



## Macrólidos. Efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Indicación en enfermedades respiratorias

José Antonio Sacre Hazouri\*

### RESUMEN

Se revisan las implicaciones básicas y clínicas inmunomoduladoras de los macrólidos en diferentes enfermedades respiratorias. Además de sus propiedades antimicrobianas, algunos poseen capacidades antiinflamatorias e inmunomoduladoras (miembros con 14 átomos de carbono en su anillo de macrolactona). Estos macrólidos se han prescrito con éxito a pacientes con panbronquiolitis difusa (enfermedad progresiva inflamatoria) y están indicados en el tratamiento de: asma, bronquitis crónica, sinusitis crónica, poliposis nasal, fibrosis quística y bronquiectasias. Se comentan algunos resultados de la investigación básica y clínica que respaldan que puedan prescribirse. Su eficacia a largo plazo y sus efectos secundarios sólo podrán determinarlos los resultados de estudios clínicos, al igual que su efecto en pacientes con enfermedades crónicas inflamatorias de la vía respiratoria.

**Palabras clave:** macrólidos, agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, panbronquiolitis difusa, moco, asma, bronquitis crónica, sinusitis crónica, pólipos nasales, otitis media con derrame, fibrosis quística, bronquiectasias.

### ABSTRACT

This article reviews the basics and the clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides in different respiratory diseases. In addition to their antiinfective properties, some macrolides possess immunomodulatory effects (14 member ring). These macrolides have been used successfully to treat diffuse panbronchiolitis, a progressive inflammatory disease and may be very useful in the treatment of asthma, chronic bronchitis, chronic sinusitis, nasal polyps, otitis media with effusion, cystic fibrosis and bronchiectasis. We present the basic and clinical work supporting its chronic use. We will need future double blind controlled trials to determine the long term efficacy of macrolides for the treatment of chronic inflammatory airway diseases, as well as development of resistance, how to improve side effects ratio and the duration of effects after cessation of treatment.

**Key words:** macrolides, antiinflammatory drugs, immunomodulator agents, diffuse panbronchiolitis, mucus, asthma, chronic bronchitis, chronic sinusitis, nasal polyps, otitis media with effusion, cystic fibrosis, bronchiectasis.

**E**n 1952 comenzó a comercializarse la eritromicina A como opción terapéutica para el tratamiento de pacientes con infecciones por cocos grampositivos. En 1990 aparecieron la claritromicina y la roxitromicina; en 1994 la azitromicina y en el año 2004 la telitromicina (perteneciente al grupo de los cetólidos).

En comparación con la eritromicina, los macrólidos de más reciente introducción tienen mayor espectro de actividad, dosis menos frecuentes y menores efectos colaterales gastrointestinales.

Los macrólidos son antibióticos con un anillo de macrolactona de 8 a 62 miembros. En términos generales, los macrólidos tienen anillos de 14, 15 ó 16 átomos de carbono<sup>1</sup> (figura 1).

El interés en los efectos inmunomoduladores de los antibióticos macrólidos comenzó en 1960, cuando se observó que la troleandomicina (antibiótico de 14 átomos de carbono) permitía espaciar y disminuir la dosis de corticoesteroides en pacientes con asma aguda.<sup>2</sup> Han pasado 20 años desde que en Japón se establecieron los efectos inmunomoduladores de los macrólidos en el tratamiento de la panbronquiolitis difusa,<sup>3</sup> hecho que los convirtió en fármacos de elección.<sup>4,5</sup> Debido a estos hallazgos, la eritromicina y la claritromicina son muy prescritas en Japón en el tratamiento de la sinusitis.<sup>6</sup>

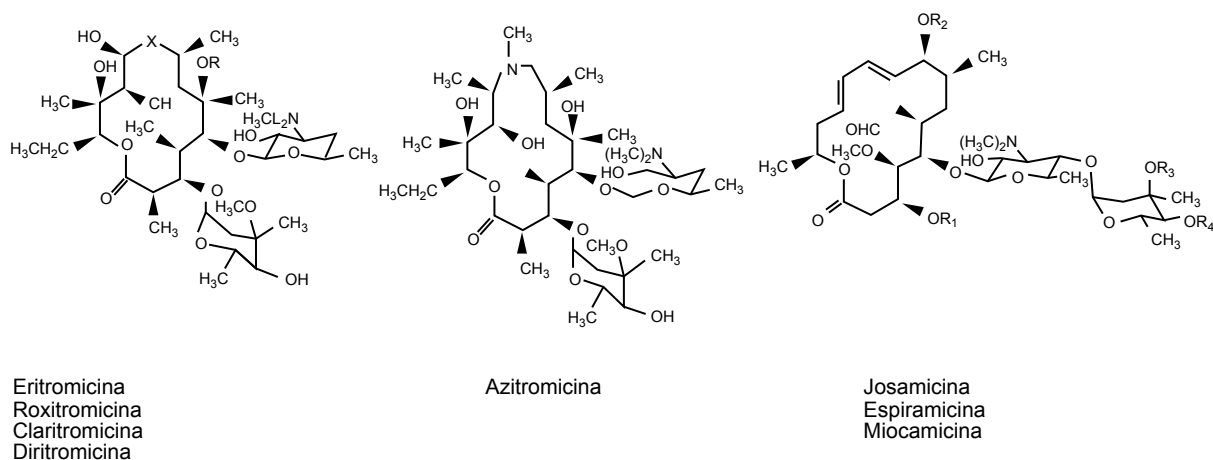
En 1980 comenzó a prescribirse la eritromicina para el tratamiento de la panbronquiolitis difusa, como agente inmunomodulador. En los últimos tres años, en Estados Unidos y Europa, la claritromicina

\* Profesor de posgrado en pediatría inmunológica, alergia y neumología.

