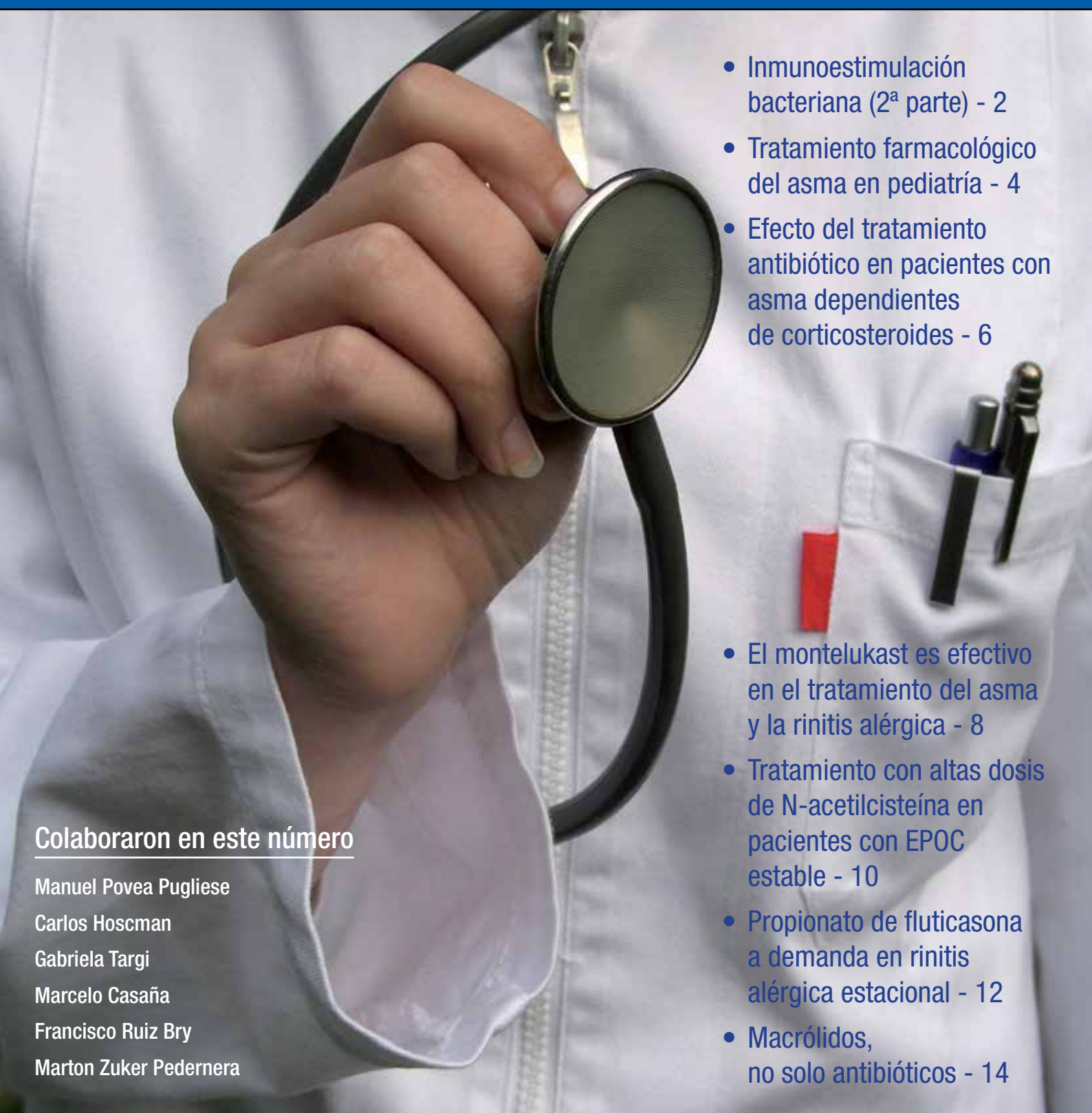


Intercambio

Médico

- 
- Inmunoestimulación bacteriana (2ª parte) - 2
 - Tratamiento farmacológico del asma en pediatría - 4
 - Efecto del tratamiento antibiótico en pacientes con asma dependientes de corticosteroides - 6

