



## Revisión

## Utilidad de los macrólidos como antiinflamatorios en las enfermedades respiratorias

Daniel Sevilla-Sánchez<sup>a,\*</sup>, Dolors Soy-Muner<sup>a,b</sup> y Néstor Soler-Porcar<sup>b,c</sup><sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España<sup>b</sup> CIBER de Enfermedades Respiratorias, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Institut Clínic del Tórax, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 9 de septiembre de 2009

Aceptado el 10 de octubre de 2009

On-line el 4 de diciembre de 2009

## Palabras clave:

Macrólidos  
Antibiótico  
Antiinflamatorio  
Enfermedad respiratoria  
Resistencias microbianas

## RESUMEN

Los macrólidos son antibióticos que además de su acción antibacteriana pueden presentar un cierto efecto antiinflamatorio por disminución de la actividad de las células inmunitarias y alteración de las células bacterianas.

Ya en los años 80 se observó un aumento de la supervivencia en pacientes afectados de panbronquiolitis difusa después de tratarse con eritromicina. En la actualidad, el uso de macrólidos en diferentes enfermedades de carácter inflamatorio crónico ha aumentado significativamente. En la fibrosis quística, el asma, las bronquiectasias, entre otras, se han observado mejoras clínicas asociadas a la administración de macrólidos.

Sin embargo, y a pesar del aparente beneficio clínico que parecen aportar, los resultados publicados hasta la fecha son controvertidos y no permiten obtener resultados concluyentes. Esto hace necesario realizar futuros ensayos clínicos para confirmar o rebatir el uso a largo plazo de estos fármacos, que no están exentos de efectos adversos, principalmente la aparición de especies bacterianas resistentes.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Usefulness of Macrolides as Anti-Inflammatories in Respiratory Diseases

## ABSTRACT

The macrolides are antibiotics that, besides their anti-bacterial action, have an anti-inflammatory effect, by decreasing the activity of the immune cells and bacteria cell changes.

An increase the survival of patients suffering from diffuse panbronchiolitis was already seen in the 1980s, after being treated with erythromycin. Currently, the use of macrolides in various chronic inflammatory diseases has increased significantly. Clinical improvements associated to the administration of macrolides have been observed in diseases such as, cystic fibrosis, asthma, and bronchiectasis.

However, despite the apparent clinical benefit they seem to provide, the published results up until now are controversial and conclusive results are unable to be obtained. This means that further clinical trials are necessary to confirm or refute the long-term use of these drugs, which are not free of adverse effects, mainly the appearance of resistant bacteria.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Keywords:

Macrolides  
Antibiotic  
Anti-inflammatory  
Respiratory disease  
Bacterial resistances

## Introducción

Los macrólidos son antibióticos que se caracterizan por tener un anillo lactónico macrocíclico: i) de 14 átomos: eritromicina, claritromicina, oleandomicina o roxitromicina; ii) de 15 átomos: azitromicina, o iii) de 16 átomos: espiramicina y josamicina. Todos ellos actúan inhibiendo la síntesis de proteínas por unión a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano y bloquean el proceso de traslocación. Son antibióticos principalmente bacteriostáticos, aunque de acuerdo con la especie bacteriana, el tamaño del

inóculo, la fase de crecimiento bacteriano y las concentraciones del antibiótico en biofase, pueden tener también efectos bactericidas. El primer macrólido (eritromicina) posee actividad antibacteriana sobre la mayor parte de cocos grampositivos y algunos anaerobios y bacilos grampositivos. Los bacilos gramnegativos son intrínsecamente resistentes a eritromicina<sup>1</sup>.

La aparición de nuevos macrólidos, como claritromicina y azitromicina, ha permitido disponer de nuevas opciones terapéuticas en las infecciones bacterianas, en general, poco sensibles a otros antibióticos<sup>2</sup>. Las características farmacocinéticas de los macrólidos, como volumen de distribución elevado y acumulación intracelular, permiten alcanzar concentraciones tisulares elevadas, que en las vías respiratorias son del orden de 50 a 100 veces superiores a las concentraciones plasmáticas<sup>3,4</sup>. La claritromicina

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danielsevillasanchez@gmail.com (D. Sevilla-Sánchez).

presenta también actividad frente a *Chlamydia* sp., *Legionella* sp., *Mycoplasma* sp., *Mycobacterium avium complex* y *Helicobacter pylori*. A diferencia de la eritromicina, la azitromicina presenta actividad frente a la mayoría de los gérmenes gramnegativos, incluyendo aerobios, como *Haemophilus* sp., *Moraxella* sp. o *Neisseria* sp.

Además, los macrólidos presentan una actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora, mostrada in vivo e in vitro, en modelos animales y humanos y en diferentes situaciones clínicas<sup>5,6</sup>. Estas otras propiedades les confieren a los macrólidos un papel diferente a las clásicas utilidades como antibióticos y nuevas posibilidades terapéuticas.

## Mecanismos de acción

Aún no están del todo definidos los mecanismos de acción exactos por los que los macrólidos presentan esta actividad antiinflamatoria, si bien se conoce que actúan en diversos mecanismos moleculares, celulares y bacterianos (tabla 1).

Los efectos de los macrólidos en las células huésped incluyen alteraciones en las propiedades reológicas y en la producción mucosa. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y placebo controlado, en el que se administró claritromicina a dosis de 100 mg 2 veces al día durante 8 semanas a una población de 31 pacientes con hipersecreción mucosa asociada a bronquitis crónica, a bronquiectasias o a panbronquiolitis difusa, se observó en casi el 50% de los pacientes no sólo una disminución de la producción y la secreción mucosa, sino también un incremento del aclaramiento ciliar junto con una mayor facilidad en la expectoración<sup>7</sup>. Otros estudios mostraron datos similares al utilizar claritromicina a dosis de 400 mg/día durante un período de 7 días, con un aumento en la producción de esputo en el 38% de los pacientes<sup>8</sup>. Estos mismos efectos se habían descrito previamente para eritromicina<sup>9</sup>.

Asimismo, los macrólidos interfieren en la función de los neutrófilos y los macrófagos del tracto respiratorio, lo que altera los procesos de quimiotaxis, la migración y la activación celular<sup>10,11</sup>. Estas alteraciones afectan a la supervivencia celular, ya que la azitromicina, la claritromicina y la roxitromicina inducen apoptosis de linfocitos y neutrófilos<sup>12-16</sup>. Las moléculas implicadas en los procesos de adherencia también ven alterada su función, ya que la eritromicina, la roxitromicina y la claritromicina son capaces de disminuir su expresión<sup>17-20</sup>.

La producción de citocinas proinflamatorias está disminuida tras la administración de macrólidos. Diversas interleucinas (IL) con un reconocido papel en la inflamación, como la IL-1, la IL-6 o la IL-8, entre otras, tienen claramente inhibida su expresión<sup>21-26</sup>. Otros mediadores inflamatorios de fase aguda que también tienen reducida su expresión son el TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$ <sup>27-29</sup>. Por el contrario, el efecto de los macrólidos en la expresión de leucotrienos o factores de crecimiento celular no parece ser de relevancia<sup>30,31</sup>. Además, diversas especies con potencial oxidante que forman parte de la inmunidad innata de los neutrófilos, como el anión superóxido o el óxido nítrico, también se encuentran disminuidas por acción de la eritromicina, la claritromicina y la roxitromicina<sup>32-35</sup>.

