

Macrólidos, no sólo antibióticos

Rosa María Girón y Julio Ancochea

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

Ya en 1958 empezó a utilizarse la eritromicina en algunos pacientes con asma¹, 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 macrólidos². 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.

Los macrólidos son una familia de antibióticos que poseen un anillo lactónico de 14, 15 o 16 átomos de carbono, al que se unen, mediante enlaces glucosídicos, uno o varios azúcares neutros³. 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 interactuar 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 h muestran cierta actividad subinhibitoria^{3,4}. 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 virulencia⁵. Por otra parte, disminuyen la adherencia bacteriana⁶ 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 exoproductos⁷; también actúa disminuyendo el

efecto protector del biofilme bacteriano e inhibiendo la producción de alginato necesario para su formación⁴.

La azitromicina, en particular, disminuye el ARN mensajero 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^{8,9}. 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 aérea¹⁰. Se conjetura 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^{11,12}. 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^{13,14}.

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 pacientes¹⁵⁻¹⁷, pero son escasas las evidencias. La interpretación de los ensayos clínicos aleatorizados disponibles se ve obstaculizada por los diferentes esquemas terapéuticos empleados y la mezcla de pacientes asmáticos incluidos (con diferentes grados de gravedad de la enfermedad, intolerancia a la aspirina¹⁸, corticodependencia^{19,20}, serología positiva a *Chlamydia*^{21,22} y asma de base alérgica²³). En los 7 estudios bien diseñados se incluyó a un total de 416 pacien-

Correspondencia: Dra. R.M. Girón.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: med002861@nacom.es

Recibido: 16-7-2007; aceptado para su publicación el 26-9-2007.

tes, 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^{23,24}. 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 mejoría²².

La panbronquiolitis difusa (PBD), prevalente en el este de Asia, es una enfermedad crónica y progresiva, que comienza alrededor de los 40-50 años y se manifiesta por tos productiva, sibilancias y disnea con el ejercicio. A medida que avanza la enfermedad, se originan bronquiectasias y un gran número de bacterias colonizan la vía aérea, comúnmente *P. aeruginosa*. Antes de comenzar a utilizar de forma sistemática la eritromicina²⁵, el 50% de los pacientes fallecía a los 5 años. Una revisión reciente sobre la administración de macrólidos en la PBD incluyó 18 estudios realizados entre los años 1989 y 2003, la mayoría retrospectivos²⁶. Englobaron a un total de 900 pacientes que recibieron dosis bajas de macrólidos durante más de 2 meses. Sólo uno de ellos era un estudio controlado con placebo²⁷. Todos coincidieron en que los macrólidos producían una mejoría clínica y funcional, con resultados muy llamativos en la supervivencia.

La FQ es una enfermedad genética causada por la mutación del gen de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR), la cual funciona como un canal de cloro y cuya alteración conduce a un aumento de las secreciones viscosas y espesas en los órganos donde asienta, lo que en el pulmón favorece la infección bacteriana⁴. En una revisión de la Cochrane Library realizada en 2004 sobre macrólidos y FQ²⁸ se seleccionaron 4 de 14 artículos identificados: el de Equi et al²⁹, de 2002 (41 niños con FQ de 8 a 18 años de edad, que recibieron azitromicina, a dosis de 250 o 500 mg cada 24 h, durante 6 meses, y de los que sólo 21 estaban colonizado por *P. aeruginosa*); el de Wolter et al³⁰, de 2002 (60 pacientes con FQ de 18 a 44 años, a los que se administró azitromicina —250 mg cada 24 h— durante 3 meses; casi la totalidad de ellos estaban colonizados por *P. aeruginosa*); el de Saiman³¹, de 2003 (185 pacientes, entre ellos niños mayores de 6 años, que recibieron azitromicina, a dosis de 250 o 500 mg, 3 días a la semana durante 6 meses, todos ellos colonizados por *P. aeruginosa*), y el de Cipolli et al³², de 2001 (10 pacientes con FQ, en los que se compararon los resultados farmacocinéticos de la administración de 500 mg o 1 g de azitromicina durante 5 días). Todos ellos informaron de una pequeña pero significativa mejoría de la función respiratoria. En el estudio de Saiman³¹ se observó, además, una mejoría del peso y de algunos parámetros de calidad de vida. En una publicación posterior Saiman et al³³, al volver a analizar los resultados por subgrupos de pacientes, observaron que incluso aquellos que no mostraron mejoría de la función pulmonar presentaron una reducción de las exacerbaciones, hospitalizaciones y uso de antibióticos.

Posteriormente, Clement et al³⁴ realizaron un estudio a doble ciego, multicéntrico, de 12 meses de duración, en el que, aunque no se observó mejoría de la función pulmonar en el grupo tratado, sí se apreció que el período sin exacerbaciones era mayor. La diferencia con los otros trabajos es que la media del FEV₁ era mayor (alrededor del 85% del medido).

