]. 2011 mar; 183(6): 734-742. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201006-0833OC> doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0833OC>
 32. Wilkinson T, Donaldson G, Johnston S, Openshaw P, Wedzicha J. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. [Internet]. 2006 abr; 173(8): 871-876. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200509-1489OC> doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1489OC>
 33. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Sanderson G, Message S, MacCallum P, *et al.* Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. [Internet]. 2001 nov; 164(9): 1618-1623. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.164.9.2105011> doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2105011>
 34. Papi A, Bellettato CA, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, *et al.* Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. [Internet]. 2006 may; 173(10): 1114-1121. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-859OC> doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-859OC>
 35. Frickmann H, Jungblut S, Hirche TO, Groß U, Kuhns M, Zautner AE. The influence of virus infections on the course of COPD. *Eur J Microbiol Immunol*. [Internet]. 2012 sept; 2(3): 176-185. Disponible en: <https://akjournals.com/view/journals/1886/2/3/article-p176.xml> doi: <https://doi.org/10.1556/EuJMI.2.2012.3.2>
 36. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, *et al.* Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. [Internet]. 2003 may; 361(9371): 1767-1772. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13412-5)
 37. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle east respiratory syndrome. *Lancet*. [Internet]. 2020 mar; 395(10229): 1063-1077. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)33221-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)33221-0/fulltext) doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33221-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33221-0)
 38. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-COV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Journal Emerging Microbes & Infections*. [Internet]. 2020 dic; 9(1): 727-732. doi: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>
 39. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. [Internet]. 2013 mar; 495(7440): 251-254. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12005>
 40. Coutard B, Valle C, Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. [Internet]. 2020 abr; 176: 104742. doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
 41. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *Am J Respir Crit Care Med*. [Internet]. 2020 sept; 202(5): 756-759. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462411/> doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0179LE>

42. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin - converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-COV-2 (COVID-19). *J Clin Med*. [Internet]. 2020 mar; 9(3): 841. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9030841>
43. Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr*. [Internet]. 2020 ago; 14(4): 283-287. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120300564?via%3Dihub> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.016>
44. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, *et al*. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J*. [Internet]. 2020 may; 55(5): 2000688. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/55/5/2000688> DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00688-2020>
45. Arnold F, Mahmood K, Angeline P, Aden D, Raghuram A, Burns MA, *et al*. COPD exacerbation caused by SARS-COV-2: a case report from the Louisville COVID-19 surveillance program. *The Univ Louisville J Respir Infect*. [Internet]. 2020; 4(1): artículo 5. Disponible en: <https://ir.library.louisville.edu/jri/vol4/iss1/5/>
46. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. [Internet]. 2005 jul; 436(7047): 112-116. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature03712> DOI: <https://doi.org/10.1038/nature03712>
47. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, *et al*. SARS-COV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. [Internet]. 2020 may; 395(10235): 1517-1520. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
48. Jones PW, Lamarca R, Chuecos F, Singh D, Agustí A, Bateman ED, *et al*. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN. *Eur Resp J*. [Internet]. 2014 nov; 44(5): 1156-1165. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/44/5/1156> DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00038814>
49. 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*. [Internet]. 1998 may; 157(1): 1418-1422. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.157.5.9709032> DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.5.9709032>
50. Thomas Y, Boquete-Suter P, Koch D, Pittet D, Kaiser LL. Survival of influenza virus on human fingers. *Clin Microbiol Infect*. [Internet]. 2014 ene; 20(1): 92-93. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60219-6/full-text](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60219-6/full-text) DOI: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12324>
51. Kac G, Podglajen I, Gueneret M, Vaupre S, Bissery A, Meyer G. Microbiological evaluation of two hand hygiene procedures achieved by healthcare workers during routine patient care: a randomized study. *J Hosp Infect*. [Internet]. 2005 may; 60(1): 32-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.10.014>
52. Zhou SS, Lukula S, Chiossone C, Nims RW, Suchmann DB, Ijaz MK. Assessment of a respiratory face mask for capturing air pollutants and pathogens including human influenza and rhinoviruses. *J Thorac Dis*. [Internet]. 2018 mar; 10(3): 2059- 2069. Disponible en: <https://jtd.amegroups.com/article/view/20136/15564> DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.03.103>
53. Ma QX, Shan H, Zhang HL, Li GM, Yang RM, Chen JM. Potential utilities of mask-wearing and instant hand hygiene for fighting SARS-COV-2. *J Med Virol*. [Internet]. 2020 sept; 92(9): 1567-1571. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25805> DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25805>
54. McManus TE, Coyle PV, Kidney JC. Childhood respiratory infections and hospital admissions for COPD. *Resp Med*. [Internet]. 2006 mar; 100(3): 512-518. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.06.001>
55. Greenberg SB. Viral respiratory infections in elderly patients and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J of Med*. [Internet]. 2002 abr; 112(6): 28-32. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)01061-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)01061-0)
56. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Campbell MJ, Josephs LK, *et al*. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. [Internet]. 1996 sept; 154(3): 654-660. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.154.3.8810601> DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.3.8810601>
57. Mannino D, Braman S. The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. [Internet]. 2007 oct; 4(7): 502-506. Disponible en: <https://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.200701-001FM> DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>
58. Celli BR, MacNee W, Agustí A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, *et al*. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS

- position paper. *Eur Respir J*. [Internet]. 2004 jun; 23(6): 932-946. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/23/6/932> DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>
59. Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL, Swensen AR, Duh MS. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. *COPD* [Internet]. 2010 jun; 7(3): 214-28. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15412555.2010.481697?journalCode=icop20> DOI: <https://doi.org/10.3109/15412555.2010.481697>
60. Simoens S, Decramer M, De Coster S, Celis G, Laekeman G. Clinical and economic analysis of antimicrobial therapy of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Int J Clin Pract*. [Internet]. 2007 feb; 61(2): 200-206. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-1241.2006.01240.x> DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01240.x>
61. O'Reilly JF, Williams AE, Rice L. Health status impairment and costs associated with COPD exacerbation managed in hospital. *Int J Clin Pract*. [Internet]. 2007 jul; 61(7): 1112-1120. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01424.x>
62. Mittmann N, Kuramoto L, Seung SJ, Haddon JM, Bradley-Kennedy C, FitzGerald JM. The cost of moderate and severe COPD exacerbations to the Canadian healthcare system. *Respir Med*. [Internet]. 2008 mar; 102(3): 413-421. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.10.010>
63. Oostenbrink JB, Rutten-van-Molken MPM. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respir Med*. [Internet]. 2004 sept; 98(9): 883-891. Disponible en: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(04\)00082-4/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(04)00082-4/fulltext) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.02.013>