Estos efectos en la disminución de los mediadores tendrían su origen en la alteración que los macrólidos causan en la unión de diversos factores de transcripción nuclear, como *nuclear factor-kappa B* (NF- $\kappa$ -B, 'factor nuclear kappa B') y *activator protein-1* (AP-1, 'activador de proteína 1'), en la unión al ADN de los promotores de los genes implicados, y se especula que la deficiencia de glutatión podría activar estos mecanismos<sup>36-40</sup>. La alteración de varias vías de señalización intracelular, como las proteínas cinasas (*mitogen active protein kinases*), también podría inhibir la expresión de los genes<sup>41-44</sup>.

Los macrólidos inducen la expresión de transportadores celulares, como azitromicina administrada (500 mg/día) durante un mes, que induce la expresión de la *multidrug*

**Tabla 1**  
Mecanismos de acción implicados en la actividad antiinflamatoria de los macrólidos

Efectos y características	
<i>Mecanismos de acción de macrólidos en las células huésped</i>	
Producción mucosa y propiedades reológicas	Menor secreción, mayor elasticidad y movimiento ciliar
Funcionalidad de las células del sistema inmunitario	Disminución en neutrófilos y macrófagos de la quimiotaxis, la migración y de la activación celular. Aumento de apoptosis
Producción de citocinas	Disminución de la expresión de moléculas de adherencia celular: Mac-1, ICAM-1, beta-2-integrinas (CD11b/CD18), E-selectina, LFA-3 y VCAM-1
Producción de especies oxidantes	Disminución de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-4, IL-5, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , PGF <sub>1<math>\alpha</math></sub> , PGE <sub>2</sub> y GM-CSF. Sin alteración de IL-2 y LTB <sub>4</sub>
Factores de transcripción nuclear y vías de regulación génica	Disminución de anión superóxido, NADPH oxidasa y nitroso-sintasa
Vías metabólicas de señalización intracelulares	Alteración de la unión a ADN de NF- $\kappa$ -B y AP-1, promotores de genes de citocinas proinflamatorias
Transportadores de la membrana	Inhibición en la expresión de genes de proteínas mucoides vía ERK
Uniones celulares	Alteración de la vía de <i>proteincinasas</i> (MAPK): JNK
Anticuerpos plasmáticos	Incremento de la expresión de MPR1 y MDR1
	Incremento en la expresión de moléculas <i>tight junctions</i> : <i>claudins</i> , <i>occludins</i> y JAM
	Sin efecto en BPI-ANCA
<i>Mecanismos de acción de macrólidos en poblaciones bacterianas</i>	
Efectos en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Alteración de factores de virulencia: disminución de producción de <i>biofilm</i> (biocapa) y menor movilidad
	Alteración del sistema <i>quorum sensing</i> (sistema de percepción por quorum): reducción de la transcripción de genes implicados ( <i>lasI</i> y <i>rhIR</i> ). Menor expresión de proteínas de estrés ( <i>Gro-ELK</i> )

ADN: ácido desoxirribonucleico; AP-1: *activator protein-1* 'activador de proteína 1'; BPI-ANCA: *antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against bactericidal permeability-increasing protein*; CD: *cluster of differentiation*; ERK: *extracellular signal regulated kinase* 'cinasa regulada por señal extracelular'; GM-CSF: *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* 'factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos'; ICAM-1: *intercellular adhesion molecule 1* 'molécula de adhesión intercelular 1'; IFN: interferón; IL: interleucina; JAM: *junctional adhesion molecules* 'moléculas de adhesión para la unión'; JNK: *c-jun N-terminal kinase*; LFA-3: *lymphocyte function-associated antigen 3* 'antígeno asociado a la función linfocitaria 3'; LTB<sub>4</sub>: leucotrieno B-4; Mac-1: *macrophage adhesion molecule 1*; MAPK: *mitogen active protein kinase* 'mitógeno activador de proteincinasa'; MDR1: *multidrug resistance protein 1* 'proteína de resistencia a múltiples fármacos 1'; MPR1: *multidrug resistance associated protein 1*; NADPH: *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced* 'dinucleotido de nicotinamida y adenina, fosfato reducido'; NF- $\kappa$ -B: *nuclear factor-kappa B* 'factor nuclear kappa B'; PGE<sub>2</sub>: prostaglandina E-2; PGF<sub>1 $\alpha$</sub> : prostaglandina F-1 $\alpha$ ; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; VCAM-1: *vascular cell adhesion molecule 1* 'molécula de adhesión a célula vascular'.

*resistance-associated protein-1*. Este transportador pertenece a la clase *adenosine triphosphate binding cassette* (ATP binding cassette, 'adenosintrifosfato binding cassette'), la misma clase a la que pertenecen los transportadores de iones cloruro *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR, 'proteína reguladora de la conductabilidad'), que se encuentran alterados en la fibrosis quística (FQ). Al tratarse de transportadores que actúan con mecanismos de acción similares, la expresión de la *multidrug resistance-associated protein-1* supondría un mecanismo compensador en el transporte de iones cloruro, y así suplir los transportadores CFTR dañados, lo que tiene un resultado final de un beneficio clínico evidente<sup>45-58</sup>.

La azitromicina también altera la unión entre las células. Las uniones herméticas o *tight junctions* están localizadas en la membrana de las células epiteliales y forman parte de la barrera que regula el movimiento de iones y solutos a través de ellas. La azitromicina induce la formación de las proteínas que forman las *tight junctions*, efecto que la eritromicina no parece presentar<sup>49</sup>.

También se ha estudiado el efecto de la azitromicina sobre los *antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against bactericidal permeability-increasing protein* (BPI-ANCA). La BPI es una proteína asociada a la membrana de los neutrófilos que le confiere propiedades bactericidas y antiendotoxinas. Los anticuerpos anti-BPI se encuentran elevados en los pacientes con FQ, y anulan estos efectos defensivos, lo que se correlaciona con un deterioro de la función pulmonar y una mayor colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. La hipótesis de que los macrólidos pueden disminuir los BPI-ANCA se ha estudiado en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 3 meses de duración, en el que se administró azitromicina (250 mg 2 veces por semana) a 18 pacientes con FQ, y no se pudo demostrar efecto significativo en la disminución de los BPI-ANCA<sup>50</sup>.

Los efectos que ejercen los macrólidos sobre las poblaciones bacterianas y que permiten explicar su acción antiinflamatoria son la alteración de los factores de virulencia y los mecanismos de comunicación<sup>51,52</sup>. En el caso de *P. aeruginosa*, uno de los mecanismos que confiere resistencia a las defensas naturales del huésped y menor sensibilidad a la acción de antibióticos es la formación de una capa externa protectora compuesta de alginateos, también llamada "biofilm". La claritromicina y la azitromicina inhiben el acoplamiento y retardan la formación del *biofilm*<sup>53,54</sup>. La formación del *biofilm* y los factores de virulencia en *P. aeruginosa* están controlados por un sistema de comunicación entre bacterias conocido como *quorum sensing*<sup>55,56</sup>. Los macrólidos inhiben varios de los genes implicados en la expresión de proteínas de este sistema, por ejemplo, la azitromicina reduce la transcripción de *lasI* y de *rhIR* y también ciertas proteínas de estrés, como Gro-ELK, lo que conlleva una menor movilidad bacteriana, un incremento de la susceptibilidad a la fagocitosis y una mayor mortalidad bacteriana<sup>57-59</sup>. Otros mecanismos propios de los macrólidos y que están implicados en la alteración de la formación del *biofilm* incluyen la inhibición del ciclo de la guanosino-difosfo-D-manosa-deshidrogenasa y la alteración de las fimbrias<sup>60-62</sup>.

