

Colonización bronquial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: algo se esconde debajo de la alfombra

E. Monsó

Servei de Pneumologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

En la colonización bronquial uno o más microorganismos están presentes en la mucosa bronquial sin determinar la aparición de enfermedad, una situación distinta de la infección bronquial, en la que la presencia microbiana inicial prolifera y determina la aparición de síntomas clínicos, que el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) reconoce como exacerbación o como neumonía. Estas 2 situaciones deben diferenciarse de la infección bronquial latente, en la que la positividad de los cultivos de secreciones bronquiales se asocia a una respuesta inflamatoria, identificable por la presencia de marcadores celulares e inmunológicos, como la neutrofilia o la concentración de mieloperoxidasa, en ausencia de síntomas respiratorios que permitan identificar enfermedad. Los microorganismos que no se consideran potencialmente patógenos respiratorios por su habitual inocuidad para el huésped inmunocompetente, como *Streptococcus viridans*, pueden colonizar ocasionalmente la mucosa bronquial, sin que se produzca una respuesta inflamatoria local. Sin embargo, los microorganismos que por lo común se consideran potencialmente patógenos, como *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*, causantes frecuentes de enfermedad respiratoria cuando están presentes en la mucosa bronquial, en ausencia de síntomas, pueden generar una respuesta inflamatoria local, identificable en el examen de las secreciones respiratorias^{1,2}. Cuando se objetiva esta respuesta inflamatoria, el cuadro clínico debe considerarse una infección bronquial latente, para diferenciarla de la colonización bronquial, sin que ello indique una necesaria progresión ulterior hacia la aparición de enfermedad.

En la población general un 20% de las consultas realizadas por síntomas respiratorios agudos son efectuadas por pacientes con EPOC³. La importancia de los episodios de exacerbación en la EPOC, independiente-

mente de su causa, viene justificada por la mortalidad originada por la enfermedad en las semanas inmediatas al episodio, cercana al 20% en los pacientes con EPOC grave⁴, y por la observación de que en los meses inmediatos a una exacerbación la recuperación funcional puede no ser completa⁵, con un mayor descenso del volumen espiratorio forzado en el primer segundo en el seguimiento en los pacientes que presentan una elevada frecuencia de exacerbación^{6,7}. Estudios que han analizado con detalle la microbiología de la exacerbación de la EPOC han implicado una o más bacterias en la etiología de más de la mitad de los episodios^{8,9}; de ellas, *H. influenzae* es el agente más frecuentemente aislado^{10,11}, aunque también *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catharralis* son microorganismos causantes de exacerbación en este contexto clínico. En los pacientes con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo inferior al 50%, la tipología bacteriana es algo distinta de la observada en pacientes con enfermedad de menor gravedad, y se caracteriza por una mayor prevalencia de infección por *P. aeruginosa*^{9,11,12}. Además, la exacerbación de la EPOC puede presentarse con neumonía, que puede identificarse hasta en el 8% de los pacientes agudizados a los que se hace un estudio radiológico¹³. Así, la interpretación de una etiología infecciosa de la exacerbación de la EPOC se fundamenta en la existencia de un aislamiento bacteriano en más del 50% de los casos y en una prevalencia de neumonía cercana al 10%. Esta interpretación justifica la utilización de antibióticos en la EPOC exacerbada, un tratamiento que mejora la función pulmonar en los días inmediatos, además de disminuir la proporción de recaídas¹⁴. La mejoría en la función respiratoria determinada por la antibioterapia, por ser ligera, puede resultar clínicamente imperceptible en los pacientes con EPOC ligera/moderada, pero se considera un determinante importante de la evolución en el paciente con EPOC grave^{15,16}.

El tratamiento de la exacerbación de la EPOC con antibioterapia consigue la esterilización de las secreciones respiratorias y la resolución de la infección en la mayoría de los casos¹⁷, pero una cuarta parte de los pacientes que han seguido tratamiento antibiótico evolu-

Trabajo realizado con la ayuda de la Red Respira ISCIII-RTIC-03/11.