- El montelukast es efectivo en el tratamiento del asma y la rinitis alérgica - 8
- Tratamiento con altas dosis de N-acetilcisteína en pacientes con EPOC estable - 10
- Propionato de fluticasona a demanda en rinitis alérgica estacional - 12
- Macrólidos, no solo antibióticos - 14

Colaboraron en este número

Manuel Povea Pugliese

Carlos Hoszman

Gabriela Targi

Marcelo Casaña

Francisco Ruiz Bry

Marton Zuker Pedernera

Inmunoestimulación bacteriana (2ª parte)

OM-BV85 es un desarrollo biotecnológico, heredero de la tradición de las vacunas bacterianas inespecíficas. OM-BV85 impulsó el desarrollo de la metodología clínica para la demostración de la seguridad y eficacia de los inmunoestimulantes con los criterios científicos vigentes. Los estudios con OM-85 han permitido el regreso de los inmunoestimulantes a las corrientes ortodoxas de la medicina moderna.

En el número anterior, se ofreció una breve introducción sobre los inmunoestimulantes orales. En esta oportunidad, se brinda una explicación más exhaustiva acerca de su proceso de fabricación y las particularidades de estos compuestos.

Proceso de fabricación de OM-BV85

El proceso de fabricación de OM-BV85 (BronchoVaxom®) se inicia con el cultivo por separado de cepas patentadas de las bacterias *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* y *Moraxella catarrhalis* en fermentadores industriales. Los cultivos bacterianos se desactivan y someten a lisis por proteólisis alcalina. El producto de cada lisado se purifica y liofiliza (secado en congelación) y, finalmente, se mezcla con porciones iguales de cada producto bacteriano. OM-BV85 está constituido por proteínas y péptidos de carácter ácido, con un punto isoeléctrico de 2,8 a 5,2, un peso molecular de cientos a cientos de miles de daltons; otros componentes potencialmente importantes son lipopolisacáridos destoxificados, ácidos lipoteicoicos, azúcares y ácidos grasos. Datos experimentales recientes sugieren que los componentes inmunoestimulantes del OM-BV85 son porinas, mureínas y tripalmitoil-gliceril-cisteína (la porción N-terminal de la lipoproteína). Estas moléculas tienen la capacidad de activar el sistema de inmunidad innata a través de los receptores similares al sistema "Toll" (*toll like receptors*; TLR). El efecto de OM VB85 se debe, aparentemente, a la activación de los receptores TLR-2 y TLR-4 dependientes de la vía de activación MyD88 a su vez, a la producción de IL 10, IL12 y TGF-β.

Al actuar sobre las células fagocíticas y linfocitos OM-BV85 incrementa las concentraciones de calcio intracelular, induce la producción de proteína regulada por glucosa (GRP78) y de la proteína C-Fos/SRE. Estos segundos mensajeros intracelulares, a su vez, facilitan la expresión de las citocinas IL1, IL-6, IL-8, TNF-alfa.

El efecto de OM-BV85 no depende de la activación del receptor de los lipopolisacáridos tipo exotoxina CD 14, porque no contiene lipopolisacáridos (LPS) bacterianos.

Otras indicaciones de los inmunoestimulantes

Experiencia en asma

La idea de tratar el asma con productos bacterianos no es nueva; de hecho, tiene más de 100 años. En 1909, Carmalt-Jones aisló una bacteria de varios pacientes con “asma bronquial” y con cuadros de disnea en adultos jóvenes. Con los antecedentes de la aplicación de vacunas los inmunoestimulantes, el concepto surgió a principios del siglo XX en la era preantibiótica, los recursos terapéuticos antiinfecciosos eran prácticamente inexistentes, la etiología de la mayor parte de las enfermedades no era clara y las bases de la inmunología estaban en construcción. La utilización de las vacunas bacterianas en forma terapéutica fue una herramienta pragmática que no les provocaba conflictos filosófico-teóricos a los médicos tratantes. Por supuesto, los criterios para evaluar los recursos terapéuticos no corresponden con los actuales, tanto la seguridad y eficacia se valoraban sólo en reportes de series de casos tratados; posteriormente se evolucionó a la comparación de un grupo de pacientes tratados contra un conjunto de pacientes sin tratamiento, como grupo testigo. Después, el grupo testigo, aunque continuaba sin tratamiento, tenía un seguimiento en paralelo. No fue sino hasta el decenio de 1930 cuando se hicieron los primeros intentos de estudios aleatorizados, en doble ciego, y controlados con placebo.

