

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

UNIVERSIDAD de CIENCIAS MÉDICAS
Dr: JOSÉ ASSEF YARA
Ciego de Ávila

HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE
CAPITÁN ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ
MORÓN

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias



Autora: Dra. Marais María García Hermida.
MSc. Urgencias y emergencias médicas.
Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.
Profesor Instructor.

Informe final para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Alergología

2011

*Dra. Marais María García Hermida
En opción del título académico de especialista en alergología.*

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

UNIVERSIDAD de CIENCIAS MÉDICAS
Dr: JOSÉ ASSEF YARA
Ciego de Ávila

HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE

CAPITÁN ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ

MORÓN

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias



Autora: Dra. Marais María García Hermida.
MSc. Urgencias y emergencias médicas.
Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.
Profesor Instructor.

Tutora: Dra. Nelva E. González Cedré
MSc. Enfermedades infecciosas.
Especialista de Primer Grado en Alergología.
Profesor asistente.

Asesora: Dra. Madelaine Rodríguez Espinosa
MSc. Enfermedades infecciosas.
Especialista de Primer Grado en Alergología.
Profesor instructor.

Informe final para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Alergología

2011

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

“No hay más nobleza que la que el hombre con sus hechos logra”.

José Martí.

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

A mi madre:

*Por su apoyo incondicional.
Por su constante interés por mi superación profesional.
Por trasmitirme tanta ternura y amor.
Por todo eso y mucho más, siempre te llevaré en mi corazón.*

RESUMEN.

Se realizó un estudio de intervención en el Hospital General Provincial Docente " Capitán Roberto Rodríguez " de la ciudad de Morón con el objetivo de determinar el efecto inmunomodulador de la azitromicina en pacientes con asma persistente severa asociada a infecciones respiratorias en el periodo comprendido desde enero de 2009 hasta diciembre de 2010. El universo de estudio estuvo constituido por 58 pacientes a partir del cual quedó la muestra conformada por 40 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se administró a los pacientes un tratamiento con azitromicina 250mg/día durante 6 días consecutivos por un periodo de 6 meses, a los mismos se les realizó estudio de laboratorio para medir inmunidad humoral y celular, así como una evaluación clínica al inicio y al concluir el tratamiento. Se obtuvo una disminución en los valores de IgE sérica total, concentración absoluta de neutrófilos y conteo absoluto de eosinófilos. Obtuvimos como resultado en nuestra investigación que después del tratamiento el 82.5% de los pacientes presentó una evolución satisfactoria con una disminución de los requerimientos de antibióticos, esteroides sistémicos e ingresos hospitalarios.

Palabras clave: Azitromicina, inmunomodulador, asma bronquial persistente severa.

ÍNDICE

Introducción _____	1
Objetivos _____	4
Marco Teórico _____	5
Diseño Metodológico _____	31
Análisis y Discusión de los Resultados _____	36
Conclusiones _____	49
Recomendaciones _____	50
Referencias Bibliográficas _____	51
Anexos	

I. INTRODUCCIÓN.

A lo largo de tres décadas el interés por los macrólidos se ha incrementado considerablemente. Las dosis bajas de macrólidos han producido un incremento dramático en la sobrevida de pacientes con panbronquiolitis difusa (PBD). Existe un importante desarrollo de investigaciones en otras enfermedades pulmonares crónicas con un componente inflamatorio como asma, fibrosis quística y bronquiectasias. (1)

Los macrólidos son una compleja y amplia familia de antibióticos derivados de las especies *Streptomyces*, descubiertos a mediados del siglo pasado, a partir del suelo de las Filipinas. Se caracterizan por la presencia de un anillo lactónico con al menos uno de los azúcares de su estructura aminados. Si bien se reconoce su amplio efecto antibiótico (generalmente bacteriostático, pudiendo ser bactericida a dosis altas) frente a bacterias gram positivas aeróbicas, anaeróbicas, gram negativas, organismos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*) y recientemente *Mycobacterium avium*, cada vez existen más estudios que revelan sus propiedades inmunomoduladoras y anti-inflamatorias tanto en niños como en adultos.

Estas drogas carecen prácticamente de efecto bacteriostático o bactericida frente a *Pseudomona aeruginosa*, debe existir otro mecanismo (aún desconocido) por el cual su efecto clínico es real. Existen trabajos publicados que evalúan el rol de los macrólidos como drogas inmunomoduladoras del pulmón, especialmente su eficacia y seguridad frente a algunas condiciones respiratorias específicas como asma bronquial(AB), fibrosis quística (FQ), bronquiectasias, bronquiolitis obliterante y sinusitis.(2)

El asma bronquial es la principal enfermedad alérgica, la Organización Mundial de la Salud estima que más de 300 millones de personas en el mundo sufren de asma.

Se plantea una prevalencia de 25-30% en los países de habla Inglesa mientras que los valores más bajos se reportan en la India, China, Europa del Este y Rusia, sin notables diferencias en los grupos socioeconómicos.

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

En Cuba al menos 4 millones de individuos padecen la enfermedad, está presente en el 15% de la población infantil y constituyen en niños menores de 17 años la primera causa de ausentismo escolar por enfermedad crónica.

Ocupa el primer lugar entre las enfermedades que ocasionan mayor número de urgencias en el municipio Morón, reportándose más de 1700 consultas y cerca de 300 ingreso anuales según reporte del departamento de estadística del Hospital General Docente Roberto Rodríguez Fernández, y constituye un problema económico y médico para las instituciones y la familia. (3)

El efecto inmunomodulador de los macrólidos comenzó en 1959, cuando Kaplan y Goldin reportaron un grupo de asmáticos severos, usuarios de esteroides en forma diaria, quienes requirieron menos dosis de esteroides luego de la administración de troleandomicina. Posteriormente, Itkin y colaboradores en la década del 70, reportan el beneficio de administrar macrólidos, logrando disminuir las dosis de esteroides, en pacientes con “asma infecciosa”. Estas dos experiencias anecdóticas, fueron la primera “evidencia” publicada que sugirió alguna propiedad no antibiótica de los macrólidos.

La efectividad de los macrólidos como agentes inmunomoduladores parece estar limitada sólo para los miembros del grupo lactona 14 y 15, como la eritromicina, claritromicina y azitromicina. Estas drogas han demostrado mejorar la función pulmonar y disminuir la morbi-mortalidad de pacientes con PBD, FQ y AB. Luego de más de 50 años desde las primeras observaciones, se plantea su utilidad como modulador de la respuesta inflamatoria en diversas condiciones respiratorias crónicas específicas. (4)

Nos motivamos a la realización de esta investigación por la alta incidencia de pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a enfermedades infecciosas de las vías aéreas con una evolución desfavorable, que acuden a la consulta de alergología, basándonos en las propiedades inmunomoduladoras de los macrólidos.

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

Teniendo en cuenta el problema científico antes planteado nos formulamos la siguiente pregunta:

¿Cómo mejorar la evolución de los pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias?

Hipótesis científica:

“ Al administrar tratamiento con azitromicina 250mg/día durante 6 días consecutivos por un periodo de 6 meses a pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias, mejorará la evolución clínica de los pacientes, mejorando la calidad de vida de los mismos.”

II. OBJETIVOS.

1. OBJETIVO GENERAL.

Determinar el efecto inmunomodulador de la azitromicina en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

2.1- Caracterizar los pacientes según:

- ✓ Grupo de edad y sexo.
- ✓ Infección respiratoria asociada.

2.2- Evaluar el efecto inmunomodulador de la azitromicina antes y después, según:

- ✓ Frecuencia mensual del uso de antibióticos.
- ✓ Frecuencia mensual del uso de esteroides sistémicos.
- ✓ Necesidad mensual de ingresos hospitalarios.
- ✓ Cuantificación de inmunoglobulina E sérica total.
- ✓ Concentración absoluta de neutrófilos (CAN).
- ✓ Conteo absoluto de eosinófilos.
- ✓ Estado clínico del paciente.

2.3- Proponer un nuevo protocolo de tratamiento para los pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

III. MARCO TEÓRICO.

En la actualidad están en marcha varios proyectos de investigación que evalúan el efecto de los macrólidos en enfermedades inflamatorias de la vía aérea, como el asma, la sinusitis y la bronquitis crónica; así como sus efectos en la hipersecreción de moco. Es importante advertir que la resistencia antimicrobiana no parece tener ningún efecto en la actividad inmunomoduladora. Los macrólidos han demostrado disminuir la migración de neutrófilos, los procesos de oxidación en los fagocitos, la expresión de las citocinas a través de la inhibición de factores de transcripción, inflamación eosinofílica y la expresión de moléculas de adhesión; también inhiben la expresión de algunos genes de mucina y la formación de biopelículas por *Pseudomonas aeruginosa*, una causa común de infección en enfermedades inflamatorias crónicas de la vía aérea. Se carece de información suficiente que demuestre las diferencias clínicas significativas en la eficacia de distintos antibióticos macrólidos como agentes inmunomoduladores, con la excepción de los macrólidos con 16 átomos de carbono, como josamicina, espiramicina o miocamicina, que no tiene efectos mucorreguladores e inmunomoduladores. (5)

En la mayoría de las publicaciones, el uso de macrólidos se ha asociado con un incremento de la supervivencia y la función pulmonar, aunque este efecto benéfico es sólo modesto en algunos sujetos. Existe mucha evidencia *in vitro* e *in vivo* que soporta el efecto inmunomodulador de los macrólidos. Basado en las propiedades anti-inflamatorias y la efectividad clínica, es recomendable el ensayo clínico de estas terapias en FQ y bronquiectasias que no respondan a terapias convencionales, considerándose el VEF₁ un buen instrumento para el seguimiento. Es probable que los macrólidos exhiban un efecto sobre otras condiciones crónicas respiratorias como bronquiolitis obliterante o sinusitis crónica. Además podría ser considerado en el caso de asma de difícil control refractaria a

tratamiento con esteroides o considerando la posibilidad infecciosa por gérmenes atípicos. (6)

El asma bronquial es un padecimiento que afecta a la humanidad desde épocas remotas, traducidas por los griegos como respiración jadeante.

De hecho el término asma bronquial deriva de una palabra griega $\alpha\theta\mu\alpha$ que significa canto, ruido y dificultad respiratoria.

Fue referida por Hipócrates, Galeno y Areteo de Capadocia aproximadamente (460-130 a.n.e), en el siglo I, y la clasificaron en diferentes tipos de dificultades respiratorias:

Disnea: Dificultad respiratoria de leve intensidad.

Asma: Para describir la mediana intensidad.

Ortopnea: Para describir la severa intensidad.

Fue Areteo de Capadocia quien primero hace la descripción clínica de la enfermedad, haciendo énfasis en su carácter paroxístico, ya en los años 30 a.n.e. Celso dio tal nombre (Asma) a la falta de aire moderada que presentaban los soldados al realizar ejercicio físico. En 1819 Laenec describe los primeros signos físicos de la enfermedad gracias a la invención de estetoscopos, ya en 1960 Solter realizó una descripción clínica de la enfermedad que no ha sido superada hasta la actualidad.

