

Editorial

Bronquiectasias y azitromicina

Bronchiectasis and Azithromycin

Francisco Casas-Maldonado

Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España



Las bronquiectasias (BQ) se definen como dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios y son el resultado final de diferentes enfermedades que tienen una fisiopatología común¹. La alteración de los mecanismos de defensa local o de la respuesta inmune facilita el fracaso de la eliminación de microorganismos potencialmente patógenos, y pone en marcha una cascada de procesos inflamatorios y citotóxicos que provocan un daño en el epitelio de la vía aérea, cerrando el círculo de obstrucción-inflamación-infección que conforma el eje patogénico de las BQ^{2,3}. Habitualmente se clasifican como BQ debidas a fibrosis quística (FQ) y BQ no relacionadas con FQ (no-FQ) que tienen diferentes etiologías y afectan a una población más heterogénea. En los últimos años estamos asistiendo a un creciente interés por las BQ debido al aumento en su prevalencia, por la mayor capacidad diagnóstica mediante tomografía computarizada de alta resolución, a la creciente identificación de enfermedades asociadas a BQ (asma, EPOC, enfermedades autoinmunes, etc.) y al desarrollo de nuevos tratamientos⁴.

Las BQ son una enfermedad crónica y progresiva cuyo pronóstico se relaciona con la enfermedad subyacente, la extensión de las lesiones, la repercusión en la función pulmonar y la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones. En pacientes con EPOC la presencia de BQ se relaciona con un mayor número y gravedad de las exacerbaciones y una mayor mortalidad⁵. Por ello, es muy importante evaluar la gravedad de las BQ, así como prevenir, diagnosticar y tratar precozmente las exacerbaciones⁶. Los microorganismos potencialmente patógenos habitualmente aislados en el esputo de sujetos con BQ incluyen *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (PsA)^{7,8}. No obstante, todos los microorganismos potencialmente patógenos no impactan de igual forma en el paciente con BQ. La colonización crónica por PsA, generalmente en los pacientes con obstrucción más grave, se asocia a un incremento de los costes sanitarios por ingresos hospitalarios y tratamiento antibiótico inhalado⁴, y se ha definido como un factor pronóstico de mortalidad⁹.

Los antibióticos macrólidos como la azitromicina exhiben actividad bacteriostática inhibiendo la síntesis de proteínas mediante la alteración de la subunidad ribosómica 50S y la interrupción subsiguiente de la síntesis proteica. La azitromicina se caracteriza por alcanzar elevadas concentraciones a nivel intracelular, particularmente en los fagocitos, y reduce el crecimiento de biofilm de bacterias como PsA al afectar las señales de detección de *quorum sensing*. También posee una potente actividad inmunomoduladora que, en una fase inicial, reduce la inflamación aguda y, en una fase tardía, facilita la resolución de la inflamación crónica promoviendo la reparación y curación a largo plazo¹⁰. Estas propiedades han impulsado la utilización de la azitromicina en el tratamiento de una variedad de enfermedades pulmonares crónicas incluyendo EPOC, bronquiolitis obliterante, panbronquiolitis difusa, asma, BQ no-FQ y FQ¹⁰. La azitromicina se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la infección bronquial crónica por PsA en pacientes con BQ-FQ, extendiéndose su uso posteriormente a BQ no-FQ. Diferentes estudios y revisiones sistemáticas sustentan la azitromicina como una nueva opción para la prevención de exacerbaciones en pacientes con BQ no-FQ y antecedentes de al menos una exacerbación en el último año^{11,12}. No obstante, en la práctica habitual suelen emplearse en pacientes con 3 o más exacerbaciones¹³, en aquellos con infección crónica por PsA y en aquellos con menos exacerbaciones pero con mala calidad de vida a pesar de un tratamiento óptimo. Aunque la pauta óptima (duración, dosis, periodicidad) aún no ha sido establecida, dosis de 250 ó 500 mg (< o \geq 40 kg de peso, respectivamente) 3 días por semana durante períodos de 3 a 6 meses, se ha demostrado que pueden ser de utilidad en pacientes con BQ no-FQ que presentan agudizaciones frecuentes. No se han realizado estudios que demuestren su eficacia y seguridad en períodos de más de 12 meses de duración. Por ello, una opción razonable puede ser instaurar un tratamiento con azitromicina durante 3 o 6 meses y ver el impacto sobre las exacerbaciones, entre otros. Si los resultados no son los adecuados el tratamiento debería suspenderse. Si los resultados son buenos y hay buena tolerancia podremos prolongar el tratamiento vigilando la aparición de efectos secundarios¹⁴.