La hipótesis del círculo vicioso en las bronquiectasias se sustenta en que la colonización bacteriana del aparato respiratorio prolonga los cambios inflamatorios y el daño pulmonar. Dados los resultados esperanzadores obtenidos con los macrólidos en los pacientes con PBD y FQ, ha sido y es de creciente interés investigar su potencial papel en las bronquiectasias no relacionadas con la FQ. En un estudio a doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyó a 24 adultos con bronquiectasias a quienes se administró una dosis baja de eritromicina (500 mg cada 12 h) durante 8 semanas, Tsang et al³⁵ observaron mejorías significativas en el FEV₁, la capacidad vital forzada y el volumen de esputo en 24 h. Koh et al³⁶ realizaron otro trabajo con 25 niños a los que se administró una dosis de roxitromicina durante 12 semanas. No se apreció una mejoría significativa de la función pulmonar, pero sí reducción de la hiperrespuesta, disminución de la purulencia del esputo y de la cantidad de leucocitos. Estos trabajos no mostraron datos sobre la aparición de resistencias tras el tratamiento ni discernían si la colonización de los pacientes era o no por *P. aeruginosa*. Davies y Wilson³⁷ administraron a 39 pacientes con bronquiectasias un tratamiento profiláctico con azitromicina durante 4 meses. Los autores observaron una reducción significativa de las exacerbaciones y una mejoría de los parámetros en la espirometría, si bien sólo la difusión mejoró de forma significativa.

La bronquiolitis obliterante es un proceso inflamatorio y fibrogénico que acontece en el bronquiolo respiratorio y que causa un estrechamiento cicatricial de la luz y una obstrucción bronquial grave. Aunque no hay estudios controlados y aleatorizados sobre el uso de macrólidos en esta enfermedad, Yates et al³⁸ publicaron una serie de casos de pacientes con bronquiolitis obliterante secundaria a trasplante que, tras la administración de 250 mg azitromicina cada 48 h, mostraron una mejoría, aunque discreta, de la función pulmonar (110 ml) en un período medio de 6,25 meses. Este estudio concuerda con otras 3 series de casos publicados sobre el uso de azitromicina en pacientes con bronquiolitis obliterante secundaria a trasplante pulmonar³⁹⁻⁴¹.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), por su parte, es una afección frecuente con una significativa morbimortalidad, que se caracteriza por una limitación al flujo aéreo que, por lo general, es progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria pulmonar y a frecuentes infecciones bacterianas. Son escasos los trabajos —algunos sólo publicados en forma de resúmenes— que analizan la eficacia de los macrólidos en la EPOC, con resultados dispares^{42,43}.

Las guías actuales recomiendan el tratamiento con macrólidos en las infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores de pacientes con una exacerbación no

complicada, función pulmonar conservada y bajo número de infecciones por año, y sin comorbilidad importante. Sin embargo, se dispone cada vez de más datos que indican que las pautas antibióticas que contienen macrólidos se asocian a una mortalidad menor y a una estancia hospitalaria más breve, quizá debido a sus propiedades antiinflamatorias^{44,45}.