Correspondencia: Dr. José Antonio Sacre Hazouri. Avenida 9 número 1808, esquina calle 20, colonia San José, Córdoba, Veracruz, CP 94560, México. E-mail: sacre\_1@hotmail.com  
Recibido: enero, 2006. Aceptado: marzo, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)





**Figura 1.** Estructura química de los macrólidos.

y la azitromicina se han indicado como inmunomoduladores en el tratamiento de la fibrosis quística y las bronquiectasias. En la actualidad están en marcha varios proyectos de investigación que evalúan el efecto de estos macrólidos en otras 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.<sup>7</sup> La información relacionada con los resultados del tratamiento con azitromicina en pacientes con

panbronquiolitis difusa se dio a conocer en Japón en el año 2000; sin embargo, la investigación en fibrosis quística sugiere que su eficacia es similar a la de la claritromicina. Estas propiedades se han investigado fuera de Asia del Este en los últimos 8 a 10 años.<sup>8</sup>

Los macrólidos con 14 átomos de carbono incluyen a: eritromicina, roxitromicina, claritromicina, diritromicina y troleandomicina. La eritromicina es un macrólido derivado del *Streptomyces erythreus*, que contiene un anillo de lactona unido a dos azúcares: desosamina y cladinosa. Como antibiótico, la eritromicina inhibe la síntesis proteica RNA-dependiente al unirse en forma reversible a la subunidad 50S ribosomal de un microorganismo susceptible. La eritromicina es el fármaco de elección en infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y en neumonía por *Chlamydia trachomatis*. La dosis oral recomendada para adultos es de 250 mg a 1 gramo cada 6 h. La claritromicina y la roxitromicina son muy prescritas en la práctica clínica diaria porque son estables en el jugo gástrico y se unen en menor proporción a receptores de motilina, lo que desencadena menores efectos gastrointestinales que la eritromicina. La dosis común de claritromicina va de 250 a 500 mg por vía oral dos veces al día durante 7 a 15 días.

La azitromicina es un macrólido con 15 átomos de carbono con farmacocinética que aporta concentraciones prolongadas en los tejidos que permiten

tratamientos cortos (3 a 5 días) en casi todos los procesos infecciosos.<sup>9</sup>

Los cetólidos son un nuevo grupo antimicrobiano, derivados semisintéticos de los macrólidos con 14 átomos de carbono. Su disponibilidad en el comercio es reciente; contienen modificaciones en su cadena lateral, con un grupo 3-ceto en lugar de la molécula de azúcar L-cladinoso; estas alteraciones le confieren mayor capacidad para superar la resistencia a los macrólidos (figura 2). La telitromicina es el primer agente cetólido antimicrobiano; la FDA la aprobó en el año 2004. Más del 30% se metaboliza en el hígado; 50% mediado por el citocromo P450 3 A 4 y 50% por el citocromo P 450 independiente. Los cetólidos poseen excelente actividad en contra de las bacterias grampositivas resistentes a eritromicina.<sup>10</sup> 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<sup>11</sup> (figura 3).

**ACCIONES NO BACTERICIDAS DE LOS MACRÓLIDOS**

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 (cuadro 1).

**EFFECTOS ANTINFLAMATORIOS (figura 4)**

**Liberación de citocinas y quimiocinas**

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 panbronquiolititis difusa.<sup>12,13,14</sup> 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.<sup>15</sup> Se sugiere que el mecanismo se efectúa en la trascripción nuclear, suprimiendo los sitios de unión para AP-1 y factor nuclear k-B.<sup>16-19</sup> Debido a

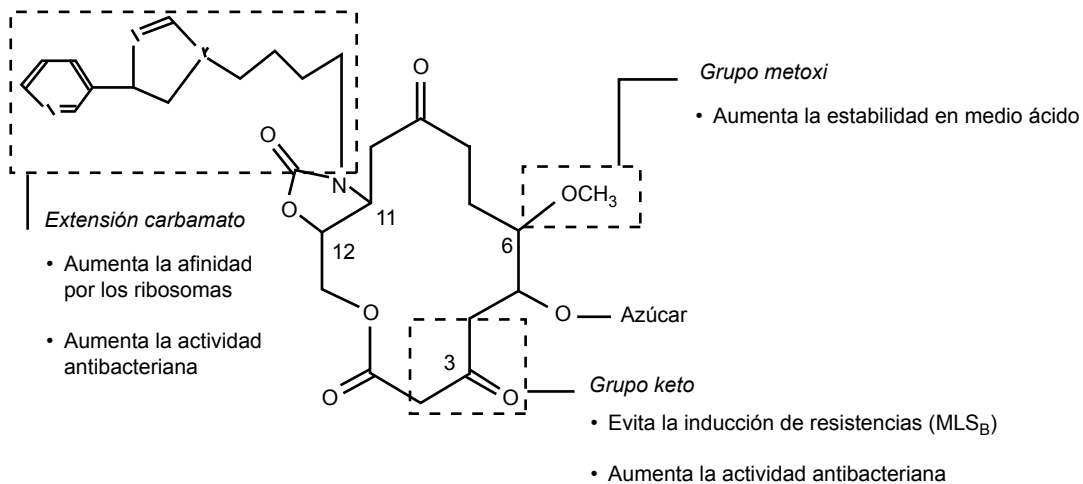
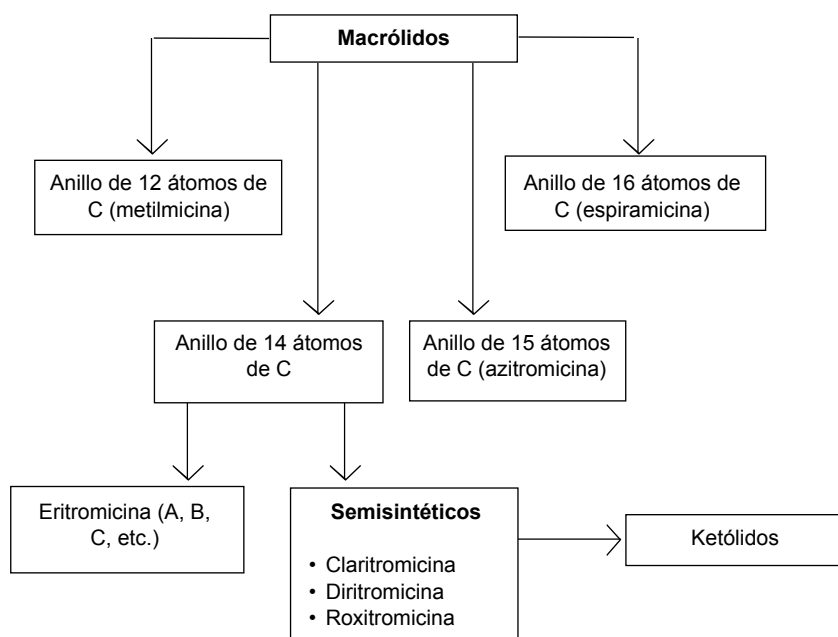


Figura 2. Grupo ketólidos-telitromicina.