### Efecto antiinflamatorio de los macrólidos y su utilidad en las enfermedades respiratorias

Desde que los macrólidos se empezaron a utilizar en la década de 1970 en el tratamiento del asma y tras los espectaculares resultados obtenidos en los pacientes afectados de panbronquiolititis difusa (PBD), su uso como tratamiento antiinflamatorio se extendió a otras enfermedades respiratorias, como la FQ, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las bronquie-

tasias y el síndrome de bronquiolititis obliterante (BOS, *bronchiolitis obliterans syndrome*), entre otras<sup>63,64</sup>.

#### Panbronquiolititis difusa

La PBD es una enfermedad respiratoria crónica de etiología desconocida, descrita casi exclusivamente en varones adultos de Japón, que presenta numerosas similitudes con la FQ<sup>65</sup>. Se caracteriza por una inflamación crónica de las vías respiratorias junto con una destrucción progresiva del parénquima pulmonar. Los microorganismos que colonizan inicialmente las vías respiratorias de estos pacientes son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Posteriormente, se aísla hasta en el 70% de los pacientes *P. aeruginosa* con fenotipo mucóide, lo que conlleva una supervivencia a los 5 años de sólo un 8%. Al introducir eritromicina oral al tratamiento convencional, la mortalidad disminuye sustancialmente y la supervivencia aumenta hasta el 92%<sup>64-67</sup>. La claritromicina también ha demostrado su utilidad en esta enfermedad con unos resultados similares a los descritos por eritromicina<sup>68</sup>.

#### Fibrosis quística

La FQ se caracteriza por una alteración o una ausencia de la CFTR que regula el paso del ión cloruro a través de la superficie de las células epiteliales. Esto hace que las secreciones gastrointestinales y respiratorias sean más viscosas y espesas, por lo que obliteran estas vías, y favorecen las infecciones y la aparición de lesiones por mediación de productos inflamatorios y tóxicos bacterianos. Los patógenos que dominan en las etapas iniciales de la enfermedad son *S. aureus* y *H. influenzae*. En fases más avanzadas, la colonización es por *P. aeruginosa*, predominante de tipo mucóide (productores de *biofilms*). El sistema inmunitario concentra la presencia de una gran cantidad de neutrófilos en las vías aéreas que desencadenan una gran respuesta inflamatoria con la producción de citocinas y productos oxidantes que dañan el parénquima pulmonar.

La utilización de macrólidos en la FQ se basa en los resultados obtenidos en pacientes con PBD y las numerosas similitudes que ambas enfermedades comparten<sup>65</sup>. La tabla 2 recoge los principales estudios clínicos realizados con macrólidos en FQ.

Desde que Jaffe et al<sup>69</sup> publicaran el primer estudio del que se tiene constancia formal de la aportación de un macrólido (azitromicina) en el tratamiento de la FQ se han publicado nuevos resultados del uso de macrólidos. Diversos estudios observacionales del uso de azitromicina en FQ<sup>70-75</sup> muestran una mejora de la función pulmonar en el *forced expired volumen in first second* (FEV<sub>1</sub>, 'volumen espiratorio forzado del primer segundo') con incrementos desde un 1,07<sup>73</sup> hasta un 21%<sup>70</sup>. Existe también un incremento generalizado de la *forced vital capacity* (FVC, 'capacidad vital forzada') desde un 0,97 hasta un 16,4%, aunque no siempre con significación estadística<sup>71</sup>. Únicamente en uno de los estudios la ausencia de colonización por *P. aeruginosa* no fue criterio de exclusión<sup>72</sup> y, aunque existen resultados positivos (mejoría de la función pulmonar e incremento en el peso de los pacientes), los resultados del estudio se presentan globalmente sin un análisis por subgrupo de los pacientes no colonizados. Estos estudios muestran otros resultados interesantes, como: i) el incremento generalizado tanto del peso como del índice de masa corporal; ii) la disparidad en cuanto a los controles microbiológicos, ya que si bien algunos estudios no muestran alteración en la flora habitual<sup>71</sup>, otros muestran un descenso significativo de *P. aeruginosa* morfotipo mucóide en muestras de esputo<sup>73,75</sup>, disminución de *S. aureus* o aumento de *Stenotrophomonas maltophilia*<sup>75</sup>, y iii) los efectos en la disminución de los síntomas

**Tabla 2**  
Estudios realizados con macrólidos en pacientes con fibrosis quística

Referencia	Diseño del estudio	N.º de pacientes; edad media (intervalo ± DE) en años	Fármaco; posología; duración media (intervalo) en meses	Resultados y comentarios
Jaffé et al, 1998 <sup>69</sup>	Abierto, no aleatorizado	7; 12,1 (5,8-16,8)	AZM; ND; 7,2 (3,6-14,4)	ΔFEV <sub>1</sub> : 11% ΔFVC: 11,3%
Anstead et al, 1999 <sup>70</sup>	Abierto, no aleatorizado	20; ND	AZM; 250 mg/48 h; 9,4 (2-18)	ΔFEV <sub>1</sub> : 21% Sin efectos adversos destacables
Anstead et al, 2000 <sup>71</sup>	Abierto, no aleatorizado	14; 24 (12-36)	AZM; 250 mg/48 h; 22,3 (16-33)	ΔFEV <sub>1</sub> : 18,9%; ΔFVC: 10,4% Sin alteración de peso, colonización ni patrón de resistencia
Pirzada et al, 1999 <sup>72</sup>	Retrospectivo, casos y controles	36; ND	AZM; 250 mg/día; 9,4	ΔFEV <sub>1</sub> : 5,9%; ΔFVC: 9,4% (respecto al grupo control) Mayor incremento de peso
Ordoñez et al, 2001 <sup>83</sup>	Prospectivo, simple ciego	10; ND (19-26)	Claritromicina; 500 mg/12 h; 1,5	Sin cambios en FEV <sub>1</sub> , FVC ni en los marcadores de la inflamación
Hansen et al, 2002 <sup>73</sup>	Retrospectivo	50; 30,1 (18,1-53,8)	AZM; 250 mg/día; 8 (4-12)	ΔFEV <sub>1</sub> : 1,07%; ΔFVC: 0,97%
Wolter et al, 2002 <sup>76</sup>	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	60; 27,9 (18-44)	AZM; 250 mg/día; 3	ΔFEV <sub>1</sub> : 3,6%; ΔFVC: 5,7% (respecto al grupo control) En el grupo con AZM: menos ciclos de ATB i.v., menos días de ATB i.v. y mejor calidad de vida. Descenso de PCR
Equi et al, 2002 <sup>77</sup>	Prospectivo, grupos cruzados, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	41; 13,8 (8,1-18,6)	AZM; 250 mg/día (si ≤ 40 kg) y 500 mg/día (si > 40 kg); 6	ΔFEV <sub>1</sub> (respecto al grupo control): 5,4%. En el grupo con AZM: menos ciclos de antibióticos orales; sin cambios en los marcadores de inflamación
Pirzada et al, 2003 <sup>74</sup>	Retrospectivo, casos y controles	20; 18,6 (ND)	AZM; 250 mg/día; 21	ΔFEV <sub>1</sub> : 17,6% y ΔFVC: 16,4% (respecto al grupo control). En el grupo con AZM: menos exacerbaciones graves y mayor incremento de peso
Saiman et al, 2003 <sup>78</sup>	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	185; 20,4 (ND)	AZM; 250 mg/día, 3 días a la semana (si ≤ 40 kg) o 500 mg/día 3 días a la semana (si > 40 kg); 5,6	La colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> es criterio de inclusión. ΔFEV <sub>1</sub> : 6,2%; ΔFVC: 5% (respecto al grupo placebo) En el grupo con AZM: menos exacerbaciones, menor estancia hospitalaria, mayor incremento de peso y sin cambios en marcadores de inflamación
Hansen et al, 2005 <sup>75</sup>	Observacional, prospectivo, estudio de cohortes	45; 29 (17,5-50)	AZM; 250 mg/día; 12	Mejora del estado nutricional e IMC; mejora en FEV <sub>1</sub> y FVC  ↓ cepas <i>P. aeruginosa</i> mucosas; ↓ PCR; sin cambios en tratamiento ATB. Escasos efectos adversos
Clement et al, 2006 <sup>80</sup>	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	82; 11 (± 3,3)	AZM; 250 mg/día, 3 días a la semana (si ≤ 40 kg) o 500 mg/día 3 días a la semana (si > 40 kg); 12	ΔFEV <sub>1</sub> sin diferencias significativas entre los 2 grupos ↓ n.º de exacerbaciones en grupo de AZM y subgrupo colonizado ↓ n.º de ATB oral en grupo de AZM y subgrupo colonizado
Steinkamp et al, 2008 <sup>82</sup>	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	38; 23,7 (± 7,6)	AZM; 20-29 kg: 500 mg, 30-39 kg: 750 mg, 40-49 kg: 1.000 mg, ≥ 50 kg: 1.250 mg. Una vez/semana; 8	Sin efectos adversos destacados La colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> es criterio de inclusión. ΔFEV <sub>1</sub> : -3,7% ↓ en marcadores de inflamación: PCR, IL-8 y LBP ↓ de cultivos de <i>P. aeruginosa</i> y alginato en esputo Mejora en calidad de vida. Escasos efectos adversos

