

Utilidad de los macrólidos en el manejo de las bronquiectasias

Intervención en contra

ANA MARÍA HERRERA G.*

Las bronquiectasias son dilataciones anormales y permanentes de los bronquios que pueden ser congénitas o adquiridas. Se asocian a alta morbimortalidad y deficiente calidad de vida debido a infecciones respiratorias recurrentes, broncorrea y en algunos casos hemoptisis¹.

Las bronquiectasias se producirían por infección crónica del epitelio respiratorio asociado al daño inflamatorio derivado de la respuesta inmune frente a dicha infección. Esto produciría debilidad de la pared bronquial que llevaría a la dilatación de los bronquios, alterándose el *clearance* mucociliar, favoreciéndose la colonización y el desarrollo de infecciones repetidas que perpetuarían el daño bronquial. Se establece de esta manera un círculo vicioso de infección, inflamación y dilatación de la pared bronquial que llevaría a la formación de bronquiectasias².

De acuerdo a las características radiológicas y anátomo-patológicas estas pueden dividirse en cilíndricas, varicosas y saculares². Su presencia se puede sospechar con la radiografía de tórax, pero el examen más sensible para su diagnóstico en la actualidad es la tomografía axial computada de tórax. La prevalencia y etiología de las bronquiectasias varía de acuerdo al nivel de desarrollo de cada país. En general las causas más frecuentes son: post-infecciosas, secundarias a inmunodeficiencias, anormalidades ciliares, post-obstructivas y fibrosis quística entre otras³. En pediatría, excluyendo las secundarias a fibrosis quística, corresponden en su mayoría a causas post-infecciosas, especialmente en relación a neumonías producidas por *adenovirus* serotipos 1, 2 y 3 y por *Streptococcus pneumoniae* tipo 1^{2,3}. Es por lo tanto, una enfermedad más prevalente en los países en desarrollo por la mayor frecuencia de infecciones respiratorias, lo que está en relación a las peores condiciones sanitarias⁴.

El manejo habitual de esta patología consiste en el uso de kinesioterapia respiratoria para mantener una adecuada higiene bronquial, antibióticos durante las exacerbaciones y la prescripción de inmunizaciones contra la influenza y neumococo. Se describe también el uso de antibióticos profilácticos y en casos seleccionados la resolución quirúrgica^{2,4}.

Se ha descrito que algunos macrólidos como eritromicina, claritromicina y azitromicina tienen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras⁵⁻⁹, por lo cual se ha sugerido su utilidad en el manejo de las bronquiectasias, patología en la cual hay un estado de inflamación persistente de la vía aérea, sin embargo, la mayoría de estos efectos beneficiosos sólo han sido demostrados en estudios *in vitro*. A pesar de lo anterior, ha quedado claramente establecida su utilidad en mejorar significativamente la supervivencia de pacientes con panbronquiolitis difusa¹⁰ y la función pulmonar en un subgrupo de pacientes con fibrosis quística mayores de 6 años crónicamente infectados con *Pseudomonas aeruginosa*¹¹. La real utilidad del uso de macrólidos en bronquiectasias de origen distinto a fibrosis quística no ha sido demostrada, a diferencia de las dos patologías anteriormente mencionadas.

En la literatura no existen revisiones sistemáticas del tema y sólo hay dos estudios *randomizados*, ciegos, controlados con placebo, uno que incluyó 25 niños y otro 21 adultos^{12,13}. El primero publicado en 1997 por Koh y cols¹², incluyó 25 niños con una edad media de 13 años, portadores de bronquiectasias de distinta etiología que tenían hiperreactividad bronquial definida por una PC₂₀ menor de 25 mg/mL. A estos pacientes se los dividió en dos grupos comparables, 13 fueron tratados con roxitromicina 4 mg/kg/día cada 12 horas y 12 recibieron placebo por 12 semanas. Al finalizar el período