**Figura 3.** 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.

Bryskier A. Macrólidos. Chemistry. Pharmacology and clinical uses. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993.

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.

**Cuadro 1.** Efectos antiinflamatorios de los macrólidos

Oxido nítrico	Incrementa la liberación del óxido nítrico influida por cNOS Supresión del óxido nítrico influida por iNOS
Moco de la vía respiratoria	Disminución del volumen e hipersecreción
Hiperreactividad de la vía respiratoria	Mayor aclaramiento y movimiento ciliar Disminución de la HRB a metacolina
Fosfolípidos bioactivos y daño epitelial	Disminución de la proteína endotelina-1
Adherencia bacteriana	Protección al epitelio ciliado de la vía respiratoria y de oxidantes reactivos
Desarrollo de biofilms	Disminución de adherencia bacteriana al epitelio ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )
Factores de virulencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Reducción de la formación de biofilms Reducción de virulencia de <i>P. aeruginosa</i>

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.<sup>20</sup> La eritromicina también suprimió el RNAm de la eotaxina.

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.<sup>21</sup>

Los macrólidos suprimen citocinas que incluyen:

- IL-1b y TNF alfa en monocitos.<sup>22</sup>
- IL-1b, IL-6, TNF alfa, y GM-CSF en células cebadas.<sup>23</sup>
- IL-8, ENA-78 (atractante de neutrófilos derivada de células epiteliales) y MIP-1 (proteína inhibitoria de macrófagos) en macrófagos y leucocitos.<sup>24</sup>

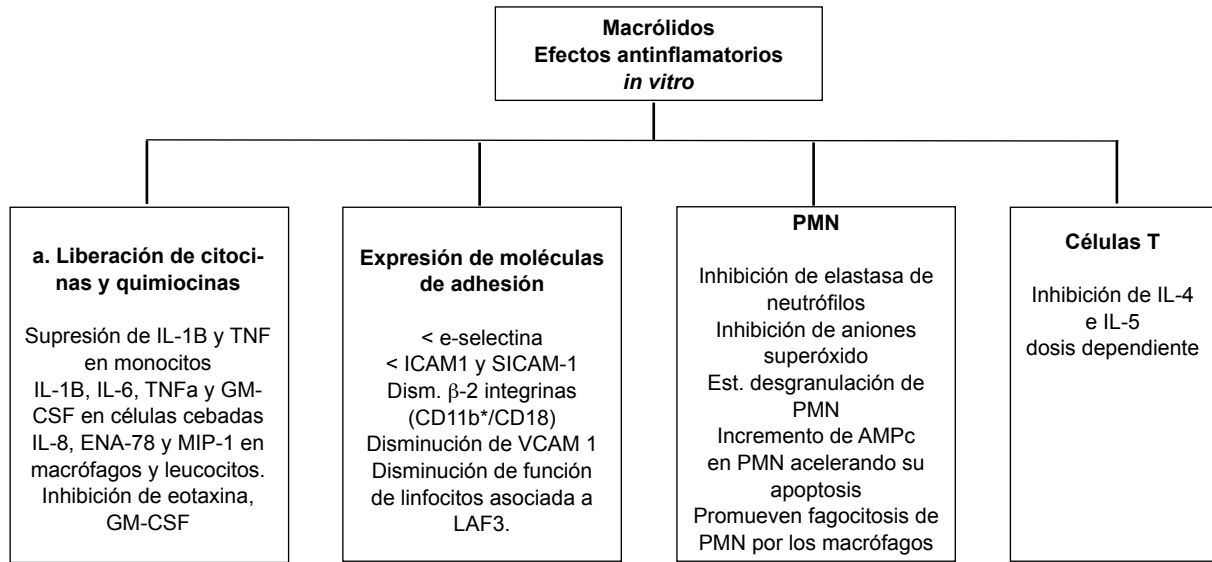


Figura 4.

**Expresión de moléculas de adhesión**

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<sup>25</sup> y disminuye la expresión de las beta-2 integrinas (CD 11b/CD 18) por los neutrófilos.<sup>26</sup> La roxitromicina inhibe la expresión de E-selectina e ICAM-1 en las células endoteliales.<sup>27</sup> La claritromicina disminuye la función de linfocitos estimulada asociada al antígeno 3 (LAF3) y molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) expresada en los fibroblastos sinoviales.<sup>28</sup> La disminución de la expresión de estas moléculas de adhesión puede contribuir a atenuar el reclutamiento de células inflamatorias en el órgano blanco.

**Neutrófilos (polimorfonucleares)**

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.<sup>29</sup> 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.<sup>30</sup> La eritromicina inhibe la producción de aniones súper óxido en los neutrófilos estimulados con N-formil-metionil-leucil-fenilalanina.<sup>2,31</sup> 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.<sup>32</sup>



La eritromicina incrementa el AMPc en los polimorfonucleares acelerando su apoptosis.<sup>33</sup> Los macrólidos también promueven la fagocitosis de los polimorfonucleares por los macrófagos alveolares dependientes del receptor de fosfatidilcerina.<sup>34</sup> 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.