ΔFEV<sub>1</sub>: diferencia entre final e inicio del volumen espiratorio forzado del primer segundo; ΔFVC: diferencia entre final e inicio de la capacidad vital forzada; ATB: antibiótico; AZM: azitromicina; DE: desviación estándar; IL: interleucina; IMC: índice de masa corporal; i.v.: intravenoso; LBP: proteína de unión a lipopolisacárido; ND: no datos; PCR: proteína C reactiva.

de agudización y el uso de antibióticos intravenosos difieren entre los que muestran un efecto positivo, menos exacerbaciones y menos antibióticos<sup>74</sup> y aquéllos en los que no existe alteración<sup>75</sup>. Cabe destacar que en ninguno de estos estudios se detectaron efectos secundarios importantes.

Desde que Wolter et al<sup>76</sup> presentaran los resultados de su estudio, han sido 5 los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y placebo controlados que se han publicado con el uso de azitromicina en la FQ. Las poblaciones estudiadas corresponden

principalmente a pacientes jóvenes y a menores de edad, y sólo un estudio se realizó en pacientes adultos<sup>76</sup>. La colonización por *P. aeruginosa* es criterio de inclusión solamente en 2 de los trabajos<sup>78,82</sup>, mientras que en el resto de los estudios no se tiene en cuenta este estado<sup>76,77,80</sup>. Las dosis de macrólidos utilizadas en todos ellos son similares: 250 mg de azitromicina 3 veces por semana si el paciente pesa menos de 40 kg o 500 mg si el peso es mayor de 40 kg, aunque en el estudio realizado sólo en adultos<sup>76</sup> no se ajusta la dosis según el peso y todos los pacientes reciben la

dosis fija de 250 mg. Excepcionalmente, el estudio de Steinkamp et al.<sup>82</sup> es el único que utiliza una posología única semanal y ajustada según peso: 20–29 kg (500 mg); 30–39 kg (750 mg); 40–49 kg (1.000 mg), y mayor o igual a 50 kg (1.250 mg).

En referencia a los resultados, se observa la mejora de la función pulmonar en 3 de los estudios con un incremento del FEV<sub>1</sub> y de la FVC en 2 de estos estudios. En otros 2 estudios<sup>80,82</sup> no se hallan diferencias significativas en ninguno de estos 2 parámetros en comparación con placebo. En concreto, en uno de éstos<sup>82</sup> se observa una tendencia a la inversa al disminuir la función pulmonar respecto a la basal, si bien esto puede justificarse por el hecho de que el estudio se inicia inmediatamente después de recibir un ciclo de antibióticos, a diferencia del resto de los estudios.

La mayoría de los ensayos coinciden en que el uso de azitromicina permite reducir no sólo el número de agudizaciones, sino también el número de ciclos de tratamiento antibiótico utilizados, lo que implica una disminución de la estancia hospitalaria de 3 a 5 días aproximadamente<sup>76,78</sup>. Los efectos del tratamiento en el estado nutricional sólo muestran un ligero incremento del peso (0,7 kg) respecto a placebo en uno de los estudios<sup>78</sup>. La mejora en la calidad de vida de los pacientes se observó en 3 de los ensayos con escalas de valoración diversas<sup>76,78,82</sup>.

En cuanto a los mecanismos de acción implicados, 2 de los estudios documentan una disminución en la proteína C reactiva en el grupo tratado con azitromicina<sup>76,82</sup>, mientras que otros no encuentran diferencias en la producción de IL-8 respecto a los pacientes con placebo, aunque sí las encuentran en la producción de elastasa<sup>77,78</sup>. Dos de los ensayos reportan efectos adversos principalmente a nivel gastrointestinal<sup>76,78</sup>. En este aspecto, cabe destacar que la azitromicina en el estudio de Steinkamp et al.<sup>82</sup>, en el que se administra en dosis única semanal, no presenta mayores efectos adversos que en los otros estudios, como era de esperar<sup>81</sup>.

En cuanto al efecto del tratamiento sobre la flora bacteriana, sólo el estudio de Saiman et al.<sup>78</sup> informa que el empleo de azitromicina a largo plazo produce la aparición de cepas de *S. aureus* meticilín sensibles (menos del 10% de los pacientes), mientras que en la colonización por *P. aeruginosa* no se observa alteración. En cambio, Steinkamp et al.<sup>82</sup> apuntan una reducción del 25% de cultivos positivos por *P. aeruginosa* en esputo después de 8 semanas de tratamiento con azitromicina así como una ligera disminución en los cultivos positivos por *S. aureus*.