Antes de iniciar la administración de azitromicina debe excluirse, en cualquier persona con sospecha clínica o radiológica, la infección por micobacterias no tuberculosas. Si se aíslan micobacterias no tuberculosas no deberemos indicar la azitromicina, ya que

Correo electrónico: franciscocasas@neumour.net

estaríamos realizando una monoterapia¹⁴. Se ha demostrado que el tratamiento prolongado con macrólidos aumenta las resistencias a *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, lo que debería ser evaluado en futuros estudios.

Las contraindicaciones para el tratamiento con azitromicina incluyen enfermedad hepática grave, insuficiencia renal grave y un intervalo QT prolongado, por lo que es aconsejable realizar un electrocardiograma. Dado que los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, diarrea), elevación de las transaminasas e hipoacusia se aconseja un control de la función hepática en las primeras semanas del tratamiento y a intervalos regulares de 6 meses y una audiometría anual¹⁴.

Aquellas estrategias dirigidas a mejorar el diagnóstico de las BQ y a prevenir sus exacerbaciones son de gran interés y deberán tener un gran impacto clínico. Los resultados de diferentes estudios son alentadores y el tratamiento con azitromicina se posicionaría claramente como una estrategia para prevenir y reducir el número y gravedad de las exacerbaciones en pacientes con BQ no-FQ. No obstante, una de las principales cuestiones es definir en qué tipo de pacientes con bronquiectasias están indicadas, y se necesitan más estudios para definir cuáles son las dosis y la posología más adecuadas, y su seguridad a largo plazo¹⁵. Otros macrólidos como la claritromicina o eritromicina también se han utilizado en BQ no-FQ, pero este tema queda fuera de esta revisión y exigiría espacio del cual no disponemos. Diferentes estudios hacen mención al desarrollo de nuevos macrólidos con mínima actividad antibacteriana, con perfil netamente inmunomodulador, y que podrían tener un efecto beneficioso sin inducir resistencia bacteriana. No obstante, en el futuro podremos ver su desarrollo y aplicación en la práctica clínica diaria¹⁶.

Bibliografía

- Vendrell M, de Gracia J, Olveira C, Martínez MA, Girón R, Máz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008;44:629–40.
- Cole PJ. Inflammation: A two edged-sword—the model of bronchiectasis. Eur J Respir Dis Suppl. 1986;147:6–15.
- Whitters D, Stockley R. Immunity and bacterial colonisation in bronchiectasis. Thorax. 2012;67:1006–13.
- De la Rosa Carrillo D, Prados Sánchez C, Quirós Fernández S. Epidemiología actual y costes de las bronquiectasias. Monogr Arch Bronconeumol. 2016;3:1–9.
- Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:823–31.
- Chang AB, Bilton D. Exacerbations • 4 non-CF bronchiectasis. Thorax. 2008;63:269–76.
- Angrill J, Agustí C, de Celis R, Filella X, Rano A, Elena M, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1628–32.
- Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C, Skov M, Aanaes K, Høiby N, et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. Clin Microbiol Infect. 2015;21:1093e1–7e.
- Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: A long-term study assessing the factors influencing survival. Eur Respir J. 2009;34:843–9.
- Cramer CL, Patterson A, Alchakaki A, Soubani AO. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: A concise review for the clinician. Postgrad Med. 2017;1:1–7.
- Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;380:660–7.
- Fan LC, Lu HW, Wei P, Ji XB, Liang S, Xu JF. Effects of longterm use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Infect Dis. 2015;15:160.
- Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, Van Haren EH, Koppers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non cystic fibrosis bronchiectasis: The BAT randomized controlled trial. JAMA. 2013;309:1251–9.
- Girón Moreno R, Gómez González C, Máz Carro L. Tratamiento de las bronquiectasias. Monogr Arch Bronconeumol. 2016;3:30–44.
- Haworth CS, Bilton D, Elborn JS. Long-term macrolide maintenance therapy in non-CF bronchiectasis: Evidence and questions. Respir Med. 2014;108:1397–408.
- Hodge S, Tran HB, Hamon R, Roscioli E, Hodge G, Jersmann H, et al. Nonantibiotic macrolides restore airway macrophage phagocytic function with potential anti-inflammatory effects in chronic lung diseases. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2017;312:L678–87.