### EFFECTOS EN ÓXIDO NÍTRICO

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.<sup>35</sup> 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.<sup>36</sup> Sin embargo, las células inflamatorias pueden producir óxido nítrico, mismo que puede favorecer mayor inflamación y daño al epitelio.<sup>37</sup> 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.<sup>38</sup> La producción *in vitro* de óxido nítrico mediada por iNOS la suprimen los macrólidos (eritromicina, claritromicina, roxitromicina y azitromicina).<sup>39,40,41</sup>

### EFFECTO EN EL MOCO DE LA VÍA AÉREA

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.<sup>42</sup>

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  $51 \pm 6$  a  $24 \pm 3$  g/d), e incrementó el porcentaje de la composición sólida de  $2.44 \pm 0.29$  a  $3.01 \pm 0.20\%$  y la capacidad elástica de  $66 \pm 7$  a  $87 \pm 8$  dynas/cm<sup>2</sup> 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 de MUC5AC en células NCI-H292 y en células epiteliales nasales humanas.<sup>6,43</sup>

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 redujo la hipersecreción crónica de moco, presumiblemente inhibiendo la secreción de cloruros y la consecuente secreción de agua a través de la vía aérea.<sup>44</sup>

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.<sup>45</sup>

### EFFECTOS 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.<sup>46,47</sup> 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.<sup>48</sup> La eritromicina y la claritromicina suprimen la secreción de la proteína endotelina-1 y el RNAm de las células epiteliales bronquiales, atenuando la respuesta broncoconstrictora.<sup>49</sup>

### FOSFOLÍPIDOS BIOACTIVOS Y DAÑO EPITELIAL

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.<sup>50</sup>

Los cetólidos atenúan las formas directas e indirectas de daño epitelial inducido por fosfolípidos.<sup>51</sup>

## MODULACIÓN DE LA VIRULENCIA BACTERIANA

### Adherencia bacteriana

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.<sup>52</sup> *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.<sup>53</sup> La eritromicina logra reducir, *in vitro*, la adherencia de *P. aeruginosa* a la colágena tipo 4 de la membrana basal.<sup>54</sup>

### Efectos en la formación de biopelículas

Las bacterias gramnegativas, como *Pseudomonas*, forman biopelículas a través de varios estadios secuenciales. Después que la bacteria se adhiere a la superficie (epitelio) pierde sus pili y flagelos, se transforman de movilidad flagelar a movilidad a través de contracciones espasmódicas, lo que produce exopolisacáridos o alginatos a través de deshidrogenasa de guanósina-difosfo-d-manosa. Las bacterias que se localizan en el interior de una biopelícula tienen un metabolismo disminuido y están relativamente protegidas del efecto de los antibióticos; por lo tanto, los antibióticos a concentraciones normalmente eficaces no lo son *vs* una biopelícula.

La mayor parte de los organismos gramnegativos suelen considerarse 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.<sup>55</sup> Los macrólidos pueden reducir la formación de biopelículas inhibiendo el ciclo de producción de la deshidrogenasa de guanósina-difosfo-d-manosa,<sup>56</sup> o previniendo la movilidad a través de la contracción espasmódica dependiente de fimbrias.<sup>57</sup>

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 de *Pseudomonas aeruginosa* se reducen por el tratamiento con macrólidos.<sup>58,59</sup>

### Efecto en los factores de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*

La infección por *Pseudomonas aeruginosa* se inicia por la adherencia a las células del huésped vía diversas adhesinas, incluidas las lectinas. Posteriormente, *Pseudomonas aeruginosa* secreta toxinas y enzimas que causan daño. Las señales de autoinducción (N-acyl-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.<sup>60</sup> Los macrólidos suprimen la síntesis de una proteína mayor de estrés Gro-EL 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 de *Pseudomonas aeruginosa* y la muerte bacteriana.<sup>61</sup>

## ENFERMEDADES CRÓNICAS DE LA VÍA RESPIRATORIA. TRATAMIENTO CON MACRÓLIDOS

### Panbronquiolitis difusa

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 (obstrutivo 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 infección con *Pseudomonas aeruginosa* se vincula con mayor y más rápida evolución de la enfermedad.<sup>62</sup>

La administración de eritromicina, claritromicina o azitromicina durante un periodo prolongado ha generado mejoría clínica significativa en los pacientes con panbronquiolitis difusa, incluso en los infectados con *Pseudomonas aeruginosa* mucóide resistente a los antibióticos macrólidos.<sup>63</sup> 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%.<sup>3,64</sup> Kadota y su grupo<sup>65</sup> realizaron un estudio prospectivo, abierto, con claritromicina oral (200 mg al día) durante cuatro años. Los pacientes tuvieron mejoría significativa en el FEV<sub>1</sub>, de  $1.74 \pm 0.12$  a  $2.31 \pm .22$  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.

El 10% de los pacientes con panbronquiolitis difusa no reaccionan favorablemente a los macrólidos.<sup>66</sup> 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.<sup>67</sup> En la enfermedad avanzada, con bronquiectasias extensas o insuficiencia respiratoria, el tratamiento deberá continuarse por más de dos años, si existe respuesta a éste.

#### Notas

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.

#### 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).<sup>68,69,70</sup> 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.<sup>71</sup> Las infecciones de la vía aérea son muy frecuentes en los niños y casi siempre son causadas por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*.

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.<sup>72</sup> Estas infecciones y la respuesta inflamatoria neutrofílica intensa propicia la destrucción de la vía aérea,



bronquiectasias y enfermedad obstructiva de la vía respiratoria. La fibrosis quística tiene gran semejanza con la panbronquiolitis difusa.

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<sup>73</sup> 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 ( $p = 0.035$ ).

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).<sup>8</sup>

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,<sup>74</sup> 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% CI).

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.

### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

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.<sup>75</sup> El aislamiento de *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* o *Streptococcus pneumoniae* se asocia con aumento en el riesgo de exacerbación pulmonar.<sup>76</sup> Los macrólidos se recomiendan en pacientes con exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>77</sup> 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 ( $1.24 \pm 0.07$  vs  $4.54 \pm 0.02$ ,  $p = 0.0002$ ). 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 ( $p = 0.0007$ ).<sup>78</sup> 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.<sup>79</sup>

### Asma

A partir del decenio de 1970 comenzaron a prescribirse los macrólidos como agentes espaciadores de corticoesteroides en pacientes con asma severa dependiente de corticoides. Desde el punto de vista clínico la claritromicina disminuye la hiperreactividad de la vía aérea provocada por la metacolina y disminuye la cantidad de eosinófilos en el esputo de pacientes con asma.<sup>80</sup>



Los pacientes con asma tienen incremento de citocinas derivadas de los linfocitos TH 2 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.<sup>21,81</sup> 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.<sup>82</sup>

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.<sup>83</sup> Está reportado que los títulos altos de IgG e IgA *vs C. pneumoniae* tienen relación con la gravedad del asma.<sup>84</sup> 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 FEV 1, de  $2.50 \pm 0.16$  a  $2.69 \pm 0.19$  L, después de haber sido tratados con claritromicina a la dosis de 500 mg dos veces al día durante seis semanas.<sup>85</sup>

### Sinusitis crónica

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; se acompaña de: dolor sinusal, cefalea, congestión nasal, rinorrea mucopurulenta anterior o posterior, alteración en la calidad de vida y fatiga, que persisten por lo menos durante 12 semanas. El diagnóstico se confirma con la información de la tomografía axial computada. 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. La infección causa quimiotaxis e infiltración por los neutrófilos, células mononucleares y células T hacia los senos paranasales, se libera una cantidad excesiva de proteasas por los neutrófilos que dañan la mucosa y facilitan la hipersecreción de moco. Estas células inmunitarias y el epitelio producen las citocinas proinflamatorias IL-8, TGF $\beta$ , y TNF  $\alpha$ .<sup>38</sup> Los productos bacterianos, como los lipopolisacáridos, las elastasas producidas por células inflamatorias y otros mediadores inflamatorios, como las aminas vasoactivas, complejos inmunitarios y metabolitos del ácido araquidónico, leucotrienos, causan inflamación de la mucosa sinusal y entorpecen la ventilación sinusal. La inflamación sinusal causa inflamación de la mucosa contigua nasal obstruyendo el ostium sinusal. La pobre ventilación de los senos paranasales reduce la actividad ciliar, aumenta el crecimiento bacteriano y la proliferación de capilares pequeños<sup>86</sup> y causa fuga vascular de componentes sanguíneos. Se activan las plaquetas y los fibroblastos y la hiperplasia de las glándulas mucosas. La hiperplasia glandular inducida por factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento de queratinocitos<sup>87</sup> causan hipersecreción de moco,<sup>88</sup> la activación de los fibroblastos provoca engrosamiento de la mucosa sinusal. La hipersecreción de moco viscoelástico anormal causa disfunción mucociliar<sup>89</sup> que acelera la acumulación de secreciones sinusales y produce inflamación crónica.

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 estu-

vieron 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.<sup>90</sup> Se observaron condiciones de mejoría semejantes en pacientes con infección por *H. influenzae* resistente a macrólidos tratados con roxitromicina.<sup>91</sup>

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.<sup>92</sup> En otro estudio se trató con claritromicina a 18 individuos con sinusitis crónica durante cuatro semanas;<sup>93</sup> 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.

Una revisión retrospectiva evaluó los efectos a largo plazo del tratamiento con eritromicina a baja dosis, posterior a la cirugía sinusal endoscópica en individuos con pansinusitis crónica y poliposis nasal.<sup>94</sup> Al examinar los senos etmoidales, el ostium del seno frontal y seno maxilar se encontró menor inflamación y edema, y los síntomas postcirugía mejoraron significativamente en el grupo con eritromicina vs el grupo no tratado. En un estudio prospectivo, 12 de 17 individuos con sinusitis crónica persistente, a pesar de la cirugía sinusal y que fueron tratados con eritromicina o claritromicina durante un año, demostraron mejoría en la función mucociliar ( $p < 0.05$ ), menor congestión-obstrucción nasal, secreciones menos espesas y menor rinorrea ( $p < 0.01$  con valoraciones clínicas por escala visual).<sup>95</sup>

### Pólipos nasales

Muchos pacientes con sinusitis crónica tienen pólipos nasales que incrementan la obstrucción nasal. Aunque los pólipos nasales tienen una causa incierta, existe relación entre inflamación y poliposis nasal. En los pólipos nasales coexisten mediadores inflamatorios, como: IL-1b, IL-5, IL-6, IL-8 y RANTES.<sup>96,97</sup>

Existen dos estudios que demuestran la eficacia del tratamiento con macrólidos en la disminución del tamaño de los pólipos nasales en pacientes con sinusitis crónica. En el primer estudio de 20 pacientes con rinosinusitis crónica, el tratamiento con claritromicina a la dosis de 400 mg/día durante 8 a 12 semanas disminuyó en forma significativa el tamaño de los pólipos.<sup>98</sup> La disminución en el tamaño de los pólipos se correlacionó significativamente con la reducción de la concentración de IL-8 en el lavado nasal. Los pacientes que no tuvieron disminución de IL-8 no reaccionaron favorablemente.

