A PROPÓSITO DE LA ETIOLOGÍA BACTERIANA DE EPOC Y ASMA. INFECCIÓN POR *Chlamydia pneumoniae* Y ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA: ¿RELACIÓN CAUSAL O EPIFENÓMENO?

Luis Eduardo Pino[1*] *y Gustavo Hincapié*[2]

[1] *Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia,*
[2] *División Médica y de Medicina Crítica, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia*

Resumen

Chlamydia pneumoniae es una bacteria intracelular involucrada en el desarrollo de infecciones respiratorias agudas y en la fisiopatología de enfermedades pulmonares crónicas, concretamente en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en el asma del adulto, entidades en cuyas exacerbaciones también parece estar implicada. En la actualidad se esgrimen diversas hipótesis para explicar la relación entre la infección respiratoria por *Chlamydia pneumoniae* y las patologías pulmonares crónicas, pero existe controversia acerca de si simplemente se trata de un epifenómeno. A continuación se describen los principales hallazgos que sugieren el papel etiológico de la infección por esta bacteria en la enfermedad pulmonar crónica y aunque no se conocen estudios sobre este tema en Colombia, se auguran futuras líneas de investigación al respecto.

Palabras clave: *Chlamydia pneumonie*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma

IN REFERENCE TO THE BACTERIOLOGIC ETHIOLOGY OF COPD AND ASTHMA: *Chlamydia pneumoniae* INFECTION AND CHRONIC LUNG DISEASE: CAUSATIVE RELATIONSHIP OR EPIPHENOMENUM?

Abstract

Chlamydia pneumoniae is an intracellular bacteria involved in the development of acute respiratory infections and in the physiopathology of chronic lung illnesses, specifically in COPD and adult asthma where it seems to play a role in their exacerbations. At the present time, there are diverse hypothesis being proposed to explain the relationship between the respiratory infections due to *Chlamydia pneumoniae* and chronic lung diseases but there is controversy as to whether this is simply an epiphenomenon. Here we describe the principal observations, which strongly suggest the etiologic role of this bacterial infection in the genesis of chronic obstructive lung diseases. Although we don't know about any trials on this topic in our country, its importance ensures future investigation on this field.

Key words: *Chlamydia pneumonie*, pulmonary disease chronic obstructive, asthma

* Correspondencia: luispino@gmail.com. Dirección postal: Servicio de Medicina Interna, sexto piso, Hospital Militar Central de Bogotá, Tr. 3 N° 49-00. Bogotá, D.C., Colombia.
Recibido: Julio 17 de 2007. Aceptado: Agosto 15 de 2007.

A PROPÓSITO DA ETIOLOGÍA BACTERIANA DE EPOC E ASMA. INFECÇÃO POR *Chlamydia pneumoniae* E DOENÇA PULMONAR CRÔNICA: ¿RELAÇÃO CAUSAL OU EPIFENÓMENO?

Resumo

Chlamydia pneumoniae é uma bactéria intracelular associada no desenvolvimento de infecções respiratórias agudas e na fisiopatologia de doenças pulmonares crônicas, concretamente na doença pulmonar obstructiva crônica e no asma do adulto, entidades em cujas exacerbações também parece estar implicada. Na atualidade se esgrimem diversas hipóteses para explicar a relação entre a infecção respiratória por *Chlamydia pneumoniae* e as patologias pulmonares crônicas, mas existe controvérsia a respeito de se simplesmente trata-se de um epifenômeno. A seguir se descrevem os principais achados que sugerem o papel etiológico da infecção por esta bactéria na doença pulmonar crônica e ainda que não se conheçam estudos sobre este tema em Colômbia, auguram-se futuras linhas de investigação ao respeito.

Palavras-chave: *Chlamydia pneumonie,* doença pulmonar obstrutiva crônica, asma

Introducción

Chlamydia pneumoniae es una bacteria intracelular obligada que forma inclusiones intracelulares características y reconocida desde 1986 como causa común de neumonía adquirida en la comunidad, detectándose hasta en un 10% de los pacientes (1,2). También está involucrada en la fisiopatología de enfermedades pulmonares crónicas, en otras infecciones del tracto respiratorio superior como exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y en la enfermedad cardiovascular (1). Su seroprevalencia es cercana al 80%, lo que significa que por lo menos una vez en la vida, la mayoría de los adultos han estado infectados con ella (2).