Dada la heterogeneidad observada en la respuesta al tratamiento, Saiman et al.<sup>78</sup> decidieron estudiar la relación entre la respuesta clínica al tratamiento y el fenotipo in vitro de *P. aeruginosa* en un subgrupo formado por 41 de los 81 pacientes que incluyeron en el ensayo y que presentaban mayor variabilidad de respuesta a azitromicina (incrementos de FEV<sub>1</sub> > 10% o descensos < 5%)<sup>79</sup>. Se observó que el fenotipo que cumplía el criterio para seleccionarse como “cambio de fosfolipasa C” se correlacionaba con los posibles resultados obtenidos en la clínica, con una correlación significativa con el cambio del FEV<sub>1</sub> y en el número y la duración de las agudizaciones, por lo que los autores concluyen que identificar previamente los fenotipos fosfolipasa C contribuiría a mejorar los efectos clínicos de la azitromicina en los pacientes con FQ dada la correlación de este fenotipo con la mejoría en los parámetros de función pulmonar. De la misma manera, Clement et al.<sup>80</sup> al realizar la estratificación de los resultados demuestran que la subpoblación de pacientes con FQ que carecen de colonización por *P. aeruginosa* por estar en las primeras etapas de la enfermedad también es candidata a beneficiarse de las mejorías clínicas del uso de azitromicina.

Las diferencias en la posología se han estudiado en un ensayo clínico, doble ciego, realizado en 208 pacientes jóvenes (edad media de 21,2 años) con FQ que se aleatorizan a recibir

azitromicina diaria (250 mg) o una única dosis semanal (1.200 mg) durante 6 meses. No se hallaron diferencias entre los 2 grupos en cuanto al FEV<sub>1</sub>, a la FVC, al número de ingresos, a los días de hospitalización, a la calidad de vida ni a la población bacteriana en los cultivos. Tan sólo en los pacientes de menor edad se produjeron mejoras significativas respecto al peso y a la altura en el grupo de tratamiento diario. Los pacientes con dosis única semanal presentaron mayores efectos secundarios gastrointestinales respecto al otro grupo, y cabe destacar que 5 pacientes infectados por *S. aureus* desarrollaron resistencias a la azitromicina durante el tratamiento<sup>81</sup>.

Sólo un único estudio ha evaluado el efecto de la claritromicina en FQ. Tras 6 semanas de tratamiento no se hallaron mejoras significativas en la función pulmonar (FEV<sub>1</sub> y FVC) ni en los diferentes marcadores de inflamación. Sólo un paciente presentó una mejoría clínicamente significativa en el FEV<sub>1</sub>, y resultó tener un mayor ajuste de la dosis de inmunoglobulinas (Ig) para *Mycoplasma pneumoniae*, por lo que en este caso parece que la mejoría mostrada no se atribuye al efecto antiinflamatorio (sin cambios en marcadores de inflamación), sino al efecto antibiótico de los macrólidos<sup>83</sup>.

### Asma

Es a principios de los años 70 cuando se probó el efecto de los macrólidos como agentes ahorradores de esteroides en un ensayo clínico doble ciego y de grupos cruzados, en el que comparaban troleandomicina con placebo en 74 pacientes con asma grave dependiente de corticoides. Presentaron mejora clínica dos tercios de los pacientes con reducción en producción de esputo, mejora de la función pulmonar, disminución de la necesidad de broncodilatadores y mejora en la evaluación subjetiva de su enfermedad<sup>63</sup>.

En el año 2005 se publican los resultados de una revisión Cochrane<sup>84</sup> que recoge los datos de 7 estudios que seleccionaron en total a 416 pacientes participantes. Se evaluaron sólo aquellos estudios que cumplían los siguientes criterios de inclusión: i) ensayos clínicos controlados aleatorizados y doble ciego; ii) pacientes (niños o adultos) con asma crónica y de gravedad variable (leve, intermitente, moderada y grave); iii) en tratamiento con macrólidos (claritromicina en 3 estudios, roxitromicina en 2 estudios y troleandomicina en otros 2 estudios) durante más de 4 semanas, y iv) que evalúen los síntomas asmáticos y al menos una de las siguientes medidas como resultado primario de la función pulmonar: FEV<sub>1</sub>, FVC y flujo espiratorio máximo. Los resultados en el FEV<sub>1</sub> muestran que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los macrólidos y el placebo para los estudios de grupos cruzados, y la estimación del efecto agrupado para los 2 ensayos de grupos paralelos no fue significativa. Los resultados para la FVC no muestran diferencias estadísticamente significativas para los estudios cruzados. En cuanto al consumo de corticoides, tampoco se hallaron diferencias significativas. Respecto a las medidas de los resultados secundarios, en los síntomas generales hubo una diferencia a favor del macrólido en la reducción de los síntomas, y en cuanto a la tolerabilidad de los fármacos, no se informó de episodios adversos importantes en la función gastrointestinal, hepática ni de diferencias significativas en cuanto a la retirada de pacientes en los distintos grupos de tratamiento. Los autores recuerdan que para la interpretación de los resultados obtenidos debe tenerse en cuenta que se han empleado diferentes tipos de intervenciones, que se han incluido diferentes tipos de pacientes asmáticos (según gravedad e infección crónica por *Chlamydia pneumoniae*) y que las medidas de los resultados son heterogéneas entre los diferentes estudios, pero que a pesar de estas limitaciones, los estudios indican una cierta tendencia respecto a los efectos de los

macrólidos sobre la reducción de los síntomas y la mejoría de la función pulmonar, como una mejoría en la puntuación de los síntomas, una reducción significativa de los marcadores de inflamación eosinofílica y una disminución de la hipersensibilidad bronquial. Asimismo, concluyen que de acuerdo con el número pequeño de pacientes evaluados, se necesitan estudios adicionales para establecer la eficacia de los macrólidos en esta enfermedad y, en especial, en algunos subgrupos de pacientes asmáticos, como aquellos con indicios de infección bacteriana crónica.

Posterior a esta revisión, se han publicado nuevos estudios con el uso de claritromicina y azitromicina en asma. La claritromicina se ha estudiado en 2 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego. En el primero de ellos, 45 pacientes con asma grave refractaria se aleatorizaron a recibir durante 8 semanas placebo o claritromicina (500 mg/12 h). Los resultados mostraron una reducción de IL-8 y del número de neutrófilos, sin observar cambios en el recuento de eosinófilos. Estos marcadores aumentaron hasta niveles basales 4 semanas después de suspender el tratamiento. En cuanto a los parámetros clínicos, existe una disminución de los sibilantes y una mejoría en los índices de calidad de vida en el grupo tratado, pero no existen cambios en el FEV<sub>1</sub> ni en la respuesta dependiente de la dosis a suero salino hipertónico. En el análisis por subgrupo (asma no eosinofílica), se observa una mayor reducción de los marcadores de inflamación así como una mejoría superior en los índices de calidad de vida<sup>85</sup>. En el segundo de los ensayos, se evaluó el efecto de la claritromicina (15 mg/kg/día en 2 tomas) durante 5 días en 43 niños con exacerbación aguda del asma. Únicamente las concentraciones nasofaríngeas de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-10 se encuentran significativamente reducidas en el grupo de tratamiento a los 3 meses, y se observa, además, una tendencia de mayor efecto en los pacientes con evidencia de infección por *C. pneumoniae* o *M. pneumoniae*, por lo que los autores concluyen que dados los resultados microbiológicos, el mecanismo inmunomodulador no debe ser completamente independiente de la actividad de claritromicina como agente antiinfeccioso para el tratamiento del asma. En este estudio no se hallan diferencias en las citocinas en suero ni tampoco en las variables clínicas: disnea, tos, estertores, sibilancias, fiebre o escala de valoración del asma<sup>86</sup>.