En un estudio abierto realizado en Japón se administró roxitromicina a la dosis de 150 mg/día durante ocho semanas a 20 pacientes con poliposis nasal y sinusitis crónica; la mitad de los pacientes tuvieron disminución en el tamaño de sus pólipos después del tratamiento.<sup>99</sup>

El tratamiento con macrólidos disminuyó el tamaño de los pólipos, a pesar de la alergia o infiltrado eosinofílico intenso. Estos resultados sugieren que la IL-8, un importante mediador de la acumulación de los neutrófilos en la vía respiratoria, puede estar relacionada con la disminución del tamaño de los pólipos nasales al suprimirse la producción de citocinas en las células inflamatorias en el epitelio sinusal.<sup>99</sup>

Un estudio *in vitro* demostró que los macrólidos reducen la proliferación de fibroblastos de los pólipos nasales.<sup>100</sup>

### Otitis media con derrame

La otitis media con derrame se vincula, con frecuencia, con la sinusitis crónica, misma que tiene como característica sobresaliente la inflamación crónica con hipersecreción de moco por las células caliciformes.<sup>38</sup> Se ha observado mejoría y alivio de la otitis media con derrame con el tratamiento prolongado



con eritromicina. En un modelo animal (ratones) con otitis media, el pretratamiento con eritromicina inhibió la adhesión de neutrófilos a las células endoteliales WK-5 y la acumulación de neutrófilos.<sup>101</sup> En animales de experimentación con otitis media con derrame inducida por histamina, el tratamiento con eritromicina también mostró disminución en la acumulación de neutrófilos de  $0.11 \pm 0.04$  a  $0.04 \pm 0.03$  ( $p < 0.001$ ).<sup>102</sup>

En otro estudio clínico realizado en Japón 16 individuos con síndrome sinubronquial y otitis media con derrame recibieron eritromicina a la dosis de 600 mg/d durante más de cuatro meses; 13 de los 16 pacientes se aliviaron de la otitis media con derrame y la mayoría mostró disminución significativa de los síntomas.<sup>103</sup>

## CONCLUSIONES

El tratamiento con macrólidos a dosis baja y tiempo prolongado es la opción terapéutica de elección para pacientes con panbronquiolitis difusa y en la actualidad se recomienda para el tratamiento de las afecciones pulmonares de pacientes con fibrosis quística. Los datos presentados sugieren su utilidad en pacientes con sinusitis crónica con o sin poliposis nasal y en pacientes con asma severa, dependiente de corticoesteroides. Se han reportado muchos y variados efectos sobre la cascada inflamatoria, aunque los mecanismos subyacentes aún están por determinarse. La investigación también deberá enfocarse y valorar qué grupo de pacientes podrán favorecerse con el tratamiento con macrólidos por largo tiempo. La investigación relacionada con las indicaciones y efectos de los macrólidos inmunomoduladores, sin propiedades antimicrobianas que pudieran favorecer su eficacia, es una tarea que continúa sin cuestionar la resistencia bacteriana que sin duda puede propiciarse con su uso prolongado.

### Agradecimiento

Expreso mi agradecimiento al Dr. Jesús Pérez Martín por su valiosa colaboración en la revisión de este trabajo y a nuestro grupo técnico y asistencial del Instituto Privado de Alergia, Inmunología y Vías Respiratorias por su invaluable apoyo y comprensión.

## REFERENCIAS

1. Shiomi S, Omura S. Discovery of new macrolides. In: Omura S, editor. *Macrolide antibiotics; chemistry, biology, and practice*. 2<sup>nd</sup> ed. San Diego: Academic Press, 2002;pp:1-56.
2. Spector S, Katz F, Farr R. Troleandomycin: effectiveness in steroid-dependent asthma and bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 1974;54:367-79.
3. Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, et al. [Clinical effects of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1987;25:632-42.
4. Tamaoki J, Takeyama K, Tagaya E, et al. Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1688-90.
5. Labro MT, Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics. *J Chemother* 2001;13:3-8.
6. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, et al. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002;360:978-84.
7. Alvarez-Elcoro S, Yao JD. Antimicrobial macrolides in clinical practice. In: Omura S, editor. *Macrolide antibiotics: chemistry, biology, and practice*. 2<sup>nd</sup> ed. San Diego: Academic Press, 2002;pp:363-402.
8. Reinert RR. Clinical efficacy of ketolides in the treatment of respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:918-27.
9. Sanazuka T, Omura S, Iwasaki S, et al. Chemical modification of macrolides. In: Omura S, editor. *Macrolide antibiotics: chemistry, biology, and practice*. 2<sup>nd</sup> ed. San Diego: Academic Press, 2002;pp:99-180.
10. Sakito O, Kadota J, Kohno S, et al. Interleukin 1 beta, tumor necrosis factor alpha, and interleukin 8 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse panbronchiolitis: a potential mechanism of macrolide therapy. *Respiration* 1996; 63:42-48.
11. Ashitani J, Mukae H, Nakazato M, et al. Elevated concentrations of defensins in bronchoalveolar lavage fluid in diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J* 1998;11:104-11.
12. Mukae H, Kadota J, Ashitani J, et al. Elevated levels of soluble adhesion molecules in serum of patients with diffuse panbronchiolitis. *Chest* 1997;112:1615-21.
13. Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, et al. Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:266-71.
14. Desaki M, Takizawa H, Ohtoshi T, et al. Erythromycin suppresses nuclear factor-kappaB and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;267:124-8.
15. Aoki Y, Kao PN. Erythromycin inhibits transcriptional activation of NF-kappaB, but not NFAT, through calcineurin-independent signaling in T cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2678-84.
16. Abe S, Nakamura H, Inoue S, et al. Interleukin-8 gene repression by clarithromycin is mediated by the activator