En general, podemos decir que la falta de definiciones metodológicas y las fallas para identificar a los pacientes que se podrían beneficiar con el uso de los productos bacterianos, llevó a una serie de estudios fallidos que, a su vez, condujeron a un escepticismo en parte de la comunidad médica.

Aún nos falta mucho para comprender cabalmente el mecanismo de acción de OM-BV85 y entender su alcance. Creemos, firmemente, que en el futuro existirán otros inmunoestimulantes, con una clara identificación molecular y una farmacodinamia plenamente conocida; sin embargo, los médicos tratantes no pueden esperar y hoy por hoy cuentan con OM-BV85.

El surgimiento de la resistencia a los antibióticos y la aparición de pandemias nos están llevando al ocaso de la era antibiótica. En este momento tenemos que evaluar los tratamientos antiinfecciosos diferentes de los antibióticos. Es tiempo de repensar desde un punto de vista pragmático los antiguos estudios clínicos que intentaban inducir un tipo de inmunidad inespecífica.

Fuente

Del Río Navarro B. Eficacia del inmunoestimulante OM-BV85 en la prevención de infecciones respiratorias. Revista Alergia México. Volumen 59, Núm 3, julio-septiembre 2012.

Tratamiento farmacológico del asma en pediatría

A pesar de tener una alta variabilidad de respuesta terapéutica y costo mayor, la administración por vía oral y el buen perfil de seguridad convierten a estos fármacos en una alternativa en el tratamiento preventivo del asma pediátrica.

Actualmente, distintos fármacos se utilizan para el tratamiento del asma:

- Fármacos para uso preventivo (o de control de los síntomas): preventivos de la obstrucción bronquial cuya acción más importante es la antiinflamatoria (corticoides sistémicos, corticoides inhalados, antileucotrienos, combinación de corticoides inhalados/ β 2 agonistas de acción prolongada, omalizumab, teofilina, cromoglicato disódico).
- Fármacos para uso en las crisis (de rescate): actúan principalmente por dilatación de las vías aéreas al relajar el músculo liso bronquial; revierten los síntomas del asma (β 2 agonistas de acción corta, anticolinérgicos, aminofilina).

Los corticoides pueden ser administrados por vía parenteral, oral o inhalatoria.

Los corticoides tópicos inhalatorios son en la actualidad los fármacos antiinflamatorios más potentes y efectivos para el tratamiento del asma.

Actúan fundamentalmente en la fase tardía de la reacción asmática, pero cuando son administrados regularmente reducen la broncoobstrucción inmediata secundaria a factores desencadenantes. No poseen efecto broncodilatador, pero mejoran la función pulmonar y disminuyen la hiperreactividad bronquial a largo plazo.

En la actualidad, constituyen el tratamiento de elección del asma; se deben indicar en pacientes con asma persistente; el tratamiento preventivo siempre se debe iniciar en la dosis más baja posible de acuerdo a la clasificación que se le haya asignado.

El tratamiento debe realizarse por tiempos prolongados, al menos 6 meses, y con dosis adecuadas en función de la gravedad y evolución de la enfermedad.

El efecto protector no es inmediato, se deben esperar 3 o más semanas para evaluar su eficacia.

Son fármacos preventivos que no producen un cambio en la historia natural del asma.

Los corticoides tópicos más usados en la actualidad en nuestro medio son la budesonida y la fluticasona y, en menor proporción, el dipropionato de beclometasona. A los clásicos ya nombrados se ha sumado el ciclesonide.

Una dosis diaria de 100-200 µg de budesonida o sus equivalentes de fluticasona o ciclesonide, según la edad del niño, es habitualmente suficiente para el control del asma bronquial.

Los leucotrienos son derivados del metabolismo del ácido araquidónico que se comportan como potentes mediadores de la inflamación en el asma bronquial. Desde hace algo más de una década, se dispone para el tratamiento preventivo del asma de fármacos antagonistas del receptor cisteinil leucotrieno (CysLT1). El montelukast y el zafirlukast son los únicos comercializados en nuestro medio.