Recientemente, la comisión de expertos de la Organización Mundial de la Salud definió el asma bronquial como un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas, en el cual intervienen varios tipos celulares, particularmente mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. En individuos susceptibles, esta inflamación causa episodio recurrente de sibilancias, disnea y tos, particularmente en la noche y al despertar en la mañana. Estos síntomas se asocian, habitualmente son parcialmente reversible en forma espontánea o con tratamiento. La inflamación también causa un aumento en la respuesta de las vías aéreas a varios estímulos. Esta definición es la más completa y recomendable, porque recoge los elementos básicos fisiopatogénicos, clínicos y pronósticos de esta enfermedad. (3)

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

Es una enfermedad ampliamente extendida, sobre todo en países con costas, por ejemplo Inglaterra, Nueva Zelanda y Cuba, así como en las urbes con alta contaminación ambiental (México, Tokio, Lima, Santiago de Chile, etc.).

En esta enfermedad, además de la reconocida obstrucción bronquial reversible, se acepta también la presencia de un proceso inflamatorio de la mucosa bronquial y para explicar las numerosas hipótesis etiopatogénicas se apoyan en la existencia, bien documentada, de ciertas condiciones asociadas a la aparición del asma, entre ellas están la herencia, la atopia, infecciones y otras. (4)

Ya en 1958 empezó a utilizarse la eritromicina en algunos pacientes con asma, pero no fue hasta 1980, a raíz de la sorprendente mejoría de la supervivencia entre los afectados de panbronquiolitis difusa tratados con eritromicina, cuando comenzaron a conjeturarse las posibles propiedades inmunomoduladoras de los macrólidos. Desde entonces se han realizado numerosos estudios en diversas enfermedades con eritromicina, claritromicina, roxitromicina y, especialmente, azitromicina, tanto in vitro como in vivo, intentando evidenciar estos supuestos efectos antiinflamatorios. (7)

Los macrólidos son una familia de antibióticos que poseen un anillo lactónico de 14, 15 ó 16 átomos de carbono, al que se unen, mediante enlaces glucosídicos, uno o varios azúcares neutros. Con excepción de la azitromicina, todos ellos se metabolizan en el hígado y emplean la vía metabólica del sistema enzimático del citocromo P450, por lo que pueden interaccionar con otros fármacos que comparten dicha vía. La azitromicina posee una larga vida media y mantiene elevadas concentraciones séricas durante más de 7 días después de la administración de la última dosis. Los macrólidos se unen de forma reversible a la subunidad 50S del ribosoma e inhiben la síntesis proteica de las bacterias.

En líneas generales, poseen actividad antibacteriana fundamentalmente frente a cocos y bacilos grampositivos, así como algunos gramnegativos (*Haemophilus*, *Moraxella*, *Campylobacter*) y bacterias de crecimiento intracelular como *Mycoplasma*, *Chlamydia* o *Legionella*. Aunque carecen de actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*, in vitro y con una exposición superior a 48 horas muestran cierta actividad subinhibitoria. (8)

Los macrólidos, especialmente la azitromicina, interfieren en el quorum sensing, término que se utiliza para describir los mecanismos de las señales que permiten al germen conocer la densidad bacteriana y que regulan genéticamente la producción de factores de virulencia. Por otra parte, disminuyen la adherencia bacteriana y reducen la expresión de flagelina, que es una potente estimuladora de la inflamación. La azitromicina inhibe la síntesis de proteína de *P. aeruginosa* y disminuye la secreción y producción de sus exoproductos; (9) también actúa disminuyendo el efecto protector del biofilme bacteriano e inhibiendo la producción de alginato necesario para su formación. (8)

La azitromicina, en particular, disminuye el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de las proteínas mucínicas y de este modo disminuye, a su vez, la viscoelasticidad de las secreciones respiratorias. Asimismo, reduce los lipopolisacáridos originados por las células caliciformes, con lo que disminuye el volumen de las secreciones e incrementa el transporte mucociliar. (10)

En la fibrosis quística (FQ) se ha observado que los macrólidos son capaces de restaurar la conductancia transmembrana en la vía aérea, al incrementar la síntesis de ARN mensajero de una proteína denominada "proteína relacionada con resistencia a múltiples fármacos", que parece actuar como una bomba transportadora de cloro y regular la secreción de agua en la luz a la vía aérea. (11)

Se plantea que las propiedades antiinflamatorias de los macrólidos son debidas a su capacidad de inhibir el factor nuclear κ B y la proteína activadora (AP-1), con lo que se disminuye la secreción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Asimismo, inhiben la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa inducible y la secreción de óxido nítrico. Otro factor importante es su capacidad para acumularse en el neutrófilo e interferir en su quimiotaxis y migración al foco inflamatorio, al regular en su superficie celular la expresión de selectinas, integrinas y otras moléculas de adherencia intracelular y vascular. Además, se ha demostrado que favorecen la apoptosis del neutrófilo y su aclaramiento celular por los macrófagos. (12, 13)

El asma es una enfermedad crónica de las vías aéreas en la que la inflamación desempeña un papel fundamental. Los mecanismos responsables del

mantenimiento de la cascada inflamatoria sólo se conocen parcialmente, y hay algunos indicios de que la infección crónica por patógenos intracelulares como *Chlamydia pneumoniae* podrían desempeñar un papel en su etiopatogenia.

Los macrólidos podrían reducir la inflamación en las vías áreas de estos pacientes, pero son escasas las evidencias. La interpretación de los ensayos clínicos aleatorizados disponibles se ve obstaculizada por los diferentes esquemas terapéuticos empleados y la miscelánea de pacientes asmáticos incluidos (con diferentes grados de gravedad de la enfermedad, intolerancia a la aspirina, corticodependencia, serología positiva a *Chlamydia* y asma de base alérgica). (14-16)

En 7 estudios bien diseñados se incluyó a un total de 416 pacientes, que recibieron diferentes macrólidos durante al menos 4 semanas. Los resultados mostraron una mejoría en las puntuaciones de síntomas nocturnos y diurnos en el grupo tratado, así como una reducción de la eosinofilia en 2 de los trabajos y una reducción de la hiperrespuesta bronquial (HRB). Sin embargo, no se obtuvieron diferencias en cuanto al volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada, salvo en el estudio realizado en pacientes con serología positiva a *Chlamydia*, en el que se apreció una tendencia a la mejoría. (17)

La azitromicina es un macrólido con 15 átomos de carbono con farmacocinética que aporta concentraciones prolongadas en los tejidos que permiten tratamientos cortos (3-5 días) en casi todos los procesos infecciosos. La azitromicina, claritromicina y los cetólidos tienen mayor actividad en contra de *Haemophilus influenzae* que la eritromicina. Todos estos antibióticos tienen grandes volúmenes de distribución, con excelente penetración a los tejidos respiratorios. (18)

ACCIONES NO BACTERICIDAS DE LOS MACRÓLIDOS

Con relación a las acciones no bactericidas de los macrólidos, estos se prescriben durante tiempo prolongado, con dosis inferiores a la concentración mínima inhibitoria para el 90% del inóculo bacteriano. Tienen efecto antiinflamatorio. En el moco de la vía aérea (disminución del volumen y aumento en su aclaramiento) disminuyen la hiperreactividad de la vía aérea, protegen al epitelio de la vía aérea de los fosfolípidos bioactivos, y disminuyen el desarrollo de biopelículas por los

microorganismos. Estos efectos son, aparentemente, limitados a los macrólidos de 14 ó 15 átomos de carbono en su anillo. (4)

EFFECTOS ANTINFLAMATORIOS.

Numerosos estudios han proporcionado interesantes hipótesis para tratar de explicar el efecto inmunomodulador que exhiben los macrólidos en diversas condiciones respiratorias; probablemente no existe un único mecanismo ya que estas drogas actúan a lo largo de toda la cascada inflamatoria in vitro e in vivo. (2)

Uno de los pasos tempranos en el proceso inflamatorio es la transducción de señales en células efectoras por las citocinas y quimiocinas proinflamatorias. El tratamiento con dosis baja y durante tiempo prologado con macrólidos suprime estas moléculas. La eritromicina disminuye las concentraciones de interleucina 1B (IL-1b) e IL-8 en el líquido de lavado bronquio alveolar en pacientes con panbronquiolitis difusa. La eritromicina y claritromicina suprimen, in vitro, la expresión de RNAm para IL-8, así como las concentraciones de proteínas en células epiteliales bronquiales de individuos normales y en células epiteliales bronquiales transformadas. Se sugiere que el mecanismo se efectúa en la transcripción nuclear, suprimiendo los sitios de unión para AP-1 y factor nuclear k-B. Debido a que IL-8 es un quimioatrayente mayor para los neutrófilos, la disminución de IL-8 disminuye el número de neutrófilos reclutado en la vía aérea. La eritromicina inhibe in vitro la liberación de citocinas quimiotácticas de eosinófilos eotaxina, factor de estimulación de colonias de granulocitos y monocitos GM-CSF y RANTES (células T normales expresadas y secretadas, liberadas en activación), y la actividad quimiotáctica de eosinófilos en los fibroblastos pulmonares humanos. El efecto supresor de la eotaxina fue el más marcado. La eritromicina también suprimió el RNAm de la eotaxina. (19)

La roxitromicina carece de efectos en la producción de IL-2 o interferón gamma por las células T, pero inhibe en forma importante la IL-4 y la IL-5 de manera dosis dependiente. Los macrólidos suprimen citocinas que incluyen:

- IL-1b y TNF alfa en monocitos.
- IL-1b, IL-6, TNF alfa, y GM-CSF en células cebadas.

- IL-8, ENA-78 (atractante de neutrófilos derivada de células epiteliales) y MIP-1 (proteína inhibitoria de macrófagos) en macrófagos y leucocitos.

Los macrólidos inhiben la producción y secreción de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF α) tanto en modelos in vitro como en muestras de sangre y lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes con PBD. (2, 20) Se cree que este efecto se produce por la inhibición del factor nuclear kappa B (NF-Kb), una proteína esencial para la transcripción de genes que codifican moléculas pro-inflamatorias como IL-8, la cual es liberada como respuesta a los lipopolisacáridos, complejos inmunes y otras citoquinas. (20) La IL-8 es un potente factor quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y otros mediadores inflamatorios. (21) En general, los macrólidos inhiben la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) disminuyendo la formación de anión superóxido y de radicales libres, lo que puede tener algún rol en condiciones pulmonares crónicas con predominio del componente oxidativo como la FQ. (22)

Oxido nítrico.

- Incrementa la liberación del óxido nítrico influida por la enzima óxido nítrico sintetasa constitutiva (cNOS).
- Supresión del óxido nítrico influida por iNOS.

Moco de la vía respiratoria.

- Disminución del volumen e hipersecreción.
- Mayor aclaramiento y movimiento ciliar.