- protein-1 binding site in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:51-60.
17. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, et al. 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.
  18. Sato E, Nelson DK, Koyama S, et al. Erythromycin modulates eosinophil chemotactic cytokine production by human lung fibroblasts *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:401-6.
  19. Asano K, Kamakazu K, Hisamitsu T, et al. Modulation of Th2 type cytokine production from human peripheral blood leukocytes by a macrolide antibiotic, roxithromycin, *in vitro*. *Int Immunopharmacol* 2001;1:1913-21.
  20. Suzaki H, Asano K, Ohki S, et al. Suppressive activity of a macrolide antibiotic, roxithromycin, on pro-inflammatory cytokine production *in vitro* and *in vivo*. *Mediators Inflamm* 1999;8:199-204.
  21. Shimane T, Asano K, Suzuki M, et al. Influence of a macrolide antibiotic, roxithromycin, on mast cell growth and activation *in vitro*. *Mediators Inflamm* 2001;10:323-32.
  22. Schultz MJ, Speelman P, Hack CE, et al. Intravenous infusion of erythromycin inhibits CXC chemokine production, but augments neutrophil degranulation in whole blood stimulated with *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:235-40.
  23. Khair OA, Devalia JL, Abdelaziz MM, et al. Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and scleritromicina-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 1995;8:1451-7.
  24. Lin HC, Wang CH, Liu CY, et al. Erythromycin inhibits beta2-integrins (CD11b/CD18) expression, interleukin-8 release and intracellular oxidative metabolism in neutrophils. *Respir Med* 2000;94:654-60.
  25. Akamatsu H, Yamawaki M, Horio T. Effects of roxithromycin on adhesion molecules expressed on endothelial cells of the dermal microvasculature. *J Int Med Res* 2001; 29:523-7.
  26. Matsuoka N, Eguchi K, Kawakami A, et al. Inhibitory effect of clarithromycin on costimulatory molecule expression and cytokine production by synovial fibroblast-like cells. *Clin Exp Immunol* 1996;104:501-8.
  27. Lin F, Nguyen CM, Wang SJ, et al. Effective neutrophil chemotaxis is strongly influenced by mean IL-8 concentration. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;319:576-81.
  28. Gorrini M, Lupi A, Viglio S, et al. Inhibition of human neutrophil elastase by erythromycin and flurythromycin, two macrolide antibiotics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:492-9.
  29. Mitsuyama T, Tanaka T, Hidaka K, et al. Inhibition by erythromycin of superoxide anion production by human polymorphonuclear leukocytes through the action of cyclic AMP-dependent protein kinase. *Respiration* 1995;62:269-73.
  30. Culic O, Erakovic V, Cepelak I, et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol* 2002;450:277-89.
  31. Aoshiba K, Nagai A, Konno K. Erythromycin shortens neutrophil survival by accelerating apoptosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:872-7.
  32. Yamaryo T, Oishi K, Yoshimine H, et al. Fourteen-member macrolides promote the phosphatidylserine receptor-dependent phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:48-53.
  33. Meurs H, Maarsingh H, Zaagsma J. Arginase and asthma: novel insights into nitric oxide homeostasis and airway hyperresponsiveness. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:450-5.
  34. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, et al. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:538-51.
  35. Maziak W, Loukides S, Culpitt S, et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:998-1002.
  36. Majima Y. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides on sinusitis. *Am J Med* 2004;117(Suppl):20-25.
  37. Tamaoki J, Kondo M, Kohri K, et al. Macrolide antibiotics protect against immune complex-induced lung injury in rats: role of nitric oxide from alveolar macrophages. *J Immunol* 1999;163:2909-15.
  38. Kohri K, Tamaoki J, Kondo M, et al. Macrolide antibiotics inhibit nitric oxide generation by rat pulmonary alveolar macrophages. *Eur Respir J* 2000;15:62-67.
  39. Terao H, Asano K, Kanai K, et al. Suppressive activity of macrolide antibiotics on nitric oxide production by lipopolysaccharide stimulation in mice. *Mediators Inflamm* 2003;12:195-202.
  40. Goswami SK, Kivity S, Marom Z. Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airways *in vitro*. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:72-78.
  41. Shimizu T, Shimizu S, Hattori R, et al. *In vivo* and *in vitro* effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:581-7.
  42. Tagaya E, Tamaoki J, Kondo M, et al. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest* 2002;122:213-8.
  43. Lino Y. Clinical efficacy of macrolide therapy for otitis media with effusion in children. *Otorrhinolaryngology Tokio* 1999;42:585-90.
  44. Miyatake H, Taki F, Taniguchi H, et al. Erythromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 1991;99:670-3.
  45. Kamoi H, Kurihara N, Fujiwara H, et al. The macrolide antibacterial roxithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and superoxide anion production by polymorphonuclear leukocytes in patients with asthma. *J Asthma* 1995;32:191-7.
  46. Tamaoki J, Tagaya E, Sakai A, et al. Effects of macrolide antibiotics on neurally mediated contraction of human isolated bronchus. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:853-9.
  47. Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, et al. Erythromycin and clarithromycin attenuate cytokine-induced endothelin-1 expression in human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 1998;12:57-63.
  48. Feldman C, Anderson R, Theron AJ, et al. Roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin attenuate the injurious effects of bioactive phospholipids on human respiratory epithelium *in vitro*. *Inflammation* 1997;21:655-65.