* Hospital Roberto del Río, Departamento de Pediatría Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

de tratamiento se evidenció una disminución significativa de los puntajes asignados a purulencia (de 2,54 a 1,39, $p < 0,01$) y recuento de leucocitos en el esputo (de 2,23 a 1,31, $p < 0,01$), como también una disminución de la hiperreactividad bronquial a metacolina en relación a la condición basal en el grupo que recibió roxitromicina. Estos cambios no se evidenciaron en el grupo placebo. Sin embargo, se establece que no hubo cambios en la función pulmonar (VEF_1) en ninguno de los dos grupos estudiados. En este estudio se evidenció el efecto favorable de roxitromicina en variables como purulencia del esputo e hiperreactividad bronquial, pero no en objetivos de trascendencia clínica como podrían ser cambios en la magnitud de los síntomas o de la calidad de vida, y tampoco se evidenciaron cambios en la función pulmonar. Los autores concluyen que roxitromicina podría disminuir el grado de hiperreactividad bronquial en pacientes con bronquiectasias que tienen esta condición, pero que se requieren más estudios para determinar el impacto clínico.

El segundo trabajo publicado en 1999 por Tsang y cols¹³, incluyó 24 pacientes adultos con una edad media de 50 y 59 años divididos en dos grupos comparables, uno recibió eritromicina 500 mg cada 12 horas y el otro placebo durante 8 semanas. Al cabo del período de estudio se evidenció en el grupo que recibió eritromicina una mejoría significativa del VEF_1 (de 1,06 a 1,20 litros, $p < 0,05$), CVF (de 1,85 a 1,97 litros, $p < 0,05$) y volumen diario de esputo (de 33,7 a 23,8 mL, $p < 0,05$) comparado con el grupo placebo. No hubo cambios significativos en la densidad de patógenos y recuento de leucocitos en el esputo, interleuquinas 1α y 8, factor de necrosis tumoral alfa o leucotrieno B4. En este estudio se compararon los valores absolutos de VEF_1 , los cuales no se ajustaron por género ni talla, por otro lado tampoco se estableció el porcentaje de cambio con respecto al valor predicho. El estudio fue de corto plazo, sólo 8 semanas, por lo tanto no sabemos lo que pasa con esta mejoría del VEF_1 a largo plazo. Cabe hacer notar que en este trabajo no hubo cambios en la densidad de leucocitos en el esputo a diferencia del estudio de Koh, y tampoco hubo cambios en los niveles de citoquinas estudiadas, las cuales de acuerdo a los efectos inmunomoduladores de los macrólidos deberían haber disminuido. El estudio concluye que dosis bajas de eritromicina mejoran la función pulmonar y el volumen de esputo en pacientes con bronquiectasias, pero que se requieren más estudios para evaluar la eficacia del tratamiento

con eritromicina a largo plazo en pacientes con bronquiectasias.

Existen otros dos trabajos clínicos con un número pequeño de pacientes^{14,15}. El primero, publicado por Cymbala y cols¹⁴, muestra el tratamiento de 12 adultos con bronquiectasias a los cuales se agregó al tratamiento de base azitromicina 500 mg dos veces a la semana por 6 meses. Los 12 pacientes recibieron primero el tratamiento habitual por 6 meses y luego el tratamiento habitual más azitromicina por otros 6 meses. Se observó que el tratamiento con azitromicina disminuía significativamente la incidencia de exacerbaciones comparado con el tratamiento habitual (5 *versus* 16 casos, $p = 0,019$) y el volumen de esputo en 24 horas (reducción de 15%, $p = 0,005$), pero no se modificaron los parámetros de función pulmonar.

El segundo estudio clínico publicado por Yalcin y cols¹⁵, muestra un grupo de 34 niños de 7 a 18 años a los cuales se dividió en 2 grupos, uno recibió claritromicina 15 mg/kg/día y terapia de soporte por 3 meses y el otro grupo sólo recibió terapia de soporte (mucolíticos, expectorantes y drenaje postural) por igual período de tiempo. Al finalizar el período de estudio, se observó que en el grupo tratado con claritromicina hubo disminución de los niveles de IL-8 (de 900 a 553 pg/mL, $p = 0,006$), recuento celular total (de 23.000 a 5.400/mm³, $p = 0,015$) y recuento de neutrófilos (de 85% a 78%, $p = 0,01$) en el lavado broncoalveolar. No hubo cambios en los niveles de IL-10 ni TNF α . Tampoco hubo diferencias en lo que respecta a parámetros de función pulmonar.