Hiperreactividad de la vía respiratoria.

- Disminución de la HRB a metacolina.
- Disminución de la proteína endotelina-1.

Fosfolípidos bioactivos y daño epitelial.

- Protección al epitelio ciliado de la vía respiratoria y de oxidantes reactivos.

Adherencia bacteriana.

- Disminución de adherencia bacteriana al epitelio (*Pseudomonas aeruginosa*).

Desarrollo de biofilms.

- Reducción de la formación de biofilms.

Factores de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*.

- Reducción de virulencia de *P. aeruginosa*.

Los macrólidos se distinguen por tener un anillo de macrolactona que contiene entre 12 y 16 átomos de carbono. Del grupo de 15, los cambios en el carbono 9 permitieron crear los azálidos. Algunas modificaciones importantes estructurales en los macrólidos con anillo de 14 átomos de carbono dieron origen a un nuevo grupo denominado ketólidos.

Los macrólidos están formados por anillo de 12 átomos de Carbono (metilmicina), anillo de 14 átomos de Carbono (eritromicina), anillo de 15 átomos de Carbono (azitromicina), anillo de 16 átomos de Carbono (espiramicina). También existen los semisintéticos:

- Claritromicina
- Diritromicina
- Roxitromicina

Presentan a la vez efectos antiinflamatorios in Vitro, como son:

1. Liberación de citocinas y quimiocinas.

Supresión de IL-1B y TNF en monocitos IL-1B, IL-6, TNFa y GM-CSF en células cebadas IL-8, MIP-1 en macrófagos y leucocitos.

Inhibición de eotaxina, GM-CSF.

Expresión de moléculas de adhesión E-selectina, ICAM1 y SICAM-1.

Disminución beta-2 integrinas (CD11b /CD18).

Disminución de VCAM 1.

Disminución de función de linfocitos asociada a LAF3.

2. PMN

Inhibición de elastasa de neutrófilos.

Inhibición de aniones superóxido.

Estimula desgranulación de PMN.

Incremento de AMPc en PMN acelerando su apoptosis.

Promueven fagocitosis de PMN por los macrófagos.

3. Células T

Inhibición de IL-4 e IL-5 dosis dependiente.

Diversos estudios han mostrado una disminución de la migración y actividad quimiotáctica de los neutrófilos luego de la exposición con macrólidos, ya que inhiben la formación de citoquinas, leucotrieno B4 y otras macromoléculas necesarias para la adhesión de estas células, como las ICAM. (22) En modelos in vitro, la eritromicina incrementa los niveles de AMPc en neutrófilos a manera dosis-dependiente, lo cual acelera los fenómenos de apoptosis celular, con una marcada reducción del número de neutrófilos en el esputo. (20)

El proceso inflamatorio permite la entrada de neutrófilos y otras células inflamatorias del torrente sanguíneo hacia la vía aérea. Este proceso se inicia por la activación de moléculas de adhesión en los leucocitos polimorfonucleares circulantes (polimorfonucleares) y células endoteliales vasculares. La eritromicina reduce el SICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1 soluble) secretada por las células bronquiales cultivadas y disminuye la expresión de las beta-2 integrinas (CD 11b/CD 18) por los neutrófilos. La roxitromicina inhibe la expresión de E-selectina e ICAM-1 en las células endoteliales.

La claritromicina disminuye la función de linfocitos estimulada asociada al antígeno (LAF3) y molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) expresada en los fibroblastos sinoviales. La disminución de la expresión de estas moléculas de adhesión puede contribuir a atenuar el reclutamiento de células inflamatorias en el órgano blanco. (23)

La inflamación crónica tiene como característica sobresaliente el reclutamiento de polimorfonucleares (PMN) y su acumulación con la liberación de enzimas lisosomales y generación de radicales de oxígeno. Esto se incrementa ante la necrosis de los polimorfonucleares. Estas enzimas y radicales de oxígeno también dañan el epitelio respiratorio y reclutan más polimorfonucleares. Se han demostrado dos mecanismos que facilitan el reclutamiento de polimorfonucleares: el incremento de la expresión de moléculas de adhesión, como E-selectina e ICAM-1, y quimioatrayentes, incluida la IL-8. Ambos mecanismos los inhiben los macrólidos. Se han estudiado in vitro los efectos de la eritromicina y la fluritromicina (un 8-fluoro macrólido de 14 átomos de carbono) en la actividad de la elastasa de los neutrófilos (HNE). La eritromicina inhibe la elastasa de los

neutrófilos y la fluritromicina inactiva en forma irreversible a la elastasa de los neutrófilos. La eritromicina inhibe la producción de aniones súperóxido en los neutrófilos estimulados con N-formil-metionil-leucil-fenilalanina. (24)

La azitromicina estimula rápidamente la desgranulación de PMN y la cadena oxidativa asociada a la fagocitosis, que contribuyen a la actividad antibacteriana de la azitromicina. Incluso 28 días después de la última dosis de azitromicina persiste la inhibición de la cadena oxidativa de polimorfonucleares, de mieloperoxidasa en sangre y de IL-6 sérica. (25)

La eritromicina incrementa el AMPc en los polimorfonucleares acelerando su apoptosis. Los macrólidos también promueven la fagocitosis de los polimorfonucleares por los macrófagos alveolares dependientes del receptor de fosfatidilcerina. Por lo tanto, los macrólidos reducen la capacidad de los neutrófilos de reaccionar a señales quimiotácticas, disminuyen la liberación de mediadores potencialmente tóxicos y pueden promover la apoptosis de polimorfonucleares en la vía aérea. (26)

Los macrólidos modifican la virulencia de la *P. aeruginosa*, disminuyendo la liberación de elastasa, proteasa, fosfolipasa y exotoxinas. La *P. aeruginosa* mucoide produce alginato, formando un biofilm que hace difícil la erradicación de esta bacteria; se comporta como un antígeno que induce una reacción antígeno-anticuerpo específica en la superficie de la vía aérea. Recientemente se ha reportado la producción de alginato en otras formas de *P. aeruginosa*. La azitromicina disminuye los complejos inmunes séricos, la inflamación secundaria y la adherencia de la *P. aeruginosa* al epitelio respiratorio de la vía aérea. (27)

Algunos estudios randomizados y controlados en pacientes con FQ, demostraron que el tratamiento diario con azitromicina por tres meses, disminuye el número de exacerbaciones respiratorias sin alterar significativamente la flora respiratoria. Este efecto es más evidente en los pacientes infectados por *P. aeruginosa*. Las dosis empleadas son inferiores a la concentración inhibitoria mínima contra este germen, lo cual hace suponer que el efecto antibacteriano no es el responsable y sugiere la presencia de algún otro mecanismo. Un estudio que comparó, *in vitro*, la combinación ciprofloxacina y azitromicina vs ciprofloxacina demostró que la

terapia combinada incrementó la erradicación de *P. aeruginosa*, sugiriendo una mayor penetración de la quinolona al biofilm, probablemente favorecida por la acción del macrólido. (28)

El óxido nítrico lo genera la enzima sintetasa del óxido nítrico, que existe en dos isoformas: la constitutiva (c NOS) y la inducible (i NOS). La constitutiva se localiza en las células endoteliales vasculares, células nerviosas y en las células epiteliales de la vía aérea. En la vía respiratoria el óxido nítrico interviene en la regulación del tono muscular de la vía aérea y tono vascular, en la señalización-comunicación neural y en la defensa del huésped. (29) Sin embargo, las células inflamatorias pueden producir óxido nítrico, el mismo que puede favorecer mayor inflamación y daño al epitelio. La eritromicina incrementa la liberación de óxido nítrico mediada por c NOS de las células endoteliales a través de la acción de la proteína cinasa A. La producción in vitro de óxido nítrico mediada por iNOS la suprimen los macrólidos (eritromicina, claritromicina, roxitromicina y azitromicina). (30)

La producción de moco en la vía aérea y su aclaramiento a través del sistema de transporte muco-ciliar constituye un mecanismo de defensa muy importante en el pulmón. La infección crónica y la inflamación pueden causar hipersecreción de moco y disminución de su aclaramiento. In vitro, la eritromicina ha demostrado ser capaz de disminuir las secreciones glico-conjugadas de la vía aérea. (31)

Los macrólidos inhiben la expresión de genes productores de mucina de las células del epitelio bronquial, disminuyendo por lo tanto, la producción de moco por las células caliciformes. (4, 20) En los pacientes con FQ colonizados por *P. aeruginosa*, los macrólidos disminuyen hasta un 80% la viscosidad del moco comparado con placebo, probablemente relacionado con la disminución en la producción de alginato. Rubin y colaboradores, compararon la secreción de mucus en pacientes sanos vs rinitis purulenta; después de 2 semanas de terapia con claritromicina, se observó una disminución de la secreción del mucus en ambos grupos pero en el grupo con rinitis purulenta, disminuyó también la viscosidad. (32) En un estudio al azar, doble ciego, placebo controlado efectuado en individuos con bronquitis crónica, bronquiectasias, o panbronquiolitis difusa, la claritromicina disminuyó el volumen de esputo expectorado (media de 51 ± 6 a 24 ± 3 g/d), e

incrementó el porcentaje de la composición sólida de 2.44 ± 0.29 a $3.01 \pm 0.20\%$ y la capacidad elástica de 66 ± 7 a 87 ± 8 dynas/cm² sin cambiar su viscosidad dinámica. También se ha demostrado que la claritromicina y la eritromicina inhiben la secreción de moco y la expresión de RNAm en células epiteliales nasales humanas. (33)

Los macrólidos pueden disminuir la hipersecreción de moco causada no sólo por la infección bacteriana sino también por la inflamación alérgica.

La administración a corto plazo de claritromicina reduce la hipersecreción crónica de moco, presumiblemente inhibiendo la secreción de cloruros y la consecuente secreción de agua a través de la vía aérea. (34)

En otro estudio, la claritromicina a la dosis de 5-8 mg/kg/día se administró durante más de dos meses a 55 niños con otitis media; el porcentaje de curación fue significativamente mayor (66%) en los que recibieron claritromicina vs 16% en el grupo control. De los niños que recibieron claritromicina, quienes tenían otitis media concomitante con sinusitis crónica tuvieron un porcentaje mayor de curación. (35)

Los macrólidos disminuyen la expresión de endotelina-1, un potente vasoconstrictor y broncoconstrictor natural. Un estudio in vitro demostró que la administración de eritromicina inhibe la contracción de las células musculares lisas del epitelio bronquial humano en respuesta al estímulo eléctrico. Esta acción la ejercería probablemente al inhibir la respuesta colinérgica, ya que la administración de acetilcolina bloquea este efecto biológico. (1)

En relación a los efectos en la hiperreactividad de la vía aérea. La eritromicina y la roxitromicina incrementaron la concentración necesaria de metacolina para poder provocar una caída del 20% del FEV₁ en pacientes con asma. La eritromicina, la roxitromicina y la claritromicina han demostrado, in vitro, disminuir en forma dependiente de la concentración prescrita, la respuesta contráctil de tejido bronquial aislado. (35)

La eritromicina y la claritromicina suprimen la secreción de la proteína endotelina-1 de las células epiteliales bronquiales, atenuando la respuesta broncoconstrictora.