De todos los trabajos analizados se puede concluir que los macrólidos de 14 y 15 átomos poseen propiedades inmunomoduladoras y que “potencialmente” su uso podría estar justificado en un gran número de enfermedades en cuya patogenia desempeña un papel fundamental la inflamación. Un inconveniente real, consecuencia de su uso generalizado, sería el incremento de resistencias a patógenos habituales como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*, o incluso a las micobacterias ambientales. Además, podrían inducirse resistencias cruzadas con otros antibióticos. Parece claro, aunque se dispone de pocos estudios bien diseñados, el impacto clínico que ha supuesto la administración de macrólidos a pacientes con PBD. En otras enfermedades respiratorias, como bronquiectasias, bronquiolitis obliterante y asma, y bronquitis crónica, hay que ser cauto y esperar a que aparezcan estudios bien diseñados que evidencien el beneficio clínico. Los estudios de mayor rigor científico son los realizados en pacientes con FQ, aunque hay algunos interrogantes que de momento impiden generalizar su uso a todos los pacientes (edad de inicio, tipo de colonización bacteriana, gravedad); quizá el perfil de paciente sería aquél colonizado por *P. aeruginosa* con exacerbaciones frecuentes y un deterioro progresivo de la función pulmonar, en el que se haya descartado infección por micobacterias ambientales. Por otro lado, se ha visto que los efectos antiinflamatorios desaparecen aproximadamente al mes de interrumpir su uso, por lo que su administración debería ser continuada (en pauta diaria, 3 días a la semana, o quizá una vez a la semana, si se administra una dosis alta, de 1.500 mg). Así pues, también se necesitan más estudios que establezcan el patrón de eficacia, seguridad y tolerabilidad en cada entidad clínica para su uso a largo plazo. Actualmente se está investigando el desarrollo de una nueva familia de macrólidos que carecen de efecto antibiótico y funcionan como inmunomoduladores, llamados *immunolides*. Quizá ellos escriban el futuro⁴⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Haely DP. Macrolide immunomodulation of chronic respiratory diseases. *Curr Infect Dis Rep.* 2007;9:7-13.
- Jaffe A, Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung diseases. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31:464-73.
- Mensa J, Gracia-Vazquez E, Vila J. Macrólidos, cetólidos y estreptograminas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:200-8.
- McArdle J, Talwalkar J. Macrolides in cystic fibrosis. En: Whitaker L, editor. *Cystic fibrosis*. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 347-60.
- Tateda K, Comte R, Pechere JC, Köhler T, Yamaguchi K, Van Delden C. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:1930-3.
- Baumann U, Fischer J, Gudowius P, Lingner M, Herrmann S, Tümmler B, et al. Buccal adherence of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis and long-term therapy with azithromycin. *Infection.* 2001;29:7-11.
- 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.
- Imamura Y, Yanagihara K, Mizuta Y, Seki M, Ohno H, Higashiyama Y, et al. Azithromycin inhibits MUC5AC production induced by the *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-(3-oxododecanoyl) homoserine lactone in NCL-H292 cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3457-61.
- Tamaoki J, Takeyama K, Tagaya E, Cono K. Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1688-90.
- 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.
- Wagner T, Burns J. Anti-inflammatory properties of macrolides. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:75-6.
- Cigana C, Asale B, Melotti P. Azithromycin selectively reduces tumor necrosis factor alpha level in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:975-81.
- Culic O, Erakovic V, Cepelak I, Barisic K, Brajsa K, Ferencic Z, et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol.* 2002;450:277-89.
- Tsai W, Rodríguez M, Young K, Deng JC, Thannickal VJ, Tateda K, et al. Azithromycin blocks neutrophil recruitment in *Pseudomonas* endobronchial infection. *Am J Respir Care Med.* 2004;170:1331-9.
- 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.
- Johnston S. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1233-6.
- Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD002997.
- Shoji T, Yoshida S, Sakamoto H, Hasegawa H, Nakagawa H, Amayasu H. Anti-inflammatory effect of roxithromycin in patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy.* 1999;29: 950-6.
- Kamada AK, Hill M, Ikle D, Brenner A, Szeffler S. Efficacy and safety of low-dose troleandomycin therapy in children with severe steroid requiring asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91: 873-82.
- Nelson H, Camilos D, Corsello P, Levesque N, Buchmeier A, Bucher B. A double-blind study of troleandomycin and methylprednisolone in asthmatic subjects who require daily corticosteroids. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:398-404.
- Kraft M, Cassell G, Pak J, Martin R. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest.* 2002;121:1782-8.
- Black P, Jenkins C, Scicchitano R, Blasi F, Allegar L, Mills G, et al. Trial of roxithromycin in subject with asthma and serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164: 536-41.
- Kostadima E, Tsiodras S, Alexopoulos E, Kaditis A, Mavrou I, Georgatou N, et al. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Eur Respir J.* 2004;23:714-7.
- Amayasu H, Yacida S, Ebana S, Yamamoto Y, Nishikawa T, Shoji T, et al. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84:594-8.
- Schultz M. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:21-8.
- Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:1829-32.
- Kadota J, Mukae H, Ishii H, Nagata T, Kaida H, Tomono K, et al. Long-term efficacy and safety of clarithromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Respir Med.* 2003;97:844-50.
- Southern K, Barrer P, Solis A. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD002203.
- Equi A, Balfour-Lynn I, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet.* 2002;28:978-84.

30. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Mases P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax*. 2002;57:212-6.
31. Saiman L. The use of macrolide antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10:515-23.
32. Cipolli M, Cazzola G, Novelli A, Caseta M, Fallani S, Mazzei T. Azithromycin concentration in serum and bronchial secretions of patients with cystic fibrosis. *Clin Drug Invest*. 2001;21:353-60.
33. 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.
34. 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.
35. Tsang K, Ho P, Chan K, Ip M, Lam W, Ho C, et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1999;13:361-4.
36. Koh Y, Lee M, Sun Y, Sung K, Chae J. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 1997;10:994-9.
37. Davies G, Wilson R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax*. 2004;59:540-1.
38. Yates B, Murphy DM, Forrest IA, Ward C, Rutherford RM, Fisher AJ, et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:772-5.
39. Gerhardt S, McDyer J, Giris R, Conte J, Yang S, Orens J. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:121-5.
40. Verleden GM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Is it bronchiolitis obliterans syndrome or is it chronic rejection: a reappraisal? *Eur Respir J*. 2005;25:221-4.
41. Shitrit D, Bendayan D, Gidon S, Saute M, Bakal I, Kramer MR. Long-term azithromycin use for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1440-3.
42. Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. The effect of oral clarithromycin on health status and sputum bacteriology in stable COPD. *Respir Med*. 2005;99:208-15.
43. Gotfried M. Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma, and COPD. *Chest*. 2004;125:52S-61S.
44. Alfigeme I, Aspa J, Bello S, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2005;41:272-89.
45. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:527-72.
46. Panpanich R, Lerttrakarnnon P, Laopaiboon M. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD001954.
47. Amsted G. Anti-inflammatory effect of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrobiol Chemother*. 2005;55:10-21.
48. Fecik RA, Nguyen PL, Venkatraman L. Approaches to the synthesis of immunolides: selective immunomodulatory macrolides for cystic fibrosis. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2005;8:741-7.