Los posibles mecanismos fisiopatológicos de infección microbiana en las neumopatías crónicas y concretamente en la etiología, la patogénesis y en el curso clínico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se han tratado de explicar con varias hipótesis, la mayoría de ellas de origen inmunológico y relacionadas con la inducción de estados inflamatorios sostenidos en los que intervienen diversas citoquinas y metabolitos microbianos:

a. Las infecciones respiratorias bajas de la infancia inciden negativamente en el desarrollo pulmonar, efecto que se evidencia por una disminución del volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF-1) entre 102 ml y 605 ml sin patrón obstructivo, atribuido a unos "pulmones pequeños" (3-6).

b. La colonización crónica de bacterias patógenas en el tracto respiratorio inferior induce una respuesta inflamatoria crónica con daño pulmonar secundario. Esta hipótesis, denominada "teoría de círculo vicioso", involucra múltiples mecanismos por medio de los cuales los agentes infecciosos podrían generar inflamación crónica de la vía respiratoria inferior y se condensan en la figura 1, adaptada de Sethi S, 2000 (7,8).

c. La infección crónica y la colonización de los tejidos respiratorios por patógenos bacterianos contribuyen a la patogénesis de la EPOC por alteración de la respuesta pulmonar a sustancias como la nicotina y por inducción de un estado de inflamación persistente. A pesar de que los agentes sean colonizadores, también liberan productos extracelulares como proteínas, lipooligosacáridos y peptidoglicanos, capaces de disparar procesos inflamatorios y se ha establecido una relación importante entre el conteo bacteriano de muestras obtenidas por broncoscopía de pacientes con EPOC estable y marcadores de inflamación crónica (9).

d. Los antígenos microbianos inducen, directa e indirectamente, hiperreactividad de la vía aérea con liberación de histamina y de inmunoglobulina E, por una activación de la respuesta celular Th_2. Esto se ha estudiado principalmente en microorganismos como *Aspergillus spp.*, *Haemophilus influenzae* no tipificable y *Streptococus pneumoniae* (10,11).