Correspondencia: Dr. E. Monsó.
Servei de Pneumologia. Hospital Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: emonso@ns.hugtip.scs.es

Recibido: 24-3-2004; aceptado para su publicación: 20-4-2004.

ciona a una situación de colonización bronquial, debido a la resistencia a la antibioterapia utilizada, a la persistencia de un microorganismo sensible sobre el que el tratamiento no ha logrado su efecto, o a la colonización temprana por un nuevo microorganismo. Chodosh et al^{18,19} examinaron el grado de esterilización de las secreciones bronquiales en algo más de 400 pacientes con exacerbación de bronquitis crónica, la mayoría de ellos afectados de EPOC, en los que la muestra de esputo al inicio del episodio mostraba un cultivo positivo a microorganismos potencialmente patógenos y una respuesta leucocitaria con baja presencia de células epiteliales. En cerca de la tercera parte de los pacientes los cultivos aún eran positivos al final del tratamiento, con crecimiento del mismo microorganismo aislado antes del inicio del tratamiento en un 20% de los casos. Esta persistencia bacteriana era atribuible, en parte, a resistencia a la antibioterapia utilizada, tanto inicial (10%) como tempranamente adquirida (2%), pero en cerca del 8% de los casos el microorganismo aislado al final del tratamiento era sensible al antibiótico usado, aunque éste no se hubiera mostrado eficaz. En un 4% de los pacientes la positividad de los cultivos se debía a la aparición temprana de un nuevo microorganismo. El hallazgo de cultivos bacterianos de secreciones respiratorias positivos al final del tratamiento se acompañaba de persistencia de los síntomas de exacerbación en menos del 15% de los casos, y en el resto aparecía como colonización bronquial, sin síntomas respiratorios que permitieran sospecharla; una situación que se observaba en algo más de la cuarta parte de los pacientes que habían sido tratados. Así, la colonización bronquial que puede aparecer después de un episodio de exacerbación de la EPOC está causada frecuentemente por el mismo microorganismo causante de la exacerbación previa. Soler et al⁹, en un estudio en pacientes con EPOC exacerbada que requerían ventilación mecánica, también observaron persistencia bacteriana en las secreciones respiratorias después de la antibioterapia en los casos en que el microorganismo causal de la infección era *P. aeruginosa*. La aparición temprana de un nuevo microorganismo en las secreciones respiratorias después de una exacerbación es la segunda causa de colonización, y podría observarse en cerca del 5% de los pacientes tratados con antibióticos. Monsó et al²⁰ también observaron, por medio de catéter telescopado, una muestra protegida de la contaminación por la flora orofaríngea, una colonización bronquial cercana al 25% en los pacientes con EPOC durante sus períodos de estabilidad, básicamente por *H. influenzae*, y similares resultados obtuvieron Zalacáin et al²¹ en pacientes con enfermedad más grave utilizando la misma técnica. La colonización bronquial por *H. influenzae* o *S. pneumoniae* en casos de EPOC se ha observado incluso en pacientes con anticuerpos circulantes contra la bacteria colonizante^{22,23}.

La "hipótesis británica" sobre la historia natural de la EPOC mantiene que la persistencia de cultivos de secreciones bronquiales positivos para bacterias después de la recuperación de una exacerbación puede tener un impacto sobre la evolución clínica y funcional. Groeneveld et al²⁴, en un estudio de 16 pacientes con EPOC se-

guidos longitudinalmente durante 3 años, observaron que, aunque las cepas de *H. influenzae* podían persistir en las secreciones bronquiales una media de 5 meses después de un primer aislamiento sin generar síntomas de exacerbación, en una fracción de los casos esta persistencia acababa siendo sintomática, ya que las infecciones por *H. influenzae* aparecidas en el período de seguimiento estaban causadas en un 50% de los casos por una cepa de *Haemophilus* que ya se había aislado previamente, observación que inducía a pensar que la persistencia bacteriana podría explicar parcialmente las infecciones recurrentes por *H. influenzae*. Patel et al²⁵, en un estudio de cohorte que incluyó a 29 pacientes con EPOC estable, obtuvieron resultados en la misma línea, con una mayor frecuencia de exacerbación en los sujetos que inicialmente mostraban colonización bronquial. Sin embargo, el impacto de la persistencia bacteriana en las secreciones respiratorias, en ausencia de síntomas, en la aparición de exacerbación bronquial fue matizado por Sethi et al²⁶, que mostraron que a largo plazo la aparición de síntomas de exacerbación se relacionaba más con la adquisición de una nueva cepa bacteriana por parte del árbol bronquial que con la persistencia de un microorganismo preexistente, en un estudio con un seguimiento de más de 4 años y tipificación molecular del microorganismo que crecía en las secreciones respiratorias.

