

Considerando el interés despertado por las Controversias en los congresos de la especialidad, se solicitó a los participantes en 2006 que enviaran una síntesis de sus posiciones para su publicación. Se recibió respuesta de los contendores en el tema que se publica a continuación.

Utilidad de los macrólidos en el manejo de las bronquiectasias

Intervención a favor

RAMIRO GONZÁLEZ V.*

Las bronquiectasias son una entidad que está siendo revisada. Clásicamente se definían como una dilatación permanente, o sea irreversible, de uno o más bronquios con destrucción de los componentes elásticos y musculares de su pared, habitualmente causada por infecciones severas o recurrentes, ocurridas en la infancia. El avènement de la tomografía computada de alta resolución, que detecta precozmente las alteraciones bronquiales, desde la etapa de engrosamiento de la pared y permite seguir su evolución a la dilatación y consolidación como un proceso no reversible, ha permitido aclarar que en el niño la evolución puede ser hacia la regresión en las etapas iniciales¹. Esto realza la importancia de una pesquisa y tratamiento precoz que interrumpa el círculo vicioso que lleva al establecimiento y progresión de la enfermedad.

Actualmente, se tiende a diferenciar las bronquiectasias asociadas y no asociadas a fibrosis quística. Entre estas últimas, las bronquiectasias post neumónicas continúan siendo las más frecuentes, seguidas de los casos con patología subyacente como inmunodeficiencias, cuerpos extraños, malformaciones, diskinesia ciliar y bronquiolitis obliterante, que en nuestro medio es la más común en niños¹.

Fisiopatológicamente, la dilatación bronquial se asocia a pérdida de los cilios con metaplasia cuboidea y escamosa, hipertrofia de las glándulas mucosas y linfoide. En estas circunstancias se produce mayor secreción y ectasia del mucus, lo que favorece la infección bacteriana recurrente, la que a su vez produce una injuria progresiva de la vía aérea mediada por neutrófilos,

linfocitos T y citokinas derivadas de los monocitos. Los mediadores inflamatorios, la elastasa y colagenasa producen inflamación y destrucción de los componentes elásticos y musculares de la pared bronquial, mientras que la fuerza contráctil del tejido pulmonar circundante tracciona expandiendo el diámetro de la vía aérea comprometida. Este es el concepto de círculo vicioso, que implica que la enfermedad sin manejo es permanente y progresiva. Clínicamente, la supuración bronquial crónica, deteriora la calidad de vida, es socialmente incómoda y lleva a pérdida progresiva de la función pulmonar con desarrollo de insuficiencia respiratoria, asociada a complicaciones graves como hemoptisis y en el adulto, absceso cerebral, fístula broncopleural, amiloidosis y puede acortar seriamente las expectativas de vida de los enfermos^{2,3}.

Existen muchos aspectos dentro de estos mecanismos patogénicos en los que los efectos de los macrólidos sobre la secreción de mucus y la inflamación bronquial pueden resultar benéficos⁴. De hecho, clínicamente se ha probado su eficacia en dos enfermedades que cursan con bronquiectasias progresivas, que son la fibrosis quística (en la que su uso a largo plazo produce mejoría en la función pulmonar y disminuye las exacerbaciones) y la panbronquiolitis difusa en la que su uso ha mejorado las expectativas de vida a 10 años de 12 a 90%^{5,6}.

Los principales efectos sobre la secreción de mucus, inmunomoduladores y antiinflamatorios de los macrólidos potencialmente útiles en el manejo de las bronquiectasias han sido revisados en detalle por Shinkai⁷ y en síntesis son:

* Profesor Asistente, Departamento Pediatría, Campus Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

1. *En el mucus*: Inhiben la secreción de glicoconjugados, la producción de mucina y disminuyen el volumen de esputo, con aumento del componente sólido, sin cambiar sus propiedades viscoelásticas⁸⁻¹⁰.
2. *En las células inflamatorias*: Disminuyen el flujo de polimorfonucleares, reducen la expresión de ICAM-1 y E-Selectina en las células endoteliales e inactivan la elastasa y liberación de radicales superóxido. Además, aumentan la apoptosis de los neutrófilos¹¹⁻¹³.
3. *En las citoquinas, quemokinas y mediadores de la inflamación*: Suprimen la producción de sustancias proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , NF κ B en las células epiteliales y monocitos^{14,15}.

Entre las acciones más destacables de los macrólidos en el proceso inflamatorio están la disminución del flujo de polimorfonucleares mediada por la disminución de la liberación de IL-8 y la reducción de citoquinas inflamatorias por la supresión de factores de transcripción (NF κ B). Además, disminuyen la liberación de radicales de oxígeno y compiten o inactivan la elastasa, que son relevantes en el daño ocasionado a la pared bronquial.