Los fosfolípidos bioactivos, factor de activación plaquetaria, factor de activación/lisis plaquetaria y lisofosfatidilcolina pueden dañar al epitelio ciliado humano con o sin oxidantes reactivos derivados de fagocitos. La roxitromicina, la claritromicina y la azitromicina protegen al epitelio ciliado de estos oxidantes reactivos derivados de fagocitos. Los cetólidos atenúan las formas directas e indirectas de daño epitelial inducido por fosfolípidos. (36)

La adherencia de las bacterias a la mucosa es un evento decisivo e importante en el inicio de la patogenia de la mayor parte de las infecciones bacterianas. Al exponerse a la eritromicina *Pseudomonas aeruginosa* con pili disminuye significativamente su adherencia al epitelio traqueal que ha sido dañado por ácido (modelo animal-ratón) comparado con las bacterias expuestas a otros antibióticos. *Pseudomonas aeruginosa* muestra mayor adherencia a las células epiteliales bucales de individuos con fibrosis quística, pero logra disminuirse a concentraciones normales cuando se les administra azitromicina a baja dosis. La eritromicina logra reducir, in vitro, la adherencia de *P. aeruginosa* a la colágena tipo 4 de la membrana basal.

La mayor parte de los organismos gramnegativos se consideran resistentes a los macrólidos. Sin embargo, en el modelo animal de biopelícula concomitante con una infección respiratoria crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, la claritromicina fue capaz de disminuir la cantidad de bacterias viables.

Los macrólidos pueden reducir la formación de biopelículas inhibiendo el ciclo de producción de la deshidrogenasa de guanósina-difosfo-d-manosa, o previniendo la movilidad a través de la contracción espasmódica dependiente de fimbrias. (36)

La flagelina es el mayor componente del filamento flagelar bacteriano que permite la movilidad a gran diversidad de especies bacterianas. La expresión de flagelina y la movilidad se reducen por el tratamiento con macrólidos.

La infección se inicia por la adherencia a las células del huésped por vía de diversas adhesinas, incluidas las lectinas. Posteriormente, secreta toxinas y enzimas que causan daño. Las señales de autoinducción (Nacyl- L-homoserina lactonas) pueden controlar la producción de adhesinas y compuestos citotóxicos.

La eritromicina a concentraciones subinhibidoras es capaz de suprimir las lectinas de *Pseudomonas aeruginosa*, la actividad hemaglutinante en la superficie celular, las proteasas extracelulares y la actividad hemolítica, así como la actividad de autoinducción.

Los macrólidos suprimen la síntesis de una proteína mayor de estrés en *Pseudomonas aeruginosa* a concentraciones por debajo de la concentración mínima inhibitoria para el 90% del inóculo bacteriano.

Esto pudiera relacionarse con la inhibición de la virulencia y la muerte bacteriana. (37)

La panbronquiolitis difusa es una enfermedad pulmonar crónica inflamatoria de causa desconocida. Al principio se reportó en Asia del Este, con la característica sobresaliente de la pérdida progresiva de la función pulmonar. La enfermedad se inicia en la adolescencia. La mayoría de los pacientes padece sinusitis crónica y no han tenido exposición al tabaco. Los síntomas típicos incluyen: tos crónica, producción de esputo, disnea con ejercicio.

Las pruebas de función pulmonar suelen mostrar un patrón mixto (obstructivo y restrictivo), principalmente con enfermedad avanzada. Las especies bacterianas que infectan la vía aérea incluyen: *Staphylococcus* y *Haemophilus influenzae*; *Pseudomonas aeruginosa* es el organismo predominante al evolucionar la enfermedad.

La administración de eritromicina, claritromicina o azitromicina durante un periodo prolongado ha generado mejoría clínica significativa en los pacientes con panbronquiolitis difusa.

La eritromicina a dosis baja (400 a 600 mg/d), durante un tiempo prolongado, demostró, en el decenio de 1980, mayor supervivencia de los pacientes con panbronquiolitis difusa, de 26 a 94%. Kadota y su grupo realizaron un estudio prospectivo, abierto, con claritromicina oral (200 mg al día) durante cuatro años. Los pacientes tuvieron mejoría significativa en el FEV₁, de 1.74 ± 0.12 a 2.31 ± 0.22 L ($p < 0.01$) y los cultivos de esputo de la mayoría de los pacientes se tornaron negativos a los seis meses posteriores al inicio del tratamiento. Todos los pacientes continuaron mejorando o permanecieron estables con el tratamiento

continuo. No se reportaron efectos colaterales en los pacientes tratados con claritromicina. (38)

El 10% de los pacientes con panbronquiolitis difusa no reaccionan favorablemente a los macrólidos. El comité de enfermedades pulmonares del ministerio de salud de Japón ha recomendado las siguientes guías terapéuticas para la prescripción de macrólidos.

Medicamento de elección Inicial: eritromicina 400 ó 600 mg al día, por vía oral.

Segunda elección: claritromicina 200 ó 400 mg al día o roxitromicina 150 ó 300 mg al día, por vía oral. Si la eficacia fuera insatisfactoria o sobrevienen eventos adversos relacionados con la eritromicina.

Valoración de la respuesta y duración del tratamiento. La respuesta clínica se evalúa en los primeros 2 a 3 meses de haber iniciado el tratamiento; sin embargo, el tratamiento deberá continuarse durante seis meses y evaluarse en ese momento. Si resulta eficaz, el tratamiento deberá continuarse durante dos años hasta alcanzar la estabilidad clínica y funcional pulmonar, radiológica y mejoría en la calidad de vida. (39)

En la enfermedad avanzada, con bronquiectasias extensas o insuficiencia respiratoria, el tratamiento deberá continuarse por más de dos años, si existe respuesta a éste.

Luego de establecer el diagnóstico debe iniciarse el tratamiento con macrólidos de 14 ó 15 átomos de carbono. La respuesta clínica será mayor en los estadios tempranos de la enfermedad. El tratamiento deberá reiniciarse si los síntomas reaparecen después de suspenderlo.

La fibrosis quística, es un proceso autonómico recesivo causado por la mutación de un gen único, en el brazo largo del cromosoma 7 y que codifica para la proteína fibrosis quística TR (regulador transmembrana de fibrosis quística). Es la enfermedad genética mortal más común en individuos caucásicos. La fibrosis quística afecta, aproximadamente, a 30,000 individuos en Estados Unidos y alrededor de 70,000 en el resto del mundo. Las infecciones de la vía aérea son muy frecuentes en los niños y casi siempre son causadas por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. (36)

A mayor edad, los pacientes se infectan con *Pseudomonas aeruginosa*, que se convierte en el microorganismo predominante, que determina el deterioro progresivo de la función pulmonar. En edad adulta más del 80% de los pacientes con fibrosis quística están infectados con este organismo. Estas infecciones y la respuesta inflamatoria neutrofílica intensa propician la destrucción de la vía aérea, bronquiectasias y enfermedad obstructiva de la vía respiratoria. La fibrosis quística tiene gran semejanza con la panbronquiolitis difusa. (40)

Un estudio reciente con azitromicina (250 mg al día), efectuado durante tres meses, prospectivo, al azar, doble ciego, placebo controlado en adultos con fibrosis quística concluyó que el FEV 1 y FVC permanecieron estables en el grupo con azitromicina, mientras que en el grupo con placebo disminuyeron 3.62% (1.78%) en FEV 1 ($p = 0.047$) y 5.73% (1.66%) en FVC ($p = 0.001$). Los pacientes tratados con azitromicina requirieron menor número de tratamientos con antibióticos intravenosos (0.37 vs 1.13; $p = 0.016$). La proteína C reactiva disminuyó en el grupo tratado de 10 a 5.4 mg/mL, mientras que permaneció sin cambios en el grupo placebo ($p < 0.001$). Se observó mejoría en la calidad de vida ($p = 0.035$). (41)

El grupo del Royal Brompton Hospital realizó un estudio prospectivo, al azar, doble ciego, placebo controlado y cruzado durante 15 meses, con azitromicina en 41 niños con fibrosis quística entre 8 y 18 años de edad. Los pacientes recibieron azitromicina a la dosis de 250 mg al día (niños con peso menor de 40 kg) o 500 mg al día (peso mayor de 40 kg) durante seis meses. Los cambios observados en las pruebas de función pulmonar favorecieron a los pacientes en tratamiento activo, y la diferencia media entre ellos fue de 5.4% (95% de CI, 0.8 a 10.5). (23)

En un estudio multicéntrico, prospectivo, al azar, doble ciego, placebo controlado realizado en 23 centros de fibrosis quística de Estados Unidos, de diciembre 15 del año 2000 al 2 de mayo del 2002, el grupo que recibió azitromicina tuvo incremento del FEV 1 de 0.097 L vs 0.003 del grupo placebo (diferencia media 0.094 L 95%).

El 17% de los participantes del grupo tratado ($p=0.01$) reportó haber tenido náuseas, diarrea en 15% ($p = 0.009$) y sibilancias en 13% ($p = 0.007$) más que en

el grupo control. Los pacientes del grupo tratado con azitromicina tuvieron menos exacerbaciones ($p = 0.03$) y al final del estudio mostraron ganancia en peso mayor (promedio de 0.7 kg) que los pacientes del grupo control ($p = 0.02$). En la actualidad se recomiendan la azitromicina o la claritromicina como tratamiento para los pacientes con fibrosis quística y enfermedad pulmonar establecida.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica tiene como característica la limitación crónica del flujo de aire espiratorio en pacientes con bronquitis crónica o enfisema. La obstrucción casi siempre es progresiva, pero puede ser parcialmente reversible y acompañarse de hiperreactividad de la vía aérea. El tabaquismo constituye el mayor factor de riesgo para padecerla en más del 80% de los pacientes.

El aislamiento de *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* o *Streptococcus pneumoniae* se asocia con aumento en el riesgo de exacerbación pulmonar. (42)

Los macrólidos se recomiendan en pacientes con exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Un estudio efectuado en 109 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratados con eritromicina demostró disminución de las exacerbaciones virales. La cantidad de resfriados comunes en un periodo de 12 meses fue significativamente menor en el grupo tratado con eritromicina que en el grupo control (1.24 ± 0.07 vs 4.54 ± 0.02 , $p = 0.0002$). Treinta individuos en el grupo control (56%) y seis en el grupo con eritromicina (11%) tuvieron una o más exacerbaciones.