Los antileucotrienos han demostrado reducir los síntomas del asma, mejorar los valores de la función pulmonar, disminuir el requerimiento de agonistas β₂ y atenuar la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones. Atenúan la respuesta precoz y tardía desencadenada por alérgenos y la broncoconstricción secundaria al ejercicio. Reducen el número de eosinófilos en esputo y suero y bloquean la reacción inducida por el ácido acetilsalicílico.

Su acción antiinflamatoria es menor que la de los corticoides tópicos; son de segunda elección en el tratamiento del asma bronquial.

Asociados a los corticoides inhalados, podrían permitir la reducción de la dosis de éstos en casos de asma persistente.

A pesar de tener una alta variabilidad de respuesta terapéutica y costo mayor, la administración por vía oral y el buen perfil de seguridad convierten a estos fármacos en una alternativa en el tratamiento preventivo del asma pediátrica.

Montelukast requiere una dosis diaria y está aprobado a partir del año de edad, mientras que zafirlukast se administra en dos dosis diarias y está aprobado para niños mayores de 6 años.

Fuente

Arch Argent Pediatr 2008; 106(2):162-175. Consenso de Asma Bronquial. 2007. 2ª parte. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Familia y Salud Mental y Comité Nacional de Medicina Interna. Sociedad Argentina de Pediatría.

Efecto del tratamiento antibiótico en pacientes con asma dependientes de corticosteroides

El tratamiento con claritromicina durante 6 semanas permitió reducir la dosis de prednisona en los pacientes asmáticos sin empeoramiento de su función pulmonar o de sus síntomas de asma.

La inflamación de las vías respiratorias en la mayoría de los pacientes asmáticos se puede tratar con corticosteroides inhalatorios. Sin embargo, los pacientes más severamente afectados que representan el 1-2% requieren tratamiento con corticosteroides orales para controlar sus síntomas. Si bien esta terapia es útil para reducir la inflamación en el asma, la hiperrespuesta bronquial y la frecuencia de exacerbaciones agudas; el uso prolongado de corticosteroides se asocia con aumento de la morbilidad en estos pacientes. Los antibióticos macrólidos han sido ampliamente estudiados como agentes capaces de limitar la acción de los corticosteroides. Si bien estudios previos han demostrado que la claritromicina resulta efectiva para reducir la hiperrespuesta bronquial y la broncoconstricción inducida por alérgenos; se desconoce el efecto a largo plazo de este antibiótico en pacientes asmáticos que reciben tratamiento crónico con corticosteroides. Sobre estas bases, investigadores de la Universidad de Arizona, EE.UU. evaluaron el efecto de una terapia de 6 semanas de duración con claritromicina sobre la dosificación diaria de prednisona, la función pulmonar, la calidad de vida y los síntomas característicos del asma en pacientes que recibían tratamiento crónico con corticosteroides. El diseño de estudio fue de tipo prospectivo, aleatorio, a doble ciego y controlado por placebo, e incluyó pacientes de entre 18 y 75 años con diagnóstico de asma y que habían estado recibiendo prednisona en una dosis \geq a 5 mg/día durante los 6 meses previos. Los pacientes recibieron en forma aleatoria claritromicina (500 mg) por vía oral o placebo durante 6 semanas. A continuación, los pacientes fueron evaluados por un período de 4 semanas. En forma preliminar se evaluaron 14 pacientes (9 hombres y 5 mujeres) con una media de edad de 62 años. Uno de los

pacientes abandonó el estudio por presentar náuseas asociadas al tratamiento con claritromicina. Luego de las 6 semanas de tratamiento con este macrólido, los pacientes fueron capaces de tolerar reducciones significativas en la dosificación de prednisona (30% desde el valor basal). En forma concomitante, la función pulmonar, la calidad de vida y los síntomas asociados al asma no empeoraron significativamente a pesar de la reducción en la dosis de prednisona. El tratamiento fue bien tolerado sin registrarse eventos adversos en los pacientes que completaron el estudio. Luego de discontinuar el tratamiento con claritromicina, aproximadamente la mitad de los pacientes requirió volver a las dosificaciones basales de prednisona; aunque el otro 50% se mantuvo estable. La administración de claritromicina en los pacientes asmáticos no sólo fue bien tolerada sino que además permitió reducir la dosificación de corticosteroides sin detrimento de la función pulmonar, la calidad de vida o los síntomas asmáticos. Los autores consideran que estos resultados son altamente promisorios para reducir los efectos de la administración a largo plazo de corticosteroides en estos pacientes.