Así, la colonización bronquial puede estar causada tanto por el fracaso de la esterilización de las secreciones bronquiales, después de una exacerbación respiratoria, como por el crecimiento de un nuevo microorganismo en la vía respiratoria inferior, sin que este crecimiento llegue a desarrollar síntomas que se identifiquen como exacerbación. Es posible que la falta de síntomas en los pacientes con colonización de microorganismos potencialmente patógenos en la vía respiratoria inferior tenga relación con la carga bacteriana en la mucosa bronquial. En un estudio reciente de la microbiología bronquial del paciente con EPOC, basado en el cultivo cuantitativo de las secreciones bronquiales obtenidas por medio de catéter telescopado, se objetivó que los pacientes que presentaban clínica de exacerbación tenían crecimientos bacterianos cuantitativamente más elevados que aquéllos en situación clínica de estabilidad²⁷, observación que apuntaba a que la carga bacteriana en las secreciones respiratorias era un factor determinante para la aparición de síntomas respiratorios. Stockley et al²⁸, en un estudio en 89 pacientes con EPOC exacerbada y expectoración purulenta en el que se realizaron cultivos de esputo cuantitativos, observaron una prevalencia de infección respiratoria superior al 80% y cargas bacterianas elevadas, superiores a 10⁸ unidades formadoras de colonias/ml de esputo, con desaparición del microorganismo causante en más de la mitad de los casos después del tratamiento, y una importante disminución de la carga en los pacientes en los que no se había conseguido la esterilización de las secreciones respiratorias con el tratamiento.

Soler et al² observaron que la presencia de microorganismos potencialmente patógenos en las secreciones respiratorias del paciente con EPOC estable podía asociarse a un aumento de la celularidad inflamatoria y del

factor de necrosis tumoral alfa en las secreciones respiratorias, una situación que debe interpretarse, cuando se identifica, como una infección latente y no como una colonización bronquial. En los casos en que se produce un aumento de la carga bacteriana por sobrecrecimiento de un microorganismo previamente existente, o por la incorporación de uno nuevo que consiga alcanzar una elevada concentración en las secreciones respiratorias al colonizarlas, la carga bacteriana bronquial ha mostrado ser uno de los determinantes de inflamación bronquial. Hill et al²⁹ demostraron que una elevada carga bacteriana en la secreción respiratoria (> 10⁶ unidades formadoras de colonias/ml) durante los períodos de estabilidad clínica se asociaba a inflamación, identificada por un incremento de los valores de mieloperoxidasa, elastasa, interleucina 8 y leucotrieno B4, con una relación dosis-respuesta entre la carga bacteriana y la concentración de dichos marcadores, observación que hacía verosímil la hipótesis de que la carga bacteriana era determinante de la respuesta inflamatoria observada, aun en ausencia de síntomas, y que por lo tanto, en algunas situaciones, la colonización bacteriana bronquial debía considerarse una infección latente. En esta misma línea, White et al³⁰ mostraron que, después de una exacerbación de la EPOC de causa infecciosa, la persistencia bacteriana en las secreciones respiratorias se asociaba a una respuesta inflamatoria asintomática, identificable por una concentración elevada de diversos marcadores de inflamación, como la mieloperoxidasa, la elastasa y el leucotrieno B4, ausentes en los sujetos en los que las secreciones respiratorias eran estériles. Asimismo, un estudio de cohorte reciente que analizaba el impacto de la aparición de una nueva colonización bronquial en la EPOC mostró que la adquisición de una nueva cepa de un microorganismo potencialmente patógeno se asociaba a un aumento de la carga bacteriana y a la aparición de inflamación bronquial, identificable por el incremento de la interleucina 8 en las secreciones respiratorias, que cursaba con un empeoramiento de la función pulmonar, identificable a pesar de la ausencia de síntomas³¹. Por tanto, la colonización bronquial, causada tanto por microorganismos que persisten en las secreciones respiratorias después de una exacerbación como por flora bacteriana de nueva adquisición en el árbol bronquial, puede determinar la aparición de una respuesta inflamatoria local, aun en ausencia de síntomas, de mayor entidad cuando la carga bacteriana en las secreciones respiratorias es más elevada, y en estos casos debe considerarse una infección bronquial latente.