La azitromicina se ha estudiado en 2 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego. El primero de ellos, realizado en 16 niños, no demostró después de 8 semanas de tratamiento diferencias significativas en la

función pulmonar. No obstante, sí mostró reducción significativa del número de neutrófilos y mejora en la hiperreactividad bronquial postinhalación de suero salino hipertónico<sup>87</sup>. En el segundo de los estudios, 45 pacientes con asma crónica de gravedad variable se aleatorizaron a recibir azitromicina (600 mg/día durante 3 días consecutivos, seguido de 600 mg/semana durante un total de 6 semanas [o una cantidad idéntica de placebo]). Se observa que existe una mejora en los síntomas de asma así como una disminución del uso de inhaladores de rescate en el grupo de azitromicina, y se mantienen las mejoras a los 3 meses de la finalización del tratamiento. Los niveles basales de IgA anti-*Chlamydia* elevados se asociaron positivamente a peores síntomas del asma y, aunque la mejora de los síntomas de asma atribuibles a azitromicina en pacientes con elevado ajuste de dosis de IgA fue del 28 frente al 12% de los pacientes con bajo ajuste de dosis de IgA, no se alcanzó significación estadística en las diferencias. Tampoco fue significativa la disminución de las IgA anti-*Chlamydia* tras el tratamiento<sup>88</sup>.

### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Los estudios de macrólidos en EPOC se han realizado con claritromicina, azitromicina y eritromicina. Los resultados muestran, en general, un efecto antiinflamatorio por: i) disminución de la concentración sérica y en esputo de citocinas, como IL-8 y TNF- $\alpha$ <sup>89,90</sup>, y de otros mediadores, como la lactoferrina, la beta-2-microglobulina<sup>90</sup>, la *mannose binding lectin*, la *surfactant protein D* y la *alveolar macrophage mannose receptor*<sup>91,92</sup>, y ii) cambios en la función celular, como disminución de la degranulación y de los procesos oxidativos en neutrófilos<sup>89</sup>, incremento en la expresión de receptores de manosa<sup>91</sup>, aumento de la capacidad fagocítica de los macrófagos alveolares y reducción de la apoptosis de las células epiteliales bronquiales<sup>92</sup>. No obstante, estos resultados no se correlacionan con los de los estudios de Bernajee et al<sup>93-95</sup> realizados con claritromicina (500 mg/día durante 3 meses), dado que no prueban alteración en los niveles de citocinas inflamatorias ni en el número de las células en esputo. Sin embargo, sí encuentran correlación significativa entre el número total de neutrófilos en esputo y los síntomas respiratorios.

**Tabla 3**  
Estudios realizados con macrólidos en pacientes con bronquiectasias

Referencia	Diseño del estudio	N.º de pacientes; edad media (intervalo $\pm$ DE) en años	Fármaco; posología; duración media ( $\pm$ DE) en meses	Resultados y comentarios
Koh et al, 1997 <sup>100</sup>	Aleatorizado, doble ciego, placebo controlado	25; 13 ( $\pm$ 2,6)	Roxitromicina; 4 mg/kg/12 h; 3	Disminución de la reactividad de la vía respiratoria (test de metacolina)
Tsang et al, 1999 <sup>98</sup>	Aleatorizado, doble ciego, placebo controlado	21; 54,28 (35-75)	Eritromicina; 500 mg/12 h; 2	$\uparrow$ FEV <sub>1</sub> y FVC; disminución en el volumen de esputo
Davies et al, 2004 <sup>99</sup>	Prospectivo, abierto	39; 51,6 (18-77)	AZM; 500 mg/día $\times$ 6 días, seguido de 250 mg/día por 6 días y continúa con 250 mg/3 $\times$ semana; 20 ( $\pm$ 10,1)	$\downarrow$ síntomas y esputo Mejoría de la espirometría
Cymbala et al, 2005 <sup>102</sup>	Aleatorizado, abierto, cruzado	11; ND	AZM; 500 mg/2 veces por semana; 6	$\downarrow$ volumen de esputo
Yalcin et al, 2006 <sup>101</sup>	Aleatorizado, placebo controlado	34; 12,5 (9-16)	Claritromicina; 15 mg/kg/día; 3	$\downarrow$ volumen de esputo $\downarrow$ marcadores de esputo
Anwar et al, 2008 <sup>105</sup>	Retrospectivo, abierto	56; 63 ( $\pm$ 12,9)	AZM; 250 mg/día, 3 días a la semana; 9,1 ( $\pm$ 7,5)	$\uparrow$ FEV <sub>1</sub> , disminución de la frecuencia de exacerbaciones Disminución clínicamente significativa de cultivos Seis abandonos por efectos adversos

AZM: azitromicina; DE: desviación estándar; FEV<sub>1</sub>: *forced expired volumen in first second* 'volumen espiratorio forzado del primer segundo'; FVC: *forced vital capacity* 'capacidad vital forzada'; ND: no datos.

Los resultados favorables en la respuesta clínica son escasos, ya que únicamente los estudios de Wilkinson-Seemungal et al<sup>96,97</sup> realizados con eritromicina (250 mg/12 h durante un año en 109 pacientes aleatorizados en un ensayo clínico doble ciego y placebo controlado) informan de una reducción significativa en la incidencia de agudizaciones a pesar de no hallar diferencias significativas en el FEV<sub>1</sub>. Igualmente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en determinados marcadores de inflamación: IL-6, IL-8 o proteína C reactiva.

### Bronquiectasias

Los diferentes estudios realizados (tabla 3) con macrólidos muestran mejoras diversas en los parámetros clínicos, y en todos ellos se aprecia una disminución de la producción mucosa y de las características purulentas de los esputos. Las mejoras en las pruebas espirométricas difieren entre: i) los estudios que prueban un incremento de la función pulmonar por mejoras en FEV<sub>1</sub>, FVC<sup>98,99,105</sup>, *maximum change in forced expired volumen in first second* ( $\Delta$ FEV<sub>1max</sub>, 'cambio máximo en el volumen espiratorio forzado del primer segundo')<sup>100</sup> y *forced expiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity* (FEF<sub>25-75</sub>, 'flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada')<sup>101</sup>; ii) los estudios que muestran estabilización de los diferentes parámetros<sup>102</sup>, y iii) los estudios en los que no se hallan diferencias respecto a los valores pretratamiento de FEV<sub>1</sub><sup>100,101</sup>. Los estudios realizados con azitromicina también informan sobre

la reducción de agudizaciones, la necesidad de antibióticos parenterales y los reingresos hospitalarios<sup>99,102,103</sup> así como de la disminución de cultivos positivos de esputo en pacientes colonizados<sup>105</sup>. Las mejoras clínicas asociadas al uso de claritromicina también disminuirían el número de ingresos hospitalarios<sup>104</sup>. La roxitromicina produce un aumento significativo de la dosis necesaria de metacolina necesaria para producir una caída del 20% (PD<sub>20</sub>) en el FEV<sub>1</sub><sup>100</sup>. En cuanto a los marcadores de inflamación, tan sólo la azitromicina ha podido demostrar disminución de IL-8 en el *bronchoalveolar lavage* (BAL, 'lavado broncoalveolar')<sup>101</sup>, mientras que el resto de los marcadores, como IL-1, IL-10, TNF- $\alpha$  y leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), no muestran alteración<sup>98,101</sup>. Por otra parte, el recuento de neutrófilos y macrófagos no se ve alterado en esputo<sup>98</sup>, pero sí existe disminución en el BAL<sup>101</sup>.