Fuente

Gotfried MH, Jung R, Messick CR et al. Current Therapeutic Research 65(1):1-12, Ene 2004.

El montelukast es efectivo en el tratamiento del asma y la rinitis alérgica

En los pacientes que presentan asma y rinitis alérgica en forma simultánea, el tratamiento con el antagonista de los receptores de leucotrienos montelukast produce un alivio de los síntomas de ambas entidades y reduce el uso de medicación antialérgica y de rescate.

El uso de montelukast en los pacientes que presentan asma y rinitis alérgica (RA) se asocia con el alivio de los síntomas de ambas entidades.

El asma y la RA comprenden enfermedades inflamatorias con factores desencadenantes en común. Al respecto, se ha observado que del 58 al 78% de los pacientes asmáticos presentan, además, RA, mientras que el 38% de aquellos con la segunda entidad también presentan asma.

La RA y el asma muestran un proceso inmunopatológico común, con similitud en las respuestas de las células y mediadores. Uno de los grupos de mediadores participantes incluye los cisteinil-leucotrienos. Estos últimos son lípidos sintetizados a partir del ácido araquidónico, el cual conforma la bicapa fosfolipídica de varias membranas biológicas. Los leucotrienos (LT) LTC₄, LTD₄ y LTE₄, representan los de mayor importancia en el asma y presentan numerosos efectos que contribuyen a la alergia. Estos LT incrementan los efectos patofisiológicos sobre la vía aérea, generados a partir de la respuesta inmunológica de los linfocitos helper 2 y la activación posterior de los mastocitos, eosinófilos y macrófagos. De esta manera, la activación de estas células, que determina la liberación de numerosos mediadores inflamatorios (interleucinas y citocinas), es amplificada por los LT.

El tratamiento inadecuado de los pacientes con asma o RA puede incrementar la aparición de exacerbaciones y determinar la presencia de síntomas mal controlados. En un estudio llevado a cabo en una población de pacientes adultos asmáticos con RA o sin ésta se analizó la frecuencia de ataques de la enfermedad y el uso de recursos médicos frente a la adición de montelukast o salmeterol a su tratamiento de base con fluticasona inhalada. El análisis multivariado de los resultados, con ajuste según el grupo de tratamiento, la edad y la gravedad del asma al inicio de la investigación, mostró que la presencia concomitante de RA aumentaba la probabilidad de realizar consultas de emergencia (OR, 52,35) y de presentar

ataques asmáticos (OR, 51,35). En general, los trabajos realizados han demostrado la existencia de una asociación inflamatoria entre las enfermedades de los tractos respiratorios superior e inferior. Al respecto, debe investigarse la presencia concomitante de asma y RA en los pacientes que presentan alguna de estas entidades. El tratamiento apropiado de una o ambas enfermedades puede alterar el curso natural del proceso inflamatorio en la vía aérea, lo que se asocia con un efecto en la calidad de vida del paciente y en los costos asociados con su terapia.

Recientemente, se han realizado varios estudios referidos al efecto de los antagonistas de los receptores de LT en los pacientes con asma y RA. En una investigación aleatorizada en 831 pacientes se observó un alivio significativo en los síntomas de ambas entidades después de 2 semanas de tratamiento con montelukast (10 mg diarios). En otro trabajo, sus autores buscaron determinar la efectividad del montelukast en el control de los síntomas asmáticos durante la temporada de alergia en 433 pacientes con asma activo y sensibilidad estacional a alérgenos del aire. Se observó que, con relación a la administración de placebo, la terapia con montelukast produjo un alivio significativo de los síntomas del asma y una reducción del uso de agonistas β 2. Por su parte, un grupo de investigadores buscaron evaluar el efecto del montelukast y de los corticosteroides inhalados sobre el costo asociado al uso de medicamentos de rescate y antialérgicos en una población de niños con asma y RA. Los resultados mostraron que en el grupo de niños tratados con corticosteroides inhalados, los costos asociados con el uso de agonistas β de acción rápida superaron en 87% a los observados en el grupo de pacientes que recibieron montelukast. Además, en los primeros, los costos de los medicamentos antihistamínicos y de los esteroides nasales empleados superaron en 67% y 209%, respectivamente, a los correspondientes al segundo grupo.