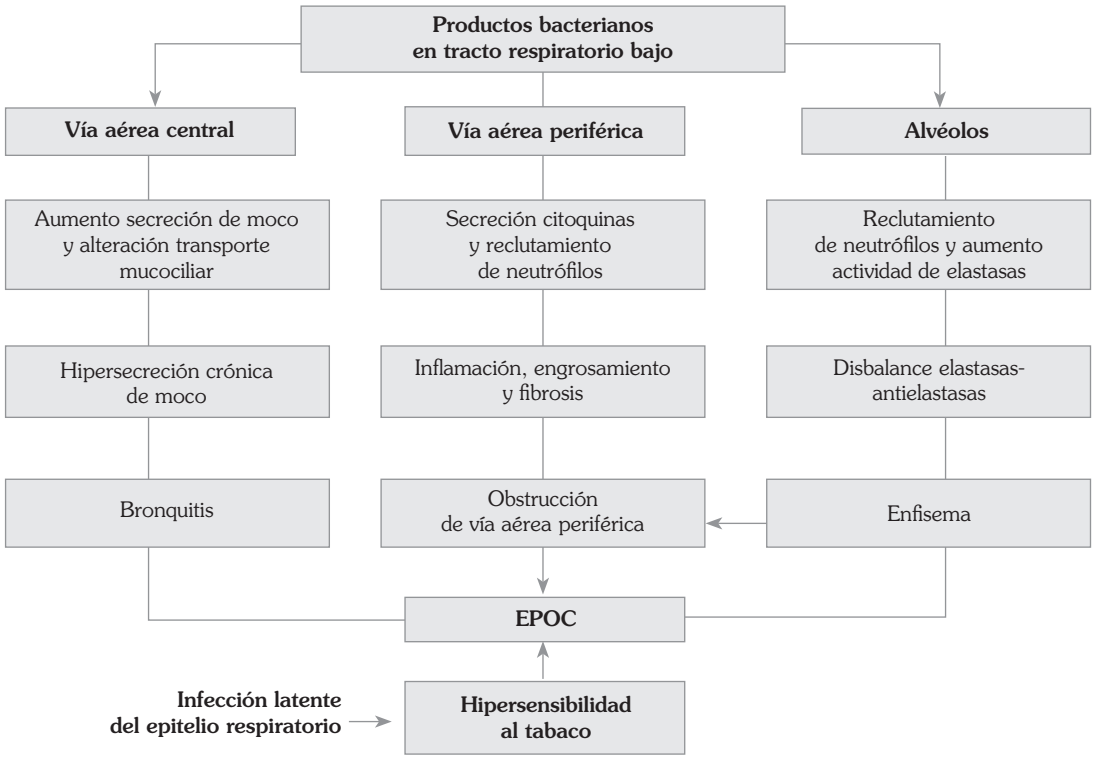

FIGURA 1. *Hipótesis de los productos bacterianos como causantes de EPOC.*

e. La infección por *C. pnemoniae* induce en los monocitos la secreción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), provocando la expresión epitelial de IL-1 y de moléculas de adhesión que potencian fenómenos inflamatorios locales. Este aumento en la producción de TNF-α, dependiente de concentración y del tiempo, es inducido por la proteína de choque térmico 60 (HSP-60) de la *C. pnemoniae*, que también induce la expresión de metaloproteinasas de la matriz, especialmente la metaloproteinasa 9, activadoras de macrófagos e implicadas en el daño epitelial. Este último fenómeno se ha evidenciado especialmente en pacientes con enfisema (12).

f. La *C. pnemoniae* también activa el factor nuclear kappa beta (NF-κβ) y el receptor de los glucocorticoides, reguladores de los genes de citoquinas proinflamatorias, especialmente de TNF-α, de RANTES, de IL-8, de IL-1β, de proteína quimioatrayente de macrófagos 3, de moléculas de adhesión (ICAM, VCAM, E-selectina) y de algunas enzimas como la ciclooxigenasa 2 (COX-2), que perpetúan el proceso inflamatorio. De hecho, hay estudios en modelos animales que correlacionan los niveles de activación de NF-κβ con la severidad del compromiso pulmonar y del asma. Algunos autores también han encontrado en células de músculo liso de pacientes asmáticos, incrementos en la secreción de IL-6 y de factor de crecimiento fibroblástico básico, asociados a la infección crónica por *C. pnemoniae*, lo que contribuiría a la remodelación de la vía aérea (12-14).

Chlamydia pneumoniae y EPOC

Aunque la mayoría de los estudios que relacionan la infección crónica bacteriana con la fisiopatología de la EPOC y el asma proponen que *Haemophilus influenzae* no tipificable, *Streptococus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis* y *Pseudomonas aeuriginosa* son los principales patógenos, estudios más recientes, que utilizan técnicas serológicas y moleculares como la PCR, identifican a *C. pnemoniae* como a un importante agente bacteriano vinculado a esta patología en un gran número

de pacientes. Esta relación tiene el interés adicional de que al parecer, en las infecciones crónicas por este germen se desencadena una respuesta inmunológica diferente a la observada en infecciones agudas (15).

Son varias las razones que dificultan los estudios con *C. pnemoniae* en EPOC: se trata de un microorganismo cuyo cultivo y detección directa en el epitelio respiratorio es muy difícil; frecuentemente hace coinfección con otras bacterias; es muy variable la interpretación de los hallazgos serológicos en los diferentes estudios; la seropositividad en la edad adulta es muy alta; el tabaquismo se relaciona con altos niveles de anticuerpos anti *C. pnemoniae* en pacientes con EPOC y sin ella, e incluso en pacientes asintomáticos hay conversión serológica.