### Síndrome de bronquiolitis obliterante

Las primeras referencias al uso de macrólidos en esta enfermedad son de la década de 1990, cuando Ichikawa et al<sup>106</sup> utilizaron eritromicina a dosis bajas (600 mg/día) durante 3-4 meses en 6 pacientes con síndrome de bronquiolitis idiopático no asociado a trasplante, y obtuvieron unos buenos resultados clínicos, radiológicos y fisiológicos. A raíz de los resultados obtenidos, se introduce esta opción terapéutica (eritromicina [10 mg/kg]) en las bronquiolitis postransplante y se observa una mejoría clínica en los parámetros de función pulmonar FEV<sub>1</sub>, FVC, *diffusing lung capacity for carbon*

**Tabla 4**  
Estudios realizados con macrólidos en pacientes con síndrome de bronquiolitis obliterante

Referencia	Diseño del estudio	N.º de pacientes; edad media (intervalo $\pm$ DE) en años	Fármaco; posología; duración media (intervalo) en meses	Resultados y comentarios
Gerhardt et al, 2003 <sup>108</sup>	Abierto, prospectivo	6; 39,6 (23-53)	AZM; 250 mg/día $\times$ 5 días, seguido de 250 mg/3 $\times$ semana; 3,19 (1,63-4,76)	$\uparrow$ FEV <sub>1</sub> del 17,1% (absoluto de 0,5 l)
Verleden et al, 2004 <sup>109</sup>	Abierto, prospectivo	8; 36 (5-61)	AZM; 250 mg/día por 5 días, seguido de 250 mg/3 veces por semana; 5,95 (2,8-8,4)	$\uparrow$ FEV <sub>1</sub> del 18,3% (absoluto de 0,328 l) a las 12 semanas; del 22,0% (absoluto de 0,353 l) a las 24 semanas; del 33,3% (absoluto de 0,533 l) a las 36 semanas
Khalid et al, 2005 <sup>110</sup>	Abierto, prospectivo	8; 36 (18-63)	AZM; 500 mg/día por 3 días, seguido de 250 mg/3 veces por semana; 2,8	$\uparrow$ FEV <sub>1</sub> del 20,58% (absoluto de 280 ml) $\uparrow$ FVC del 21,57% (absoluto de 410 ml). Sin efectos adversos
Yates et al, 2005 <sup>111</sup>	Retrospectivo	20; 38 (17-59)	AZM; 250 mg/48h; 3-11	$\uparrow$ de FEV <sub>1</sub> a los 3 meses de 110 ml
Shitrit et al, 2005 <sup>114</sup>	Abierto, prospectivo	11; 53,5 (40-67)	AZM; 250 mg/3 veces por semana; 10	No se encuentran mejoras en la función pulmonar
Stover et al, 2005 <sup>118</sup>	Abierto, prospectivo	6; 63,3 ( $\pm$ 7,11)	Claritromicina; 250 mg/12 h por 2 meses, seguido de 250 mg/24 h; 3-6	Pacientes con bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa. Mejoras clínicas y radiológicas mantenidas Un abandono por <i>rash</i> cutáneo
Angel et al, 2006 <sup>115</sup>	Abierto, prospectivo	8; ND	AZM; dosis no especificada; 12	No se encuentran mejoras en la función pulmonar
Verleden et al, 2006 <sup>112</sup>	Abierto, prospectivo	14; 47,7 ( $\pm$ 12,5)	AZM; 250 mg/día por 5 días, seguido de 250 mg/3 veces por semana; 3	$\uparrow$ FEV <sub>1</sub> , $\downarrow$ neutrófilos, ARNm e IL-8. Correlación de los resultados en función de la neutrofilia previa en BAL
Gottlieb et al, 2008 <sup>113</sup>	Abierto, prospectivo	81; 47 ( $\pm$ 12)	AZM; 250 mg/3 veces por semana; 16,36 ( $\pm$ 5,5)	El 30% de pacientes con mejoras a los 6 meses. Neutrofilia $<$ 20%, VPN del 91% para fracaso terapéutico FEV <sub>1</sub> inicial y uso de inh-mTOR (sirolimus y everolimus) predictores positivos para progresión de la enfermedad. IBP y respuesta a los 3 meses predictores negativos para la progresión de la enfermedad

ARNm: ácido ribonucleico mensajero; AZM: azitromicina; BAL: lavado broncoalveolar; DE: desviación estándar; FEV<sub>1</sub>: *forced expired volumen in first second* 'volumen espiratorio forzado del primer segundo'; FVC: *forced vital capacity* 'capacidad vital forzada'; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IL: interleucina; inh-mTOR: *mammalian target of rapamycin* 'diana de mamíferos para rapamicina'; ND: no datos; VPN: valor predictivo negativo.

monoxide (DLCO, 'capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono'), pruebas de imagen y reducción en la dosis de corticoides<sup>107</sup>. Los estudios posteriores (tabla 4) muestran de forma general una mejora en la función pulmonar con incrementos del FEV<sub>1</sub><sup>108-113</sup>, de la FVC<sup>110</sup> o bien el entrecimiento de la progresión negativa en estos parámetros<sup>114</sup>. No obstante, otros estudios no consiguen mostrar beneficio clínico alguno<sup>115</sup>.

Destaca la correlación entre los niveles iniciales de neutrófilos en BAL y la respuesta al tratamiento. Así, una neutrofilia superior al 15% en BAL tiene un valor predictivo positivo del 85% para una respuesta significativa en el FEV<sub>1</sub>, mientras que valores de neutrofilia menores al 15% en BAL tienen un valor predictivo negativo del 100%<sup>112</sup>. Otros estudios sitúan estos valores en una neutrofilia del 20% en BAL y el valor predictivo negativo del 91%<sup>113</sup>. Igualmente, un rápido descenso en el FEV<sub>1</sub> antes de iniciar el tratamiento y el uso de sirolimus como inmunodepresor en el trasplante son predictores positivos para la progresión de la enfermedad, mientras que el uso de inhibidores de la bomba de protones y la respuesta al tratamiento a los 3 meses son predictores negativos para la progresión de la enfermedad<sup>113</sup>.

Estos beneficios clínicos podrían estar relacionados con los propios mecanismos de acción de los macrólidos: por un lado, al presentar un cierto efecto procinético harían disminuir el reflujo gastroesofágico (uno de los posibles mecanismos de acción que contribuirían a la progresión del BOS)<sup>108</sup> y, por otro lado, al comportarse como inhibidores enzimáticos aumentarían las concentraciones plasmáticas de ciertos inmunodepresores (tacrolimus) y producirían una mayor tolerancia al aloinjerto con una reducción de la progresión de la bronquiolitis. No obstante, los estudios no muestran alteraciones a nivel gastrointestinal ni en las concentraciones plasmáticas de los inmunosupresores que permitan apoyar estas teorías<sup>109,111,112,114</sup>.

En cuanto a los marcadores de inflamación de los pacientes con bronquiolitis obliterante en tratamiento con azitromicina, se observa una disminución de las concentraciones séricas de IL-6, monocitos, CD14<sup>116</sup>, un menor recuento neutrofílico en el BAL, una disminución de los valores de ARNm de IL-8<sup>112</sup> y la reducción del factor de estrés oxidativo 8-isoprostano y de la fosforilación de las *mitogen active protein kinases* (p38, *c-jun N-terminal kinase* y *extracellular signal regulated kinase*)<sup>117</sup>.