Frente a la existencia simultánea de asma y RA, el tratamiento con montelukast se asocia con un alivio significativo de los síntomas de ambas entidades y con una reducción de los costos asociados al uso de medicamentos de rescate y antialérgicos, por lo que esta intervención representa una estrategia costo-efectiva.

Fuente

Green, RJ. *Current Allergy & Clinical Immunology* 19(4):176-178, Nov 2006.

Tratamiento con altas dosis de N-acetilcisteína en pacientes con EPOC estable

Los efectos mucolíticos y antioxidantes de la N-acetilcisteína (NAC) pueden ser de gran importancia en el tratamiento de la EPOC grave. No obstante, no se han comprobado efectos beneficiosos en ensayos clínicos, probablemente debido a las dosis insuficientes de NAC, al uso de parámetros inadecuados para evaluar la evolución o a ambos. El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de la NAC en altas dosis más el tratamiento habitual en pacientes chinos con EPOC estable.

MÉTODOS

El estudio HIACE (Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo sobre el efecto de altas dosis de N-acetilcisteína en el atrapamiento aéreo y resistencia de la vía aérea en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), dirigido por el Hospital Kwong Wah, en Hong Kong, incluyó a 133 pacientes de entre 50 y 80 años de edad con EPOC estable y los asignó en forma aleatoria a un grupo que recibió NAC (600 mg dos veces por día) o al grupo placebo. Se midieron (en niveles basales y luego cada 16 semanas durante un año) los parámetros de función pulmonar, los síntomas, las puntuaciones del SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) y el mMRC (*modified Medical Research Council*)

RESULTADOS

De los 133 pacientes estudiados, 120 fueron elegibles (93,2% eran hombres; edad promedio de $70,8 \pm 0,74$ años; VEF1 de $53,9 \pm 2,0\%$). Las características basales eran similares en ambos grupos. Luego de un año, se observó una mejoría significativa en el flujo de espiración forzada, del 25 al 75% ($p = 0,037$) y en la técnica de oscilación forzada, una reducción significativa en la frecuencia de exacerbaciones (0,96 episodios/año frente a 1,71 episodios/año) y una tendencia a la disminución en la tasa de internaciones (0,5 veces/año frente a 0,8 veces/año, $p = 0,196$) con NAC versus placebo. No se observaron diferencias significativas en ambos grupos

con respecto a la puntuación de disnea en el mMRC, SGQR y 6MWD. No se comunicaron efectos adversos importantes.

CONCLUSIONES

En este estudio, el tratamiento con altas dosis de NAC durante un año demostró una mejoría significativa en la función de las vías aéreas pequeñas y una disminución en la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC estable.

Fuente

Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, Loo CK, Chan MH. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest*. 2013 Jul;144(1):106-18.

Propionato de fluticasona a demanda en rinitis alérgica estacional

En rinitis alérgica estacional leve, el propionato de fluticasona aplicado según necesidad alivia los síntomas y mejora sustancialmente la calidad de vida.

La rinitis alérgica afecta aproximadamente al 20% de la población de los Estados Unidos y su incidencia es cada vez más alta. Desde el punto de vista terapéutico se la suele clasificar en leve, moderada o grave; la primera sólo requiere medicación a demanda, mientras que en los dos últimos casos está indicado el tratamiento continuo. Las guías recomiendan el uso de antihistamínicos como primera línea de terapia en pacientes con rinitis leve mientras que los corticoides intranasales representan la medicación preferida en el caso de rinitis moderada o grave. De hecho, los antihistamínicos comienzan a actuar rápidamente y es posible usarlos según necesidad cuando el paciente requiere un rápido alivio de los síntomas. En cambio, los corticoides –si bien poseen múltiples ventajas sobre la inflamación alérgica– actúan más lentamente, y su eficacia, utilizados según necesidad, no ha sido establecida. El propionato de fluticasona (PF) en aerosol nasal, sin embargo, inicia su acción dentro de las 12 horas de aplicado; su pico máximo se alcanza varios días después. Aun así, no existen estudios de comparación entre los antihistamínicos y corticoides intranasales utilizados a demanda.