49. Feldman C, Anderson R, Theron A, et al. The effects of ketolides on bioactive phospholipid-induced injury to human respiratory epithelium *in vitro*. *Eur Respir J* 1999;13:1022-8.
50. Yamasaki T. [Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to mouse tracheal epithelium: the effect of antimicrobial agents]. *Kansenshogaku Zasshi* 1990;64:575-83.
51. Baumann U, Fischer JJ, Gudowius P, et al. Buccal adherence of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis under long-term therapy with azithromycin. *Infection* 2001;29:7-11.
52. Tsang KW, Ng P, Ho PL, et al. Effects of erythromycin on *Pseudomonas aeruginosa* adherence to collagen and morphology *in vitro*. *Eur Respir J* 2003;21:401-6.
53. Yanagihara K, Tomono K, Imamura Y, et al. Effect of clarithromycin on chronic respiratory infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* with biofilm formation in an experimental murine model. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:867-70.
54. Mitsuya Y, Kawai S, Kobayashi H. Influence of macrolides on guanosine diphospho-D-mannose dehydrogenase activity in *Pseudomonas* biofilm. *J Infect Chemother* 2000;6:45-50.
55. Wozniak DJ, Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2004;125:62S-69S.
56. Kawamura-Sato K, Iinuma Y, Hasegawa T, et al. Effect of subinhibitory concentrations of macrolides on expression of flagellin in *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2869-72.
57. Kawamura-Sato K, Iinuma Y, Hasegawa T, et al. Postantibiotic suppression effect of macrolides on the expression of flagellin in *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis*. *J Infect Chemother* 2001;7:51-54.
58. Sofer D, Gilboa-Garber N, Belz A, et al. "Subinhibitory" erythromycin represses production of *Pseudomonas aeruginosa* lectins, autoinducer and virulence factors. *Chemotherapy* 1999;45:335-41.
59. 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* 2000;6:1-7.
60. Nakata K, Nakatani T, Nakamori Y. [Intractable respiratory infections]. *Nippon Rinsho* 1994;52:446-50.
61. Nagino K, Kobayashi H. Influence of macrolides on mucoid alginate biosynthetic enzyme from *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:432-9.
62. Nagino K, Kobayashi H. Influence of macrolides on mucoid alginate biosynthetic enzyme from *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:432-9.
63. Kadota J, Mukae H, Ishii H, et al. Long-term efficacy and safety of clarithromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Respir Med* 2003;97:844-50.
64. Keicho N, Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis: role of macrolides in therapy. *Am J Respir Med* 2002;1:119-31.
65. Nakata K, Taguchi Y, Kudoh S. Therapeutic guidelines for panbronchiolitis difusa (in Japanese): Annual Report on the study of diffuse lung disease in 1999. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare of Japan, 2000;p:111.
66. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066-73.
67. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245:1073-80.
68. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245:1059-65.
69. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, et al. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr* 1998;132:255-9.
70. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:918-51.
71. Wolter J, Seeney S, Bell S, et al. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002;57:212-6.
72. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749-56.
73. 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.
74. Sethi S, Evans N, Grant BJ, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465-71.
75. Murphy TF, Sethi S. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bacteria and guide to antibacterial selection in the older patient. *Drugs Aging* 2002;19:761-75.
76. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest* 2001;120:730-3.
77. Nakamura H, Fujishima S, Inoue T, et al. Clinical and immunoregulatory effects of roxithromycin therapy for chronic respiratory tract infection. *Eur Respir J* 1999;13:1371-9.
78. Amayasu H, Yoshida S, Ebana S, et al. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:594-8.
79. Xiao W, Yu H, Zheng C. [The imbalance of Th1/Th2 cytokine expression in peripheral blood mononuclear cell from asthmatic patients and the effect of erythromycin on these cytokines]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2000;23:347-50.
80. Ogawa N, Sugawara Y, Fujiwara Y, et al. Roxithromycin promotes lymphocyte apoptosis in *Dermatophagoides*-sensitive asthma patients. *Eur J Pharmacol* 2003;474:273-81.
81. Lemanske RF Jr. Is asthma an infectious disease? Thomas A. Neff lecture. *Chest* 2003;123:385S-90S.
82. Black PN, Scicchitano R, Jenkins CR, et al. Serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* is related to the severity of asthma. *Eur Respir J* 2000;15:254-9.
83. Kraft M, Cassell GH, Pak J, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002;121:1782-8.
84. Yamakawa M, Liu LX, Date T, et al. Hypoxia-induced factor-1 mediates activation of cultured vascular endothelial cells by

- inducing multiple angiogenic factors. *Circ Res* 2003;93:664-73.
85. Kimura T, Majima Y, Guo Y, Toshida T. The effect of growth factors on the proliferation and differentiation of human nasal gland cells. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:578-82.
86. Tos M, Morgensen C. Mucus production in chronic maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1984; 97:151-9.
87. Majima Y, Sakakura Y, Hattori M, Hirata K. Rheological properties of nasal mucus from patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1993;7:217-21.
88. Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1996;525(Suppl):73-78.
89. Kimura N, Nishioka K, Nishizaki K, et al. Clinical effect of low-dose, long-term roxithromycin chemotherapy in patients with chronic sinusitis. *Acta Med Okayama* 1997;51:33-37.
90. Rubin BK, Druce H, Ramirez OE, et al. Effect of clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and in patients with purulent rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:2018-23.
91. Rhee CS, Majima Y, Arima S, et al. Effects of clarithromycin on rheological properties of nasal mucus in patients with chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:484-87.
92. Moriyama H, Yanagi K, Ohtori N, et al. Evaluation of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis: post-operative erythromycin therapy. *Rhinology* 1995;33:166-70.
93. Cervin A, Kalm O, Sandkull P, et al. 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.
94. Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, et al. The role of cytokines in infection sinusitis and nasal poliposis. *Allergy* 1998;53:2-13.
95. Allen JS, Eisma R, Leonard G, Lafreniere D, Kreutzer D. Interleukin-8 expression in human nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;18:239-46.
96. Yamada T, Fujieda S, Mori S, et al. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol* 2000;14:143-8.
97. Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, et al. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 1996;23:48-56.
98. Nonaka M, Pawankar R, Tomiyama M, Yagi T. A macrolide antibiotic, roxithromycin, inhibits the growth of nasal polypfibroblasts. *Am J Rhinol* 1996;23:48-56.
99. Enomoto F, Kin R, Kataoka T, et al. Modulation of neutrophil adhesion to vascular endothelial cells in rat experimental otitis media treated with a macrolide. *Auris Nasus Larynx* 2003;30:247-51.
100. Aktan B, Gundogdu C, Ucuncu H, et al. Anti-inflammatory effect of erythromycin on histamine-induced otitis media with effusion in guinea pigs. *J Laryngol Otol* 2004;118:97-101.
101. Iino Y, Sugita K, Toriyama M, et al. Erythromycin therapy for otitis media with effusion in sinobronchial syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:648-51.
102. Schultz MJ. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:21-28.
103. Labro MT. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl B):37-46.

## XVIII Congreso Mundial de Asma Interasma

Guadalajara, Jalisco, México  
Hotel sede: Hotel Hilton Guadalajara, Méx.

Del 14 al 17 de octubre del 2006

### *Informes:*

Especialistas en Eventos, SA de CV  
Tel.: (5255) 5660-1260, fax: (5255) 5660-1326  
cpirod@es-events.com.mx  
info@worldcongressofasthma2006.com  
www.worldcongressofasthma2006.com