El hallazgo reciente de que la colonización bronquial en la EPOC durante los períodos de estabilidad es una situación frecuente, que puede generar una respuesta inflamatoria local cuando la carga bacteriana es elevada, aunque sólo lleve a la aparición de síntomas de exacerbación en una parte de los casos, ha abierto interrogantes de extremo interés. La resolución de las dudas existentes sobre el papel de la colonización bronquial en la historia natural de la EPOC definirá, sin duda, nuevas posibilidades de intervención sobre la enfermedad que podrán mejorar su pronóstico. Una vez más, se hace necesario intentar ver qué se esconde debajo de la alfombra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bresser P, Van Alphen L, Jansen HM, Lutter R. Airway inflammation in nonobstructive and obstructive chronic bronchitis with chronic *Haemophilus influenzae* airway infection. Comparison with noninfected patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:947-52.
2. Soler N, Ewig S, Torres A, Filella X, González J, Xaubert A. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;14:1015-22.
3. MacFarlane JT, Colville A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993;341:511-4.
4. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell 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.
5. Seemugul TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
6. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE, for the Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
7. Donaldson GC, Seemugul TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
8. MacFarlane J, Prewett J, Rose D, Gard P, Cunningham R, Saikku P, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001;56:109-14.
9. 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.
10. Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola 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.
11. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999;116:40-6.
12. Monsó E, García-Aymerich J, Soler N, Farrero E, Félez MA, Antó JM, et al. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiol Infect* 2003;131:799-804.
13. Woodhead M, Gialdroni Grassi G, Huchon GJ, Léoponte P, Manresa F, Schaberg T. Use of investigations in lower respiratory tract infection in the community: a European survey. *Eur Respir J* 1996;9:1596-600.
14. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-60.
15. Grossman RF. The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD. *Chest* 1998;113:249S-55S.
16. SEPAR. Conferencia de consenso sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2003;39:1-47.
17. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet JL, et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:38-44.
18. Chodosh S, McCarty J, Farkas S, Drehobl M, Tosiello R, Shan M, et al. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:722-9.
19. Chodosh S, Schreurs A, Siami G, Barkman HW Jr, Anzueto A, Shan M, et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:730-8.
20. Monsó E, Rosell A, Bonet G, Manterola J, Cardona PJ, Ruiz J, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999;13:338-42.

MONSÓ E. COLONIZACIÓN BRONQUIAL EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA:
ALGO SE ESCONDE DEBAJO DE LA ALFOMBRA

21. Zalacaín R, Sobradillo V, Amilibia J, Barrón J, Achótegui V, Pijoan JI, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13:343-8.
22. Lomholt H, Van Alphen L, Kilian M. Antigenic variation in immunoglobulin A, proteases among sequential isolates of *Haemophilus influenzae* for healthy children and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Infect Immun* 1993;61:4575-81.
23. Van Alphen L, Jansen HM, Dankert J. Virulence factors in the colonization and persistence of bacteria in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:2094-9.
24. Groeneveld K, Van Alphen L, Eijk PP, Visschers G, Jansen HM, Zanen HC. Endogenous and exogenous reinfections by *Haemophilus influenzae* in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of antibiotic treatment on persistence. *J Infect Dis* 1990;161:512-7.
25. Patel I, Seemungal TAR, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonization and the frequency, character and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57:759-64.
26. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465-71.
27. Rosell A. Estudio de la población bacteriana endobronquial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, 2000.
28. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
29. 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.
30. White AJ, Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, O'Brien C, Unsal I, et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003;58:680-5.
31. Wilkinson TMA, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV₁ decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1090-5.