Dentro de los estudios más importantes están los de Blasi *et al*., quienes conforman el grupo CIAC (*Chlamydia interaction with COPD*) en Milán, Italia. Ellos encontraron no solamente colonización crónica en forma significativa en el esputo de pacientes con exacerbación aguda de EPOC sino que también hallaron relación directa entre esta colonización y la función pulmonar expresada en términos de VEF-1 y una mayor predisposición a exacerbaciones frecuentes (16).

Mogulcok encontró seropositividad para *C. pnemoniae* en el 6% de pacientes con exacerbación aguda de EPOC tipo 1 de Anthonisen, cuyo cultivo de esputo había arrojado la presencia de gérmenes potencialmente patógenos; de forma interesante, en aquellos pacientes cuyo cultivo de esputo fue negativo, se encontró evidencia serológica de infección activa y de reinfección por *C. pnemoniae* en el 16% de ellos; en este estudio se midieron anticuerpos IgG, IgM e IgA, específicos para la bacteria, llamando la atención que en el 57% de los pacientes se encontró seropositividad de tipo IgG. No se encontraron diferencias clínicas significativas en aquellos pacientes con evidencia de infección activa o de reinfección (17).

Para las infecciones agudas, el diagnóstico de laboratorio confirmatorio se basa en la serología, con positividad para los anticuerpos de tipo IgM, o con una elevación igual o superior a cuatro veces en los de tipo IgG, mediante técnicas de microinmunofluorescencia (MIF). Para las infecciones crónicas, por el contrario, no hay criterios serológicos establecidos. En la actualidad se viene utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la medición de anticuerpos IgA en esputo como métodos diagnósticos complementarios, especialmente en infecciones crónicas, en las que se dificulta mucho el aislamiento directo de la bacteria. Los siguientes son los criterios serológicos utilizados por el grupo CIAC para determinar los subtipos de infección por *C. pnemoniae* (16):

* *Infección crónica: IgG≥16 y <512, o IgA≥16 y <256*
* *Primoinfección aguda: IgM≥16 + IgG ≥ 512, o IgA≥256, o elevación en cuatro veces o más, en los títulos de IgG o de IgA*
* *Reinfección: IgG≥512, o IgA≥256, o elevación en cuatro veces o más, en los títulos de IgG o de IgA*

Von Hertzen (18) encontró una incidencia de infección crónica por *C. pnemoniae* del 71% en pacientes con EPOC grave y del 46% en EPOC moderado y leve, comparado con 0% en los pacientes del grupo control, mediante tres diferentes métodos para IgG e IgA séricas, IgA en esputo y PCR en esputo. Recientemente el grupo de Droemann *et al.* (15) encontró una incidencia de infección crónica con *C. pnemoniae* en el 15% de pacientes con EPOC y cuando evaluaron las características inmunológicas de la infección, tanto *ex vivo* como *in vitro,* encontraron que durante la infección aguda había un incremento en la expresión del receptor TLR2, con potenciación de la respuesta inmune, mientras que en la infección crónica no había diferencia en la expresión del NF-κβ, ni de quemoquinas como CXCL8. Se desconoce la implicación *in vivo* de estos hallazgos.

En un estudio muy interesante, Wu *et al.* (19), realizaron y compararon técnicas de inmunohistoquímica y de PCR para *C. pnemoniae* en tejidos obtenidos de pacientes que habían sido llevados a lobectomía por cáncer de pulmón con y sin EPOC y en tejidos de sujetos sanos que habían muerto por causas traumáticas en su mayoría, encontrando una inmunohistoquímica positiva, tanto en la pared alveolar como en las vías aéreas pequeñas, de todos los pacientes llevados a lobectomía, pero con una diferencia estadísticamente significativa para el grupo de EPOC; en el grupo control, la inmunohistoquimica fue positiva en el 44%. Otro hallazgo importante fue que la inmunohistoquímica tuvo mayor sensibilidad que la PCR en tejidos, lo que se podría explicar por la dificultad de las técnicas moleculares en los tejidos fijados con formol. Los autores explican la alta positividad de las

tinciones para *C. pnemoniae* por la importante relación reportada entre la edad avanzada, el tabaquismo y el cáncer de pulmón, con infecciones crónicas por este germen.