Más pacientes del grupo control se hospitalizaron por exacerbaciones agudas que del grupo tratado con eritromicina ($p = 0.0007$). Los enfermos con infecciones crónicas de la vía aérea inferior tratados con roxitromicina (150 mg 2 veces al día) durante tres meses tuvieron mejores volúmenes pulmonares, disminución de IL-8, elastasa de neutrófilos y leucotrieno B4 en el líquido epitelial. (41)

La sinusitis crónica es una enfermedad que se origina por diversas causas que no siempre se identifican. En su inicio intervienen factores infecciosos, inflamatorios y otros. La sinusitis crónica tiene como característica sobresaliente la obstrucción del ostium de los senos paranasales, que promueve el estancamiento y la acumulación de secreciones y moco sumamente viscoso, además de disfunción mucociliar. El líquido estancado fácilmente se coloniza e infecta, lo que promueve

la inflamación. La patogénesis se convierte en un círculo vicioso entre inflamación y reinfección bacteriana (si la causa es infecciosa). Estas infecciones bacterianas inician una serie de eventos que promueven el estado crónico de la enfermedad. (43)

Si bien la mayor parte de los estudios que muestran eficacia del tratamiento con macrólidos por largo tiempo en pacientes con sinusitis crónica son pequeños y abiertos, colectivamente muestran ventajas para los pacientes con esta enfermedad recalcitrante. Por ejemplo, en un estudio abierto, prospectivo, el tratamiento con claritromicina (400 mg/d) durante 8 a 12 semanas disminuyó los síntomas y los hallazgos rinoscópicos en 45 adultos con sinusitis crónica, 20 de ellos no aptos para la intervención quirúrgica. Los rangos de mejoría estuvieron 118 relacionados con la duración del tratamiento y variaron entre 5% a las dos semanas, hasta 71% en la semana 12. Después de la décima segunda semana, más de la mitad de los pacientes tuvieron reducción en la cantidad y viscosidad de las secreciones nasales, retronasales y de la obstrucción nasal. No se registraron efectos colaterales significativos.

Se observaron condiciones de mejoría semejantes en pacientes con infección por H. influenzae resistente a macrólidos tratados con roxitromicina. (32)

En Japón, Corea y China muy frecuentemente se prescriben macrólidos por tiempo prolongado y dosis baja para tratar sinusitis crónica y poliposis nasal y sinusitis en pacientes con síntomas persistentes después de la cirugía sinusal.

En Estados Unidos un estudio de dos semanas con claritromicina redujo el volumen del moco nasal en individuos con rinitis no bacteriana (500.1 vs 28.3 mg; $p = 0.01$) y aumentó la movilidad mucociliar en 30% (0.76 vs 0.99; $p = 0.005$) sin cambiar la viscoelasticidad del moco. (44)

En otro estudio se trató con claritromicina a 18 individuos con sinusitis crónica durante cuatro semanas; la cohesividad y la composición sólida del moco nasal se incrementaron, y la relación entre la viscosidad y elasticidad (G''/G') del moco nasal disminuyó en todas las muestras de moco. Estos estudios sugieren que la claritromicina puede modular las propiedades del moco nasal en sinusitis crónica y promover el transporte mucociliar. (45)

Los pacientes con asma tienen incremento de citocinas derivadas de los linfocitos Th2 en las células mononucleares de la sangre periférica. Los macrólidos pueden contribuir a revertir el desequilibrio entre linfocitos Th1 y Th2 disminuyendo la expresión de citocinas Th2. En la evolución del asma la apoptosis de los linfocitos se altera, mientras que la apoptosis espontánea de los linfocitos se incrementa durante la remisión. La roxitromicina induce la apoptosis de los linfocitos activados por *Dermatophagoides farinae* en pacientes con asma sensibles a este ácaro induciendo un sistema de ligandos Fas/Fas y disminuyendo la expresión de Bcl-2. Algunas exacerbaciones del asma se relacionan con infecciones con *Chlamydia pneumoniae* o *M. pneumoniae*. Las infecciones persistentes originadas por estos microorganismos pueden contribuir a la gravedad del asma. Está reportado que los títulos altos de IgG e IgA vs *C. pneumoniae* tienen relación con la gravedad del asma. En otro estudio, individuos con asma severa con una prueba de PCR positiva en las secreciones de la vía aérea superior o inferior vs *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae* mostraron mejoría significativa del FEV₁, de 2.50 ± 0.16 a 2.69 ± 0.19 L, después de haber sido tratados con claritromicina a la dosis de 500 mg dos veces al día durante seis semanas. (46)

El asma es el prototipo de enfermedad inflamatoria de la vía respiratoria. Algunos pacientes con asma severa, dependientes de corticoides sistémicos que recibieron macrólidos, son capaces de disminuir o suprimir los corticoides sin un empeoramiento en su función pulmonar. El uso de azitromicina ha mostrado beneficios, pese a que no interactúa con el metabolismo de los esteroides, lo cual sugiere una actividad antiinflamatoria directa de los macrólidos, reduciendo la HRB. Los pacientes con asma alérgica logran disminuir los niveles de IL-8 liberada por los eosinófilos de una forma dosis y tiempo dependiente. Las dosis bajas de macrólidos podrían ser “ahorradores” de esteroides sistémicos en los pacientes con asma más grave, ya sea por la inhibición en la proliferación de linfocitos, disminución de la acumulación de neutrófilos, moco o contracción del músculo liso, por su acción directa (inhibitoria) sobre el factor NF-Kb o por la disminución de la apoptosis de los eosinófilos inducida. (2)

Los macrólidos son eficaces en reducir la HRB e inflamación eosinofílica. Amayasu y colaboradores, midieron la broncoconstricción causada por la inhalación de metacolina en 17 pacientes asmáticos que recibieron placebo o claritromicina 200 mg dos veces al día por 8 semanas, encontrando una disminución significativa de todos los índices inflamatorios, síntomas, HRB y niveles de eosinófilos en el grupo tratado. Una posible explicación para estos efectos mostrados, es el rol que tienen algunas infecciones por gérmenes atípicos en la persistencia de la inflamación de la vía aérea. El *M. pneumoniae* puede iniciar o perpetuar una crisis de asma en sujetos previamente sanos o estables; además induce la expresión de RANTES en cultivos celulares, un efecto que es inhibido luego del uso de macrólidos. (6, 47)

Es muy discutido el efecto anti-inflamatorio de los macrólidos en asma por la frecuente asociación con *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, no sólo por el rol que tienen en las exacerbaciones respiratorias, sino como responsables de prolongar el proceso inflamatorio. (48)

El tratamiento con macrólidos mejora significativamente el VEF₁ en pacientes asmáticos con aislamiento positivo para *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* mediante las técnicas de PCR. También se observó una reducción de los mediadores inflamatorios como IL-5, IL-12 y de los niveles de neutrófilos e IL-8 liberada por los eosinófilos en pacientes atópicos. La mayoría de los pacientes requiere de al menos 2 meses de tratamiento para demostrar mejoría clínica y los beneficios desaparecen al suspender los macrólidos por más de 3 meses. (49,50)

En ausencia de estudios controlado doble ciego, no es posible aún recomendar el uso de macrólidos en el tratamiento del asma. A pesar de la dificultad en identificar y separar el componente inflamatorio vs el infeccioso (causa-efecto), debe de considerarse la posibilidad de infección por bacterias atípicas en pacientes con asma que no responden a las dosis usuales de esteroides inhalados. (6, 48)

Farmacocinética:

La azitromicina se administra por vía oral e intravenosa. Después de la administración oral la absorción del antibiótico es rápida. La biodisponibilidad de

las cápsulas es del 37%. Los alimentos reducen la biodisponibilidad del fármaco por lo que este se debe administrar una hora antes de las comidas ó 2 horas después de las mismas. Los alimentos grasos aumentan las concentraciones séricas de azitromicina en comprimidos en un 23%.

La velocidad de absorción de la azitromicina en suspensión es aumentada por los alimentos en un 56% aunque la biodisponibilidad total no se altera. Se recomienda que la suspensión sea administrada en ayunas.

La distribución de la azitromicina es muy amplia. La azitromicina muestra una elevada penetración intracelular y se concentra en los fibroblastos y fagocitos. Como resultado, las concentraciones tisulares son más elevadas que las plasmáticas. Sin embargo, la penetración en el sistema nervioso central es pequeña.

La unión a las proteínas del plasma depende de las concentraciones el 52% del fármaco se une a las proteínas cuando las concentraciones son pequeñas (0.02 µg/ml) mientras que sólo el 7% se encuentra unido cuando las concentraciones son más altas (2 µg/ml). La semivida de la azitromicina es muy larga (68 horas) debido a una captación por los tejidos seguida de una lenta liberación. El fármaco no se metaboliza y es eliminado sobre todo por las heces. La eliminación urinaria supone menos del 10% de la dosis. (51)

INDICACIONES y POSOLOGIA.

La azitromicina está indicada en el tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos sensibles, tales como: infecciones del aparato respiratorio superior e inferior (incluidas otitis media, sinusitis, faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía), producidas por los gérmenes citados anteriormente, entre otros: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *parainfluenzae*, *B. catarrhalis*. (La penicilina es el fármaco de primera elección en el tratamiento de faringitis originadas por *Streptococcus pyogenes*, incluyendo la profilaxis de la fiebre reumática. La azitromicina es generalmente eficaz en la erradicación de estreptococos de la orofaringe; sin embargo, no se dispone aún de datos que establezcan la eficacia de azitromicina en la prevención de fiebre reumática). Infecciones de la piel y

tejidos blandos, causadas entre otros por *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella spp*, *B. fragilis*, *Enterobacter spp*. (52)

La azitromicina debe administrarse en una sola dosis al día. La pauta de dosificación, según las infecciones, es la siguiente:

Adultos (incluidos los pacientes ancianos): La dosis total es de 1,5 g, la cual debe ser administrada en forma de 500 mg (en una sola toma) al día durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada durante 5 días, con una dosis de 500 mg el primer día, seguidos de 250 mg diarios del día 2 al 5.

Niños: En general, la dosis recomendada es de 10 mg/kg/día, administrados en una sola toma, durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada durante 5 días, administrando 10 mg/kg el primer día, para continuar con 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes. La pauta posológica en función del peso es la siguiente:

- < 15 kg: 10 mg/kg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 10 mg/kg el primer día, seguidos de 5 mg/kg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria.
- 15-25 kg: 200 mg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 200 mg el primer día, seguidos de 100 mg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria.
- 26-35 kg: 300 mg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 300 mg el primer día, seguidos de 150 mg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria.
- 36-45 kg: 400 mg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 400 mg el primer día, seguidos de 200 mg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria.
- Más de 45 kg: La misma dosis que para los adultos.

La administración tras comidas copiosas disminuye la biodisponibilidad al menos en un 50%. Por consiguiente, al igual que muchos otros antibióticos, cada dosis debe ser tomada como mínima una hora antes de la comida o dos horas después de la misma. (52, 53)

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS.

La azitromicina está contraindicada en pacientes con historia de reacciones alérgicas a azitromicina o a cualquier antibiótico macrólido.