Por último, existen algunos reportes de casos clínicos^{16,17}, que apoyarían el uso de macrólidos en bronquiectasias.

En resumen, los escasos estudios existentes muestran disminución del volumen de esputo en 24 horas en los pacientes que recibieron macrólidos. Sólo en un trabajo se demostró mejoría de la función pulmonar a corto plazo en un grupo de 11 adultos que recibieron eritromicina durante ocho semanas y en otro se demostró mejoría de la hiperreactividad bronquial en un grupo de 12 niños que usaron roxitromicina por doce semanas^{12,13}. Por lo tanto, a la luz de la evidencia disponible no se puede recomendar el uso rutinario de macrólidos en pacientes portadores de bronquiectasias de etiología distinta a fibrosis quística.

Teniendo en cuenta el pequeño número de pacientes evaluados no existen pruebas suficientes para apoyar o refutar el uso de macrólidos en pacientes con bronquiectasias. Se necesitan

estudios adicionales, bien diseñados, con medición de objetivos de real utilidad clínica, con número adecuado de pacientes y seguimiento a largo plazo para aclarar el posible papel de los macrólidos en esta patología. Por último, sería conveniente establecer las implicancias clínicas del posible desarrollo de resistencia antibiótica en los pacientes con bronquiectasias que reciben macrólidos durante períodos prolongados.

Bibliografía

- 1.- BARKER A. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1383-92.
- 2.- FALL A, SPENCER D. Paediatric bronchiectasis in Europe: What now and what next? *Ped Respir Rev* 2006; 7: 268-74.
- 3.- DAGLI E. Non cystic fibrosis bronchiectasis. *Ped Respir Rev* 2000; 1: 64-70.
- 4.- CAUDURO P J, BUENO G. Non cystic fibrosis bronchiectasis: A perspective from South America. *Paediatric Respir Rev* 2006; 7: 275-80.
- 5.- JAFFÉ A, BUSH A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 464-73.
- 6.- JAFFÉ A, ROSENTHAL M. Macrolides in the respiratory tract in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2002; 95 (suppl 41): 27-31.
- 7.- BUSH A, RUBIN B K. Macrolides as biological response modifiers in cystic fibrosis and bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 737-48.
- 8.- RUBIN B K, HENKE M O. Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *Chest* 2004; 125: 70s-78s.
- 9.- CAZZOLA M, BLASI F, TARSIA P, ZANARDELLI M, ALLEGRA L. Role of macrolides as immunomodular agents. *Clin Pulm Med* 2006; 13: 274-81.
- 10.- 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.
- 11.- SAIMAN L. The use of macrolide antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Current Opin Pulm Med* 2004; 10: 515-23.
- 12.- KOH Y Y, LEE M H, SUN Y H, SUNG K W, CHAE J H. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1997; 10: 994-9.
- 13.- TSANG K W, HO P I, CHAN K N, IP M S, LAM W K, HO C S, et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999; 13: 361-4.
- 14.- CYMBALA A A, EDMONDS L C, BAUER M A, JEDERLINIC P J, MAY J J, VICTORY J M, et al. The disease-modifying affects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med* 2005; 4: 117-22.
- 15.- YALCIN E, KIPER N, OZCELIK U, DOGRU D, FIRAT P, SAHIN A, et al. Effects of clarithromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 49-55.
- 16.- MÁIZ CARRO L. Tratamiento con azitromicina a largo plazo en un paciente con bronquiectasias idiopáticas. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 295-6.
- 17.- VILA M, DORCA J, BELLO S. Bronquiectasias y macrólidos. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 205-6.

Correspondencia a:

Dra. Ana María Herrera G.
Hospital Roberto del Río, Departamento de Pediatría
Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Almirante Pastene 150
Fono: 6406580
E- mail: amherrera@yahoo.com