Hay dos estudios que demuestran, además de la relación entre el tabaquismo activo, la influencia estacional con la positividad serológica para *C. pnemoniae* y con los niveles de monocitos periféricos infectados con la bacteria (20, 21). Para la detección de este germen por técnicas de PCR en monocitos periféricos, los autores encontraron un OR de 2,6 para tabaquismo activo, de 3,6 para cambio de estación y de 6,4 para producción crónica de expectoración.

Chlamydia pneumoniae y asma

Existen evidencias respecto de la infección crónica por *C. pnemoniae* y asma. Los primeros en reportar esta relación fueron Hahn *et al*. (22), cuando describieron cuatro casos de pacientes que desarrollaron asma después de una infección respiratoria baja por esta bacteria. Posteriormente los mismos autores reportaron una serie de casos en los que se demostraba una relación entre asma de inicio en el adulto y los niveles de anticuerpos IgA contra *C. pnemoniae,* determinando un OR de 3,7 (23). Posteriormente, Cunningham le hizo seguimiento por un año a un grupo de niños asmáticos, con PCR para *C. pnemoniae* en aspirados nasofaríngeos y con titulación de IgA en los mismos aspirados, encontrando que durante las fases estables de la enfermedad, un 28% de los pacientes tenían PCR positiva, pero que durante las crisis, había una elevación de hasta siete veces en los títulos de IgA, especialmente en aquellos con más de cuatro exacerbaciones anuales y sin que hubiera elevación de la PCR en estos casos (24).

En un análisis multivariado de los pacientes que ingresaron al estudio CARM (Estudio multinacional de *Chlamydia*, Asma y Roxitromicina), Black *et al.* (25) encontraron que quienes presentaban mayores títulos de IgG anti *C. pnemoniae* eran los de mayor edad, sexo masculino, con mayores índices de tabaquismo y con uso de mayores dosis de esteroides inhalados. Y que en los que mostraban mayores títulos de IgA anti *C. pnemoniae,* los factores relacionados eran el uso de altas dosis de esteroides inhalados, el mayor puntaje en escala de síntomas diarios y en niveles de VEF-1. Estos hallazgos, que evidencian mayor severidad de asma en pacientes con mayores títulos de anticuerpos contra *C. pnemoniae,* obligan a generar teorías acerca del porqué y del como, las infecciones crónicas con esta bacteria pueden llevar a un mayor deterioro de la enfermedad. Dentro de ellas está el incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF-α, IL-1 e IL-6, por parte de los monocitos infectados y en la sobre expresión de RANTES, IL-16 y GM-CSF en las células del epitelio bronquial de pacientes infectados con *C. pnemoniae,* como se ha demostrado en otros estudios. A ello se suma el incremento en la secreción de IL-6 y de factor de crecimiento fibroblástico básico en las células de músculo liso de pacientes asmáticos, que como ya se mencionó, contribuiría a la remodelación de la vía aérea, asociada a la infección crónica por la bacteria (13, 26).

Conclusiones

Aunque en las exacerbaciones agudas de la EPOC hay una clara relación con *C. pnemoniae* en un 4% al 16% de los casos (27) y de que son múltiples las evidencias acerca de la alta seropositividad y de la presencia de *C. pnemoniae* en los tejidos de pacientes con EPOC y con asma del adulto, no existe certeza sobre su real papel en la fisiopatología de estas entidades o en su progresión, hecho que de establecerse impactaría en la práctica clínica y en las recomendaciones sobre el tratamiento y la vigilancia de esta infección en los pacientes que la padecen.

La realización de estudios con *C. pnemoniae* ha sido difícil debido a la ausencia de criterios diagnósticos microbiológicos y serológicos estandarizados e indispensables para hacer extrapolaciones de los hallazgos. Se requiere entonces de estudios más profundos y de mayor cobertura, que además de comprobar el papel exacto de esta bacteria en la patología pulmonar crónica, sirvan también de soporte para la planeación de estrategias de intervención.