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, se han comunicado excepcionalmente reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia. Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado. (53)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración leve de la función renal (aclaramiento de creatinina > 40 mL/min.), pero no hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteraciones más importantes de la función renal, por lo que debe tenerse cuidado antes de prescribir la azitromicina a estos pacientes.

En pacientes con insuficiencia hepática leve (tipo A) o moderada (tipo B) no hay evidencia de cambios importantes de la farmacocinética sérica de azitromicina comparada con la de pacientes con función hepática normal. En aquellos pacientes parece aumentar la recuperación urinaria de azitromicina, probablemente para compensar la reducción del aclaramiento hepático. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Sin embargo, puesto que la principal vía de eliminación de azitromicina es el hígado, debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática significativa. En pacientes que están recibiendo derivados ergotamínicos, el ergotismo se precipita por la administración concomitante de algunos antibióticos macrólidos. No hay datos con respecto a la posibilidad de interacción entre los derivados ergotamínicos y azitromicina. Sin embargo, debido a la teórica posibilidad de un ergotismo, no se deben administrar simultáneamente la azitromicina) y derivados ergotamínicos. (51)

Como con cualquier antibiótico, es esencial mantener una atención permanente para detectar signos de crecimiento de microorganismos no sensibles, tales como hongos.

Los estudios de reproducción en animales han demostrado que la azitromicina atraviesa la placenta, pero no han revelado evidencias de daño al feto. No hay datos con respecto a la secreción en la leche materna. La seguridad de uso en el embarazo y lactancia materna no ha sido establecida. En embarazadas y lactantes, la azitromicina) sólo debe usarse cuando no haya otra alternativa disponible.

No existen datos de seguridad de azitromicina en niños menores de 6 meses. (53)

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS.

Teofilina: No ha habido ninguna evidencia de interacción farmacocinética entre azitromicina y Teofilina cuando se administraron de forma concomitante a voluntarios sanos.

Warfarina: En un estudio farmacocinético de interacción, la azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. La azitromicina y la warfarina pueden administrarse conjuntamente, pero debe controlarse el tiempo de protrombina como se hace de forma rutinaria.

Carbamazepina: En un estudio farmacocinético de interacción realizado con voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de Carbamazepina ni de su metabolito activo.

Metilprednisolona: En un estudio farmacocinético de interacción realizado con voluntarios sanos, la azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de Metilprednisolona

Ergotamínicos: La posibilidad teórica de ergotismo contraindica el uso concomitante de la azitromicina con derivados ergotamínicos.

Ciclosporina: Algunos antibióticos macrólidos interfieren el metabolismo de la ciclosporina. En ausencia de estudios farmacocinéticos o datos clínicos sobre la potencial interacción entre la azitromicina y la ciclosporina, debe tenerse cuidado

antes de administrar conjuntamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis con éstos.

Digoxina: Muchos pacientes han recibido simultáneamente azitromicina y glucósidos cardíacos, no habiéndose observado interacciones. Ciertos antibióticos macrólidos alteran el metabolismo de la digoxina (en el intestino) en algunos pacientes. En enfermos tratados conjuntamente con azitromicina y digoxina debe tenerse en cuenta la posibilidad de una elevación de los niveles plasmáticos de esta última.

Antiácidos: En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se ha observado ningún efecto sobre la biodisponibilidad global, aunque las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron hasta en un 30%. En pacientes que reciben azitromicina y antiácidos, dichos fármacos no deben ser tomados simultáneamente.

Cimetidina: En un estudio realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada dos horas antes) sobre la farmacocinética de la azitromicina, no se observaron alteraciones de esta última.

Zidovudina: En un estudio preliminar sobre la tolerancia y farmacocinética de azitromicina en pacientes VIH positivos tratados con zidovudina, se administró a los pacientes 1 g de azitromicina a intervalos semanales durante cinco semanas. No se observaron efectos con significación estadística sobre los parámetros farmacocinéticos de zidovudina ni de su metabolito glucurónido. La única diferencia estadísticamente significativa sobre la cinética de azitromicina fue una disminución del tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, cuando se compararon los niveles del primer y último día.

Complementos dietéticos: aunque se ha observado una reducción de los niveles plasmáticos de azitromicina cuando se usan antiácidos, no se ha podido demostrar que la administración de magnesio en suplementos dietéticos afecte la biodisponibilidad de la azitromicina. (54)

REACCIONES ADVERSAS.

La azitromicina se tolera bien, con una baja incidencia de efectos secundarios. La mayoría de los observados son de intensidad leve o moderada. En total, sólo el 0,3% de los pacientes ha interrumpido el tratamiento debido a efectos adversos.

La mayoría de los efectos secundarios son de tipo gastrointestinal, observándose ocasionalmente (no más del 3%) pacientes con diarreas (6%) y heces sueltas, dispepsia, molestias abdominales (dolor/retortijones), náuseas, vómitos, flatulencia y cefalea (1,6%).

Ocasionalmente se han producido elevaciones reversibles de las transaminasas hepáticas, con una frecuencia similar a la de otros macrólidos y penicilinas utilizados en estudios clínicos comparativos.

En estudios clínicos se han observado a veces episodios transitorios de neutropenia leve, aunque no se ha establecido su relación causal con la azitromicina).

Se han comunicado reacciones alérgicas que van desde rash a angioedema y anafilaxia.

Aunque es un riesgo teórico, el sobreuso de antibióticos puede producir una peligrosa alza en la resistencia bacteriana que requiere monitorización constante; sin embargo, las dosis inmunomoduladoras empleadas son bajas y parece poco probable. (51, 53)

IV. DISEÑO METODOLÓGICO.

Diseño metodológico de la investigación.

Se realizó un estudio de intervención pre-experimental, de tipo antes-después, con el objetivo de determinar el efecto inmunomodulador de la azitromicina en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones del tracto respiratorio, que asistieron a la consulta de alergología del Hospital “Roberto Rodríguez Fernández”, en el período comprendido desde enero de 2009 hasta diciembre de 2010.

El universo de trabajo estuvo constituido por 58 pacientes con asma bronquial persistente severa pertenecientes al área norte de la provincia, la muestra final quedó conformada por 40 pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Edad comprendida entre 18 y 58 años, de ambos sexos.
- Antecedentes patológicos personales de asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.
- Consentimiento informado (anexo 1) para la participación en la investigación.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes patológicos personales de padecer enfermedades neoplásicas e inmunodeficiencias.
- Pacientes que estén recibiendo otro tipo de tratamiento inmunomodulador.
- Deseo del paciente de retirarse del estudio.

Todos los datos fueron obtenidos a través de una encuesta (anexo 2) que se les realizó a los pacientes, llenada por la autora del estudio, donde se recogieron variables clínicas y de laboratorio de interés.

Operacionalización de las Variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA	DESCRIPCIÓN
Edad	cualitativa ordinal	18-28 años 29-38 años 39-48 años 49-58 años	Según la edad.
Sexo	Cualitativa nominal Dicotómica	Femenino Masculino	Según sexo biológico.
Proceso infeccioso	Cualitativa Nominal Politómica	Catarro común Amigdalitis Faringitis Otitis media Sinusitis Neumonía Bronconeumonía	Según la forma clínica de presentación del proceso infeccioso respiratorio.
Uso de antibióticos	Cuantitativa continua	Una vez Dos veces Tres veces	Según la necesidad del uso de antibióticos mensual.
Uso de esteroides sistémicos.	Cuantitativa continua	Una vez Dos veces Tres veces	Según la necesidad del uso de esteroides sistémicos mensual.
Ingresos hospitalarios.	Cuantitativa continua	Una vez Dos veces Tres veces	Según necesidad de ingresos hospitalarios mensual.
Cuantificación de IgE sérica total.	Cualitativa nominal Dicotómica	Normal ≤ 150 UI Aumentada > 150 UI	Según valores de referencia.

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

Concentración absoluta de neutrófilos.	Cualitativa nominal Dicotómica	Normal $1.8-7.5 \times 10^9/L$ Aumentado $>7.5 \times 10^9/L$	Según valores de referencia.
Conteo absoluto de eosinófilos.	Cualitativa nominal Dicotómica	Normal $0.04-0.4 \times 10^9/L$ Aumentado $>0.4 \times 10^9/L$	Según valores de referencia.
Estado clínico del paciente	Cualitativa Ordinal	Satisfactorio: 0 crisis en un mes. Insatisfactorio: más de 2 crisis en un mes. Igual: 1 ó 2 crisis en un mes.	Según la frecuencia de las manifestaciones clínicas.

Para realizar el diagnóstico de asma bronquial persistente severa se procedió de la siguiente forma:

Criterios de GINA (Iniciativa global para el asma).

- Síntomas diarios y continuos.
- Exacerbación y síntomas nocturnos frecuentes (casi diarios).
- Limitación de actividad física y sueño.
- Historia de hospitalizaciones por exacerbaciones. (55, 56)

Después de haber realizado el diagnóstico de asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias se obtuvo muestra de sangre venosa periférica, según los procedimientos de colección, para realizar la evaluación inmunológica antes del tratamiento con azitromicina, a través de las siguientes pruebas de laboratorio:

- El Hemograma con diferencial para obtener la concentración absoluta de neutrófilos (CAN).
- Determinación de Inmunoglobulina E sérica total, por método ultramicro-inmunoenzimático (ELISA).
- El Conteo absoluto de eosinófilo a través del leucograma con diferencial. (57)

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

Se utilizó el tratamiento inmunomodulador con azitromicina.

Para este tratamiento se empleó la azitromicina (cápsulas de 250mg), a razón de 250mg/día, durante 6 días consecutivos al mes, por un periodo de 6 meses.

La segunda evaluación inmunológica y clínica se realizó a los seis meses después de haber comenzado el tratamiento.

Al finalizar se presentaran los resultados en cuadros estadísticos para su mejor comprensión y presentación, utilizamos medidas de referencias para variables cualitativas y cuantitativas (frecuencia absoluta y relativa %). Se utilizó una PC Pentium 4, con ambiente Windows XP. Los textos se procesaron en Office 2003.

Aspectos Éticos.

Los pacientes fueron incluidos en el estudio previo consentimiento informado. (anexo1)

Control semántico

CAN (Concentración absoluta de neutrófilos): Es el recuento absoluto de neutrófilos en sangre, que se determina mediante una fórmula, y el valor resultante se emite $\times 10^9/L$.

IgE (Inmunoglobulina E): Proteína soluble fijadora de antígenos (alergenos), producidas solo por los linfocitos B y sus descendientes, las células plasmáticas.

Conteo absoluto de eosinófilos: Es el recuento absoluto de eosinófilos en sangre, que se determina mediante una fórmula, y el valor resultante se emite $\times 10^9/L$.

Se confeccionó un informe final teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la investigación y los principios éticos médicos que resguardan la información y el respeto al individuo; la misma fue realizada según los requisitos establecidos por el comité académico y respetando los principios éticos de la investigación científica del departamento de postgrado de la Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila.

V. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

En este capítulo se describen y analizan los resultados derivados de la investigación realizada, a partir de la cual fue posible evaluar la respuesta inmunitaria y evolución de pacientes con crisis de asma bronquial persistente severa asociada infecciones respiratorias, en cuanto a edad, sexo, proceso infeccioso respiratorio, uso de esteroides, uso de antibióticos, ingresos hospitalarios, cuantificación de IgE, concentración absoluta de neutrófilos, conteo absoluto de eosinófilos y estado clínico del paciente.

Tabla 1: Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

Distribución de los pacientes según edad y sexo.

Grupo de edad	Femenino		Masculino		Total	
	#	%	#	%	#	%
18-28	1	2.5	1	2.5	2	5
29-38	5	12.5	2	5	7	17.5
39-48	9	22.5	2	5	11	27.5
49-58	14	35	6	15	20	50
Total	29	72.5	11	27.5	40	100

Fuente: Encuesta.

El grupo de edad más afectado fue el de 49-58 años con un 50%. La edad del paciente es un dato a tener en cuenta, debido a que las infecciones del tracto respiratorio pueden jugar un papel importante en algunos casos de asma en el adulto, pero pueden comportarse como protectoras en niños pequeños con asma, sin embargo, una infección del tracto respiratorio frecuentemente empeora el ataque, los gérmenes respiratorios bacterianos (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) son las causas principales de infección respiratoria y se sospechan como causa desencadenante de asma bronquial persistente severa en el adulto. (48)

Además 29 pacientes, es decir, el 72.5% correspondió al sexo femenino, esto se relaciona con lo reportado en la literatura que plantea que en la edad adulta después de los treinta años el asma bronquial es más frecuente en el sexo femenino. (59)

Tabla 2: Distribución de los pacientes según infección respiratoria.

Infección respiratoria	#	%
Catarro Común	18	42.8
Amigdalitis	-	-
Faringitis	-	-
Otitis media	-	-
Sinusitis	12	28.5
Neumonía	9	21.4
Bronconeumonía	3	6.6
Total	42	100

En la tabla 2 se muestran los diferentes tipos de enfermedades infecciosas respiratorias que presentaron los pacientes investigados, el 42.8% de los pacientes presentó catarro común, seguido de sinusitis en un 28.5%, estas infecciones parecen ser más comunes en los pacientes con asma bronquial persistente severa y bajo tratamiento con esteroides, además estos elementos se comportan como factores predisponentes que condicionan la recurrencia de las crisis de asma. Algunos autores citan la estrecha relación entre el asma y la sinusitis bacteriana, las infecciones sinusales podrían actuar como un factor desencadenante de las crisis de asma. (45)

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

Los estudios en adultos sugieren que una proporción de las exacerbaciones asmáticas son causadas por infecciones. Es muy discutido el efecto anti-inflamatorio y antibiótico de los macrólidos en el asma por la frecuente asociación con *S. aureus*, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, debido a que las infecciones causadas por estos gérmenes pueden iniciar o perpetuar una crisis de asma en sujetos previamente sanos o estables, no sólo por el rol que ejercen en las exacerbaciones respiratorias, sino también como responsables de prolongar el proceso inflamatorio. (48)

Tabla 3: Frecuencia mensual del uso de antibióticos, antes y después del tratamiento.

Frecuencia mensual	Antes		Después	
	#	%	#	%
Una vez	17	42.5	3	7.5
Dos veces	7	17.5	1	2.5
Tres veces	4	10	-	-
Total	28	70	4	10

Antes del tratamiento el 70% de los pacientes, es decir, 28 pacientes requerían el uso de antibióticos mensualmente, en una o más ocasiones. Después del tratamiento con azitromicina se logró disminuir el consumo de los mismos a un 10% del total de los pacientes y de estos, el 7.5% solo lo necesitaron una vez al mes. Un estudio reciente con azitromicina (250mg/día) efectuado durante tres meses, prospectivo, al azar, doble ciego, placebo controlado en adultos con fibrosis quística, concluyó que los pacientes tratados con azitromicina requirieron menor número de tratamiento con antibiótico (0.37vs1.139). (41) En investigaciones realizadas por Saiman y colaboradores en un análisis de los resultados por subgrupos de pacientes se muestra también una reducción en el uso de antibiótico. (36)

Tabla 4: Frecuencia mensual del uso de esteroides sistémicos, antes y después del tratamiento.

Frecuencia mensual	Antes		Después	
	#	%	#	%
Una vez	5	12.5	17	42.5
Dos veces	6	15	5	12.5
Tres veces	19	47.5	3	7.5
Total	40	100	25	62.5

A partir del decenio 1970 comenzaron a prescribirse los macrólidos como agentes espaciadores del uso de corticoesteroides sistémicos en pacientes con asma bronquial persistente severa, estos fármacos son capaces de disminuir o suprimir el uso de los corticoides sistémicos sin un empeoramiento en la función pulmonar. (46)

Según el estudio de 19 pacientes (47.5%) que antes del tratamiento necesitaban de la administración de tres veces al mes de esteroides sistémicos, después del tratamiento esta cifra se redujo a 3 pacientes (7.5%) datos estos que fundamentan que el uso de azitromicina ha mostrado beneficios, pese a que no interactúa con el metabolismo de los esteroides, lo cual sugiere una acción no bactericida sino un efecto antiinflamatorio directo de los macrólidos, reduciendo la hiperrespuesta bronquial. Además las dosis bajas de macrólidos podrían ser “ahorradores” de esteroides sistémicos en los pacientes con asma bronquial persistente severa o grave, por la inhibición en la proliferación de linfocitos, disminución de la

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

acumulación de neutrófilos, disminución del moco o contracción del músculo liso, por su acción directa (inhibitoria) o por disminución de la apoptosis de los eosinófilos. (2)

Davies y Wilson en un estudio realizado con azitromicina como tratamiento profiláctico durante 4 meses a 39 pacientes con bronquiectasia observaron una reducción significativa de las exacerbaciones y necesidad de esteroides. (26)

Tabla 5: Frecuencia mensual de ingresos hospitalarios, antes y después del tratamiento.

Frecuencia Mensual	Antes		Después	
	#	%	#	%
Una vez	23	57.5	4	10
Dos veces	1	2.5	-	-
Tres veces	-	-	-	-
Total	24	60	4	10

La tabla # 5 hace referencia a la frecuencia de ingresos hospitalarios. Se aprecia que se disminuyeron los ingresos hospitalarios de un 60% a un 10%, y solo los pacientes requirieron hospitalizaciones una vez al mes. Este resultado beneficioso puede estar dado por el efecto antibiótico y antiinflamatorio de los macrólidos, pues las infecciones pueden perpetuar y agravar las crisis de asma bronquial provocando incremento en la necesidad de hospitalizaciones del asmático. Estos resultados coinciden con las publicaciones realizadas por Saiman y colaboradores, quienes en estudios realizados observan también una reducción en el número y frecuencia de las hospitalizaciones. (35)

Tabla 6: Cuantificación de IgE sérica total, antes y después del tratamiento.

Valores de IgE	Antes		Después	
	#	%	#	%
Normal	27	67.5	29	72.5
Aumentada	13	32.5	11	27.5
Total	40	100	40	100

En la tabla # 6 se muestran datos relacionados con los valores de IgE. Inicialmente 13 pacientes (32.5%) presentaban cifras elevadas de IgE sérica total, después del tratamiento se observó una discreta disminución, 11 pacientes (27.5%) mostraron cifras elevadas de inmunoglobulina E sérica total. Es válido aclarar que la elevación de esta inmunoglobulina sérica total puede obedecer a otras enfermedades alérgicas y no alérgicas, pero se plantea que las bacterias tienen la capacidad de secretar toxinas muchas de las cuales pueden comportarse como superantígenos y en estas condiciones pueden modular la síntesis de IgE. (60) El *S. aureus*, *C. pneumoniae* y el *M. pneumoniae* son capaces de provocar crisis de asma bronquial como una respuesta IgE en una mayor proporción en adultos. (56)

La bibliografía revisada señala que los macrólidos pueden contribuir a revertir el desequilibrio entre linfocitos Th1 y Th2, disminuyendo la expresión de citoquinas Th2 y como consecuencia la disminución de la síntesis de IgE. (46)

Tabla 7: Concentración absoluta de neutrófilos, antes y después del tratamiento.

Valores de CAN	Antes		Después	
	#	%	#	%
Normal	16	40	22	55
Aumentado	24	60	18	45
Total	40	100	40	100

La inflamación crónica tiene como característica sobresaliente el reclutamiento de polimorfonucleares y su acumulación con la liberación de enzimas lisosomales y generación de radicales de oxígeno, lo que también contribuye a dañar el epitelio respiratorio. Al realizar nuestro estudio 24 pacientes para un 60% tenían antes del tratamiento valores elevados de CAN, esta cifra descendió a 45% después del tratamiento, lo que resulta satisfactorio. La bibliografía consultada plantea que los macrólidos reducen la capacidad de los neutrófilos de reaccionar a señales quimiotácticas, disminuyen la liberación de mediadores potencialmente tóxicos y pueden promover la apoptosis de polimorfonucleares en la vía aérea. Koth y colaboradores realizaron un estudio con 26 niños a los que se les administró una dosis de macrólidos durante doce semanas y se apreció disminución en la cantidad de neutrófilos, resultado similar al nuestro. (12)

Tabla 8: Conteo absoluto de eosinófilos, antes y después del tratamiento.

Valores de Eosinófilos	Antes		Después	
	#	%	#	%
Normal	15	37.5	26	65
Aumentado	25	62.5	14	35
Total	40	100	40	100

En la tabla # 8 se exponen los resultados relacionados con el conteo absoluto de eosinófilos. Se puede apreciar que al inicio del estudio el 62.5% de los pacientes presentaban eosinofilia, pero después del tratamiento con azitromicina solo el 35% de los pacientes presentó eosinofilia sanguínea. Estos datos coinciden con los obtenidos en 7 estudios bien diseñados con un total de 416 pacientes, que recibieron diferentes macrólidos durante al menos cuatro semanas. Los resultados mostraban una reducción de los eosinófilos. (17)

Otros estudios demuestran que los macrólidos son eficaces en reducir la HRB e inflamación eosinofílica. Amayasu y colaboradores, midieron la broncoconstricción causada por la inhalación de metacolina en 17 pacientes asmáticos que recibieron placebo o macrólidos por 8 semanas, encontrando una disminución significativa de todos los índices inflamatorios, síntomas, HRB y niveles de eosinófilos en el grupo tratado con macrólidos. (48)

Tabla 9: Estado clínico del paciente después del tratamiento.