No existen en la literatura estudios sistemáticos y meta-análisis que hayan examinado el uso de macrólidos en bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística en pediatría, lo que se explica por que hasta hace poco se consideraba una enfermedad rara. Los ensayos clínicos publicados han sido escasos, pero existen dos estudios controlados que, aunque no incluyen un gran número de pacientes, son promisorios. En uno se demuestra *in vivo* claramente la disminución en la cantidad de esputo y de su contenido de citoquinas inflamatorias, confirmando los efectos teóricos¹⁶ y en el segundo, además de una mejoría en las características de la expectoración, se evidencia una mejoría en la reactividad de la vía aérea evaluada por la determinación del PD₂₀¹⁷.

Este último estudio es importante en nuestro medio, donde hay consenso entre los especialistas, que la gran mayoría de las bronquiectasias son post-infecciosas y asociadas a hiperreactividad bronquial, en niños secueles de neumonías por adenovirus.

En resumen, existe alguna evidencia sobre los efectos benéficos de los macrólidos en enfermedades asociadas a bronquiectasias progresivas y conocimientos de su acción farmacológica, que dan bases para su uso en otras enfermedades inflamatorias de la vía aérea. Dentro de esta familia, pareciera que la azitromicina fuera

el fármaco de elección, sin embargo, otros miembros como la roxitromicina deben considerarse. El tratamiento prolongado parece ser bien tolerado, no se pierde el efecto antiinflamatorio aunque preocupa la aparición de resistencia, por lo que se investigan fármacos sin acción antibiótica que mantengan el efecto inmunomodulador sobre la inflamación⁷.

Bibliografía

- 1.- EASTHAM K M, FALL A J, MITCHELL L, SPENCER D A. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004; 59: 324-7
- 2.- SPENCER D A. From hemp seed and porcupine quill to HRCT: advances in the diagnosis and the epidemiology of bronchiectasis. *Arch Dis Child* 2005; 90: 712-4
- 3.- MORRISSEY B M. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2007; 28: 289-96.
- 4.- BRUCE K, RUBIN M, MARKUS K. Immunomodulatory Activity and Effectiveness of Macrolides in Chronic Airways Disease. *Chest* 2004; 125. Number 2 Supplement.
- 5.- MC ARDLE J R, TALWALKAR J S. Macrolides in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med* 2007; 28: 347-60.
- 6.- 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.
- 7.- SHINKAI M, RUBIN B K. Macrolides and airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6: 227-35.
- 8.- GOSWAMI S K, KIVITY S, MAROM Z. Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airways in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 72-8.
- 9.- TAMAOKI J, TAKEYAMA K, TAGAYA E, KONNO K. Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1688-90.
- 10.- SHIMIZU T, SHIMIZU S, HATTORI R, GABAZZA E C, MAJIMA Y. 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.
- 11.- GORRINI M, LUPI A, VIGLIO S, PAMPARANA F, CETTA G, IADAROLA P, et al. Inhibition of human neutrophil elastase by erythromycin and flurithromycin, two macrolide antibiotics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25: 492-9.
- 12.- MITSUYAMA T, TANAKA T, HIDAKA K, ABE M, HARA N. Inhibition by erythromycin of superoxide anion production by human polymorphonuclear leucocytes through the action of cyclic AMP-dependent protein kinase. *Respiration* 1995; 62: 269-73.
- 13.- AOSHIBA K, NAGAI A, KONNO E. Erythromycin shortens neutrophil survival by accelerating apoptosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 872-7.

- 14.- KHAIR O A, DEVALIA J L, ABDELAZIZ M M, SAPSFORD R J, DAVIES R J. Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 1995; 8: 1451-7.
- 15.- LIN H C, WANG C H, LIU C Y, YU C T, KUO H P. Erythromycin inhibits beta2-integrins (CD11b/CD18) expression, interleukin-8 release and intracellular oxidative metabolism in neutrophils. *Respir Med* 2000; 94: 654-60.
- 16.- YALCIN E, KIPER N, OSZELIK U, et al. Effect of clarithromycin on inflammatory parameters and clinical condition in children with bronchiectasis. *J Clin Farm Ther* 2006; 31: 49-55.
- 17.- KOH Y Y, LEE M H, SUN Y H, SUNG K W, CHAE J H. Effects of roxithomycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double blind, placebo controlled study. *Eur Respir J* 1997; 10: 994-9.

Correspondencia a:
Dr. Ramiro González V.
Luis Thayer Ojeda 0115, Of. 905 – Providencia
Fono: 4359090
E- mail: Ramirog_2@hotmail.com