Los antihistamínicos son esencialmente útiles en la respuesta temprana y casi carecen de acción en la fase inflamatoria tardía. A medida que la estación polínica avanza en el tiempo, cada exposición se torna más intensa y, por lo tanto, los antihistamínicos son cada vez menos eficaces. Al contrario, los corticoides tópicos, aun cuando se los administre después de la reacción inmediata, evitan la progresión de la inflamación y la sensibilización de la respuesta sintomática. Cabe la posibilidad, entonces, de que la colocación de corticoides intranasales a demanda se asocie con reducción de los síntomas durante la estación polínica.

Métodos

Se incluyeron enfermos con rinitis alérgica estacional (RAE) de al menos dos años de duración y confirmada con pruebas

cutáneas (sensibilización a Ambrosia). Los participantes fueron asignados a PF (100 µg diarios en cada fosa nasal) o placebo según necesidad durante 4 semanas en el transcurso de la estación polínica. Los enfermos completaron una planilla diaria de síntomas: episodios de estornudos, rinorrea, prurito de ojos y congestión nasal.

Resultados

Un total de 26 pacientes fueron asignados a cada grupo. Las diferencias significativas entre el grupo activo y placebo en el puntaje sintomático total comenzaron a notarse después de 5 días de tratamiento y permanecieron sustanciales en casi todos los momentos de evaluación. El puntaje sintomático promedio total en el grupo placebo fue de 8,5 versus 4,5 en el grupo activo; la diferencia también fue notable para cada una de las manifestaciones individuales. Al inicio del estudio, la calidad de vida de todos los enfermos fue semejante; sin embargo, los pacientes asignados a PF refirieron mejoría considerable en la calidad del sueño, en los síntomas no nasales, en las actividades y en los dominios de actividades cotidianas. Los síntomas nasales también mejoraron de manera notable.

Discusión

Se ha visto que el PF y otros corticoides tópicos son eficaces en el tratamiento de la rinitis alérgica cuando se los utiliza regularmente.

Si bien se indica a los enfermos la colocación diaria de la medicación, la adhesión no suele ser satisfactoria, y de allí la importancia de demostrar que incluso cuando se los utiliza a demanda son útiles, al menos en pacientes con rinitis leve. Esencialmente, los enfermos optan por aplicarse la medicación después de la reacción inmediata y antes de que ocurra infiltración eosinófila. Así, se evitan los efectos deletéreos de los eosinófilos en la mucosa nasal y la sensibilización asociada con la inflamación alérgica crónica (priming). A medida que la estación polínica avanza, los pacientes que reciben PF no presentan mayor reactividad antigénica, tienen menos síntomas y refieren una mejor calidad de vida cuando se exponen nuevamente al alérgeno, en comparación con el grupo placebo.

Fuente

A, Baroody F, DeTineo M et al. As-Needed Use of Fluticasone Propionate Nasal Spray Reduces Symptoms of Seasonal Allergic Rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 105(4):732-738, Abr 2000.

Macrólidos, no solo antibióticos

Una revisión reciente sobre la administración de macrólidos en la PBD incluyó 18 estudios realizados entre los años 1989 y 2003, la mayoría retrospectivos. Englobaron a un total de 900 pacientes que recibieron dosis bajas de macrólidos durante más de 2 meses. Sólo uno de ellos era un estudio controlado con placebo. Todos coincidieron en que los macrólidos producían una mejoría clínica y funcional, con resultados muy llamativos en la supervivencia.

Los macrólidos son una familia de antibióticos que poseen un anillo lactónico de 14, 15 ó 16 átomos de carbono, al que se unen, mediante enlaces glucosídicos, uno o varios azúcares neutros. Con excepción de la azitromicina, todos ellos se metabolizan en el hígado y emplean la vía metabólica del sistema enzimático del citocromo P450, por lo que pueden interactuar con otros fármacos que comparten dicha vía. Los macrólidos se unen de forma reversible a la subunidad 50S del ribosoma e inhiben la síntesis proteica de las bacterias. En líneas generales, poseen actividad antibacteriana fundamentalmente frente a cocos y bacilos grampositivos, así como algunos gramnegativos (*Haemophilus*, *Moraxella*, *Campylobacter*) y bacterias de crecimiento intracelular como *Mycoplasma*, *Chlamydia* o *Legionella*. Aunque carecen de actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*, in vitro y con una exposición superior a 48 h muestran cierta actividad subinhibitoria. Los macrólidos, especialmente la azitromicina, interfieren en el *quorum sensing*, término que se utiliza para describir los mecanismos de las señales que permiten al germen conocer la densidad bacteriana y que regulan genéticamente la producción de factores de virulencia. Por otra parte, disminuyen la adherencia bacteriana y reducen la expresión de flagelina, que es una potente estimuladora de la inflamación. La azitromicina inhibe la síntesis de proteína de *P. aeruginosa* y disminuye la secreción y producción de sus exoproductos; también actúa disminuyendo el efecto protector del biofilm bacteriano e inhibiendo la producción de alginato necesario para su formación.