Estado del paciente	Antes		Después	
	#	%	#	%
Satisfactorio	-	-	33	82.5
Insatisfactorio	40	100	2	5
Igual	-	-	5	12.5
Total	40	100	40	100

En nuestro estudio los pacientes escogidos para la investigación (100%), antes del tratamiento presentaban asma bronquial persistente severa asociada a procesos infecciosos respiratorios a repetición, después de la terapia inmunomoduladora como se muestra en la tabla 9, el 82.5% de los pacientes presentó una evolución satisfactoria y solo el 5% manifestó una evolución insatisfactoria.

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

Con la realización de este trabajo el tratamiento con azitromicina muestra una mejoría clínica del paciente coincidiendo con numerosos estudios efectuados tanto in vitro, como in vivo, evidenciándose los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios de este grupo de macrólidos, lo cual explicaría la evolución satisfactoria si partimos del concepto que el asma es un desorden inflamatorio crónico de las vías aéreas, en el cual muchas células desempeñan su papel, incluyendo los mastocitos y los eosinófilos. En individuos susceptibles, esta inflamación causa síntomas, los cuales están comúnmente asociados a una obstrucción amplia, pero variable, del flujo aéreo, que es con frecuencia reversible espontáneamente o como consecuencia de un tratamiento y causa un incremento asociado en la reactividad de la vía aérea ante una amplia variedad de estímulos. (7, 56)

Actualmente se está investigando el desarrollo de una nueva familia de macrólidos que carecen de efecto antibiótico y funcionan como inmunomoduladores, llamados inmunolides. Quizás ellos escriban el futuro. (61)

VI. CONCLUSIONES.

En esta investigación llegamos a la conclusión que en general la evolución de los pacientes tratados con azitromicina fue satisfactoria, en un 82.5%. Se redujo el requerimiento de antibióticos, esteroides sistémicos y disminuyó el número de ingresos hospitalarios en los mismos, lográndose además una disminución en los valores de la IgE sérica total, la concentración absoluta de neutrófilos y el conteo absoluto de eosinófilos. Confirmándose el efecto inmunomodulador de la azitromicina en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones del tracto respiratorio.

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

VII. RECOMENDACIONES.

Sugerimos que los pacientes con el diagnóstico de asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias con respuesta desfavorable al tratamiento habitual, reciban tratamiento con azitromicina en dosis de 250 mg/día por 6 días consecutivos al mes durante 6 meses como tratamiento coadyuvante.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Klein J: History of macrolide use in pediatrics. *Ped Infect Dis J.* 2005, 76(6): 559-566.
2. Rubin B, Henke M. Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *Chest.* 2004; 125: 70-8.
3. Ramos Domínguez BN. Higiene Social y Organización de Salud Pública. Jorge Aldereguía. Ciudad de la Habana: Pueblo y Educación; 1997.
4. Saiman L: The use of macrolide antibiotic in patients with FQ. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 515-23.
5. Alvarez-Elcoro S, Yao JD. Antimicrobial macrolides in clinical practice. In: Omura S, editor. *Macrolide antibiotics: chemistry, biology, and practice.* 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2002.
6. Vega L, Platzer L, Sánchez I. Efecto inmunomodulador de los macrólidos en las enfermedades pulmonares. *Rev chil Pediatr.* 2006; 78(8): 569-579.
7. Haely DP. Macrolide immunomodulation of chronic respiratory diseases. *Curr Infect Dis Rep.* 2007; 9: 7-13.
8. McArdle J, Talwalkar J. Macrolides in cystic fibrosis. En: Whitaker L, editor. *Cystic fibrosis.* Philadelphia: Saunders; 2007. p. 347-60.
9. Nguyen D, Emond M, Mayer-Hamblett N, Saiman L, Marshall B, Burns J. Clinical response to azithromycin in cystic fibrosis correlates with in vitro effects on *Pseudomonas aeruginosa* phenotypes. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42:533-41.
10. Imamura Y, Yanagihara K, Mizuta Y, Seki M, Ohno H, Higashiyama Y, et al. Azithromycin inhibits production induced by the *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-(3-oxododecanoyl) homoserine lactone in cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48:3457-61.
11. Pradal U, Delmarco A, Morganti M, Cipolli M, Mini E, Cazzola G. Long-term azithromycin in cystic fibrosis: another possible mechanism of action?. *J Chemother.* 2005; 17:393-400.
12. Wagner T, Burns J. Anti-inflammatory properties of macrolides. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26:75-6.

13. Cigana C, Asale B, Melotti P. Azithomycin selectively reduces tumor necrosis factor alpha level in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51:975-81.
14. Ferrara G, Losi M, Franco F, Corbetta L, Fabbri L, Richeldi L. Macrolides in the treatment of asthma and cystic fibrosis. *Respir Med.* 2005;99:1-10.
15. Johnston S. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:1233-6.
16. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (3):29-97.
17. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson P.G. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:148-55.
18. Sanazuka T, Omura S, Iwasaki S. Chemical modification of macrolides. In: Omura S, editor. *Macrolide antibiotics: chemistry, biology, and practice.* 2nd ed. San Diego: Academic Press 2002;99-180.
19. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y. Clarithromycin suppresses lipopolysaccharide induced interleukin 8 production by human monocytes through AP-1 and NF-kappa B transcription factors. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:745-55.
20. Tamaoki J.: The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest* 2004; 125: 41-51.
21. Hodge S, Hodge G, Brozyna S, Jersmann H, Holmes M, Reynolds P.N. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages. *Eur Respir J.* 2006; 28:486-95.
22. Tamaoki J, Kadota J, Takizawa H: Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. *Am J Med.* 2004; 117: 5-11.
23. Reinert RR. Clinical efficacy of ketolides in the treatment of respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53:918-27.
24. Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Sep [cited 2011 May 3]; 174:[about 4p.]. Available from: <http://ajrccm.atsjournals.org/>
25. Yamaryo T, Oishi K, Yoshimine H. Fourteen-member macrolides promote the phosphatidylserine receptor-dependent phagocytosis of apoptotic

neutrophils by alveolar macrophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:48-53.

26. Davies G, Wilson R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax.* 2004;59:540-1.

27. Bragonzi A, Worlitzsch D, Pier GB. Nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* Expresses Alginate in the Lungs of Patients with Cystic Fibrosis and in a Mouse Model. *J Infect Dis.* 2005; 192: 410-9.

28. McCormack J, Bell S, Senini S, Walmsley K, Patel K, Wainwright C, et-al. Daily versus weekly azithromycin in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2007; 30:487-95.

29. Majima Y. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides on sinusitis. *Am J Med.* 2004;117(5):20-25.

30. Wilkison T.M.A, Seemungal T.A.R, Sapsford R, Hurst JR, Perera W, Wedzicha JA, et-al. Effect of long-term erythromycin in COPD trial (ELECT): Exacerbations and inflammation. *Thorax.* 2007;62:115.

31. Tagaya E, Tamaoki J, Kondo M. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest.* 2002;122:213-8.

32. Rubin BK, Druce H, Ramírez OE, Palmer R: Effect of clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and patients with purulent rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 2018-23.

33. Leiper K, Martin K, Ellis A, Watson AJ, Morris AI, Rhodes J.M. Clinical trial: Randomized study of clarithromycin versus placebo in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27:1233-9.

34. Miyatake H, Taki F, Taniguchi H. Erythromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Chest.* 2007;99:670-3.

35. Saiman L, Mayer-Hamblett N, Campbell P, Marshall B, Macrolide Study Group. Heterogeneity of treatment response to azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1008-12.

36. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais J. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind, placebo controlled trial. *Thorax.* 2006; 61:895-902.

37. Tateda K, Ishii Y, Matsumoto T, et al. Potential of macrolide antibiotics to inhibit protein synthesis of *Pseudomonas aeruginosa*: suppression of virulence factors and stress response. *J Infect Chemother*. 2008; 6:1-7.
38. Keicho N, Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis: role of macrolides in therapy. *Am J Respir Med*. 2002; 1:119-31.
39. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 2006; 245:1073-80.
40. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Oct [cited 2011 May 3];290:[about 7p.]. Available from: <http://jama.ama-assn.org/>
41. Gomez FP, Rodriguez-Roisin R. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2002;8:81-86.
42. Sethi S, Evans N, Grant BJ. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2002; 347:465-71.
43. Kohri K, Tamaoki J, Kondo M, et al. Macrolide antibiotics inhibit nitric oxide generation by rat pulmonary alveolar macrophages. *Eur Respir J*. 2008;15:62-67.
44. Moriyama H, Yanagi K, Ohtori N, et al. Evaluation of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis: post-operative erythromycin therapy. *Rhinology*. 2007; 33:166-70.
45. Cervin A, Kalm O, Sandkull P. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126:481-9.
46. Bryskier A. *Chemistry. Pharmacology and clinical uses*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 2006; 3:111- 139.
47. Amayasu H, Yoshida S, Ebana S, et al: Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 84: 594-8.
48. Gotfried MH: Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma and COPD. *Chest*. 2004; 125: 52-61.

49. Tamaoki J, Tagaya E, Sakai A, Konno K: Effects of macrolides antibiotics on neurally-mediated contraction of human isolated bronchus. J Allergy Clin Immunol .2006; 95: 853-9.
50. Black PN, Blasi F, Jenkins C, et al: Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection chlamydia pneumoniae. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 164: 536-41.
51. Ross DB. The FDA and the case of Ketek. 1. N Engl J Med. 2007; 356:1601–4.
52. Alonso Orta I, Alonso López C, Alonso Carbonell L, Calvo Barbado D, Cires Pujol M, Cruz Barrios M, et al. Formulario nacional de medicamentos. Azitromicina. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006.
53. Abdou Hamed M, Amerson Anna B, Ansel Howard C, Avis Kenneth E, Bailey Leonard C, et al. Farmacia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006.p.1986-1987.
54. Khan WA, Seas C, Dhar U et al. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. Ann Intern Med. 2007; 126:697-703.
55. Diaz Vazquez CA. Historia Natural del Asma. [consultado el: 10 de Mayo de 2011]. Disponible en: www.respirar.org/epidemia/historia_natural.htm
56. Negrin Villavicencio J. Asma bronquial. Aspectos básicos para un tratamiento integral según la etapa clínica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
57. Suardiáez J, Cruz Rodríguez C, Colina A. Laboratorio clínico. Valores de referencia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
58. García G, del Rey G. infecciones bacterianas y su relación con alergia. En: Méndez de Inocencio J, Huerta López JG, Bellanti JA. Alergia enfermedades multisistémicas. Fundamentos básicos y clínicos. Panamá: Editorial panamerica; 2008.p.299-306.
59. Carrada Bravo T. Asma: Prevalencia, patogenia y perspectivas de los tratamientos. Rev alergia México. 2008; 49(3):87-94.
60. Kauyuveu A, Dermir A, Osekar B. Asthma and allergy in Turkish university students. Allergol inmunopatol. 2001; 29(6):264-71.
61. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer R, Borderías L. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.

Azitromicina su efecto inmunomodulador en pacientes con asma bronquial persistente severa asociada a infecciones respiratorias.

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Arch Bronconeumol. 2005; 41:272-89.