Referencias

1. Jawetz M. Microbiologia Médica. 15ª Edición. Londres: Mc Graw Hill; 2004.
2. Leinonen M. 1993. Pathogenetic mechanisms and epidemiology of *Chlamydia pneumoniae*. Eur.Heart J. 1993;14:57-61.
3. Barker D, Godfrey KM, Fall C. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. BMJ. 1991;303:671–675.

4. Shaheen SO, Barker DJP, Shiell AWl. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149:616–619.
5. Johnston IDA, Strachan DP, Anderson HR. Effect of pneumonia and whooping cough in childhood on adult lung function. N Engl J Med. 1998;338:581–587.
6. Shaheen SO, Sterne JAC, Tucker JS. Birth weight, childhood lower respiratory tract infection, and adult lung function. Thorax. 1998;53:549–553.
7. Cole P. Host-microbe relationships in chronic respiratory infection. Respiration. 1989;55:5–8.
8. Wilson R, Cole P. The effect of bacterial products on ciliary functions. Am Rev Respir Dis. 1988;138:49–53.
9. Hill A, Hill D. Stockley. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. Am. J. Med. 2000;109:288–295.
10. Kjaergard L. Basophil-bound IgE and serum IgE directed against *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* in patients with chronic bronchitis during acute exacerbations. APMIS. 1996;104:61–67.
11. Pauwels R. IgE antibodies to bacteria in patients with bronchial asthma. Allergy. 1980;157:665–669.
12. Huittinen T. Host immune response to *Chlamydia pneumoniae* heat shock protein 60 is associated with asthma. Eur. Respir. J. 2001;17:1078-82.
13. Rödel J. Production of Basic Fibroblastic Growth Factor and Interleukin-6 by human smooth muscle cell following infection with *Chlamydia pneumoniae*. Infection and Immunity. 2000;68: 3635-41.
14. Cornelsen G. *Chlamydia pneumoniae* activates epithelial cell proliferation via Nf-KB and the glucocorticoid receptor. Infection and Immunity. 2003;71:5814-22.
15. Droeman F. Disparate innate immune responses to persistent and acute *Chlamydia pneumoniae* infection in COPD. AJRCCM. 2007:25:145-68.
16. Blasi F. *Chlamydia pneumoniae* and chronic bronchitis: Association with severity and bacterial clearance following treatment. Thorax. 2002;57:672-76.
17. Mogulkoc N. Acute purulent exacerbation of COPD and *Chlamydia pneumoniae* infection. Am. J. Respir Crit Care Med.1999;160:349-53.
18. Von Hertzen L. *Chlamydia peumoniae* infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Epidemiol. Infect. 1997;118:155–164.
19. Wu L. *Immunohistochemical Staining for Chlamydia pneumoniae Is Increased in Lung Tissue from Subjects with Chronic bstructive Pulmonary Disease*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000;162:1148-1151.
20. Karvonen M, Tuomilehto J, Pitkaniemi J, Naukkarinen A, Saikku P: Importance of smoking for *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. Int J Epidemiol. 1994;23(6):1315-1321.
21. Smieja S. Smoking, season, and detection of *Chlamydia pneumoniae* DNA in clinically stable COPD patients. BMC Infectious diseases. 2002;(2):2-12.
22. Hahn DL, Dodge R, Golubjatnikov R. Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis and adult onset asthma. JAMA. 1991;266:225-230.
23. Hahn DL, Anttila T, Saikku P. Association of *Chlamydia pneumoniae* IgA antibodies with recently symptomatic asthma. Epidemiol Infect. 1996;117: 513-517.
24. Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA, Lampe FC, Ward ME. Chronic *Chlamydia pneumoniae* and asthma exacerbations in children. Eur Respir J. 1998;11:345-349.
25. Black F. Serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* is related to the severity of asthma. ERJ. 2000;(15):254-259.
26. Biscione G, Hussain IR, Papi A, Johnston SL. Pathophysiology of *Chlamydia pneumoniae* infections. Macrolides, Streptogammins & Ketolides. 1998;44:125-134.
27. Sethy S, Murphy T. Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a State-of-the-Art Review. Clin Microb Reviews. 2000;14(2):336-363.