En la fibrosis quística (FQ) se ha observado que los macrólidos son capaces de restaurar la conductancia transmembrana en la vía aérea, al incrementar la síntesis de ARN mensajero de una proteína denominada “proteína relacionada con resistencia a múltiples fármacos”, que parece actuar como una bomba transportadora de cloro y regular la secreción de agua en la luz a la vía aérea. Se conjetura que las propiedades antiinflamatorias de los macrólidos son debidas a su capacidad de inhibir el factor nuclear κB y la proteína activadora (AP-1), con lo que se disminuye la secreción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Asimismo, inhiben la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa inducible y la secreción de óxido nítrico.

Otro factor importante es su capacidad para acumularse en el neutrófilo e interferir en su quimiotaxis y migración al foco inflamatorio, al regular en su superficie celular la expresión de selectinas, integrinas y otras moléculas de adherencia intracelular y vascular. Además, se ha demostrado que favorecen la apoptosis del neutrófilo y su aclaramiento celular por los macrófagos.

El asma es una enfermedad crónica de las vías aéreas en la que la inflamación desempeña un papel fundamental. Los mecanismos responsables del mantenimiento de la cascada inflamatoria sólo se conocen parcialmente, y hay algunos indicios de que la infección crónica por patógenos intracelulares como *Chlamydia pneumoniae* podrían desempeñar un papel en su etiopatogenia. Los macrólidos podrían reducir la inflamación en las vías aéreas de estos pacientes, pero son escasas las evidencias. En los 7 estudios bien diseñados se incluyó a un total de 416 pacientes, que recibieron diferentes macrólidos durante al menos 4 semanas. Los resultados mostraron una mejoría en las puntuaciones de síntomas nocturnos y diurnos en el grupo tratado, así como una reducción de la eosinofilia en 2 de los trabajos y una reducción de la hiperrespuesta bronquial. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias en cuanto al volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la capacidad vital forzada, salvo en el estudio realizado en pacientes con serología positiva a *Chlamydia*, en el que se apreció una tendencia a la mejoría.

La panbronquiolitis difusa (PBD), prevalente en el este de Asia, es una enfermedad crónica y progresiva, que comienza alrededor de los 40-50 años y se manifiesta por tos productiva, sibilancias y disnea con el ejercicio. A medida que avanza la enfermedad, se originan bronquiectasias y un gran número de bacterias colonizan la vía aérea, comúnmente *P. aeruginosa*. Antes de comenzar a utilizar de forma sistemática la eritromicina, el 50% de los pacientes fallecía a los 5 años.

La hipótesis del círculo vicioso en las bronquiectasias se sustenta en que la colonización bacteriana del aparato respiratorio prolonga los cambios inflamatorios y el daño pulmonar. Dados los resultados esperanzadores obtenidos con los macrólidos

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

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

Las guías actuales recomiendan el tratamiento con macrólidos en las infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores de pacientes con una exacerbación no complicada, función pulmonar conservada y bajo número de infecciones por año, y sin comorbilidad importante. Sin embargo, se dispone cada vez de más datos que indican que las pautas antibióticas que contienen macrólidos se asocian a una mortalidad menor y a una estancia hospitalaria más breve, quizá debido a sus propiedades antiinflamatorias.

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

Fuente

Girona, RM, Ancochea J. Macrólidos, no sólo antibióticos. Arch Bronconeumol. 2008;44:229-32. - Vol. 44 Núm.05.



Desde hace más de **135**
 **CASASCO** ANOS
www.casasco.com.ar