Relacionado con el BOS, los macrólidos también se han probado en la neumonía organizativa (anteriormente denominada como bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa). La claritromicina (250 mg/12 h durante 2 meses, seguido de 250 mg/24 h hasta completar 3-6 meses de tratamiento) ha mostrado beneficios en las pruebas radiológicas así como en la sintomatología, aunque a uno de los pacientes se le retiró el fármaco por los efectos adversos. Por lo que la claritromicina puede ser un tratamiento alternativo, especialmente en aquellos casos en que los pacientes no toleran los corticoides<sup>118</sup>.

### Efectos del tratamiento con macrólidos sobre la resistencia bacteriana

El uso de antibióticos a largo plazo puede condicionar la aparición de resistencias bacterianas. En el 2006 se publica el primer estudio<sup>119</sup> respecto a las resistencias y al uso de azitromicina a largo plazo en pacientes con FQ. Para ello, estudian retrospectivamente durante un período de 5 años la susceptibilidad de *S. aureus* y de *Haemophilus* sp. a macrólidos en pacientes con FQ que recibieron azitromicina a largo plazo (500 mg/día durante 3 días a la semana si >40 kg o 250 mg si <40 kg). Se incluyó en el estudio a 155 pacientes con FQ, con cultivos bien documentados (edad media de 11,7 años). De ellos, el 41% recibía tratamiento con azitromicina (duración media de 397 días).

Globalmente, los resultados muestran que la proporción de cultivos positivos para *S. aureus* se redujo significativamente de un 33 a un 25%, aunque la proporción de cultivos positivos para *H. influenzae* se mantuvo estable. En el total de los pacientes con FQ, tanto los tratados como los no tratados con azitromicina presentan una disminución de la colonización de *S. aureus* y se mantiene la de *Haemophilus* sp.

En el análisis por subgrupos, el grupo tratado con azitromicina presentaba menos cultivos positivos, pero la proporción de cultivos por *S. aureus* resistente al macrólido testado se incrementó en relación directa con los tratamientos largos. Por el contrario, el número de cultivos positivos a *H. influenzae* resistente a macrólido testado aumentó por igual en los 2 grupos, aunque este incremento estuvo más marcado en el grupo tratado con azitromicina durante períodos largos de tiempo. Estas alteraciones se mostraron independientes de ser o no portador de *P. aeruginosa*. Al comparar el grupo FQ con un grupo control, la proporción de *S. aureus* resistente a eritromicina aumentó del 6,9 al 53,8%, mientras que en el grupo control permaneció constante. Para *Haemophilus* sp. los valores se incrementaron del 3,7 al 37,5% y en los controles del 9,4 al 26,7%.

Por otra parte, Tramper et al<sup>120</sup> analizan los cultivos de esputo obtenidos de 100 pacientes con FQ colonizados por *S. aureus* y sus resistencias microbianas antes y durante 3 años de tratamiento de mantenimiento con azitromicina (5-10 mg/kg/día). Los resultados muestran que la colonización no disminuye significativamente después del inicio del tratamiento y que comparado con el inicio del tratamiento, donde sólo un 10% de los pacientes mostraba cepas resistentes al macrólido testado (eritromicina), la aparición de resistencia se incrementó al 83% el primer año, al 97% el segundo año y al 100% el tercer año después de iniciar azitromicina. En cuanto a la función respiratoria, el FEV<sub>1</sub> mejoró significativamente en el primer año de tratamiento (4,75%), pero disminuyó durante el segundo y el tercer año (el 5,15 y el 3,65%, respectivamente). No obstante, no se encontró relación estadística entre la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a macrólidos y la disfunción pulmonar.

Kasahara et al<sup>121</sup> estudian retrospectivamente la influencia del tratamiento con macrólidos a largo plazo con eritromicina (600 mg/día) (media de tratamiento de 4,3 años) o claritromicina (400 mg/día) (media de tratamiento de 4,1 años) en varias enfermedades respiratorias (PBD, bronquiectasias, enfisema y bronquitis) en 57 pacientes (31 con claritromicina y 26 con eritromicina) y sus efectos en la sensibilidad sobre *S. pneumoniae*. Los resultados indican que todos los aislados del grupo claritromicina y 25 de 26 del grupo eritromicina muestran resistencia in vitro al macrólido testado.

Por último, Hansen et al<sup>122</sup> muestran cómo el tratamiento a largo plazo (media de tratamiento de 4,0 años) con dosis bajas de azitromicina (250 mg/día si >40 kg o 250 mg a días alternos si ≤40 kg) en 70 pacientes reduce la prevalencia en esputo del crecimiento de *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, pero incrementa la resistencia de *S. aureus* al macrólido testado, aunque de una forma clínicamente insignificante. No se hallaron resistencias en *H. influenzae* ni en *S. pneumoniae* a diferencia de los estudios anteriores, y sólo un cultivo de *Moraxella catarrhalis* resultó ser resistente a macrólidos.

### Conclusiones

El uso de macrólidos puede considerarse un complemento a los tratamientos actuales en diversas enfermedades respiratorias, cuyo sustrato fisiopatológico es un mecanismo inflamatorio. Los resultados clínicos obtenidos en enfermedades como la PBD o en la FQ, han permitido que su uso se haya extendido a otras



enfermedades, como las bronquiectasias, la EPOC, el asma o la bronquiolitis obliterante<sup>123</sup>. Otras enfermedades respiratorias que podrían verse beneficiadas de este tratamiento serían la displasia broncopulmonar<sup>124</sup> o la neumonía intersticial descamativa<sup>125</sup>.

Pero la utilidad de los macrólidos no está centrada solamente en el tratamiento de enfermedades respiratorias, dado que su uso se ha extendido a otras enfermedades, como la sinusitis crónica<sup>126-128</sup>, la enfermedad arterio coronaria<sup>129</sup>, la rosácea y la psoriasis<sup>130-133</sup>, la enfermedad de Crohn<sup>134-136</sup> y en el tratamiento de la artritis, la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo o la osteomielitis multifocal recurrente progresiva<sup>137-140</sup>.

A pesar de los posibles beneficios clínicos que puede aportar este tratamiento, todavía deben resolverse cuestiones básicas, como la seguridad y la eficacia del tratamiento. De hecho, se trata de un tratamiento destinado a emplearse durante un período largo de tiempo, la duración óptima de éste no se ha estudiado formalmente para la gran mayoría de las enfermedades, con lo que la decisión de cuánto tiempo deben administrarse queda a juicio del clínico responsable, siempre sobre la base de la evolución del paciente y de la propia experiencia personal. Además, el uso a largo plazo de antibióticos no está exento de efectos colaterales sobre la resistencia microbiana de los patógenos habituales que colonizan las vías respiratorias. ¿Cómo podría afectar la alteración del patrón de resistencias de la flora bacteriana (debido al empleo de macrólidos) en el tratamiento de las agudizaciones de estas enfermedades, que requieren tratamiento antibiótico? ¿Qué efecto podría comportar sobre la evolución de la propia enfermedad? Éstas son preguntas que todavía permanecen sin respuesta. Otra incógnita no resuelta es la elección del macrólido idóneo. Ésta es una cuestión que debe resolverse en estudios comparativos que todavía no se han realizado.

En cuanto a la eficacia del tratamiento, los estudios respaldan el empleo de la eritromicina en PBD (mejora a largo plazo de la supervivencia de la población). En FQ parece razonable la utilización de azitromicina, ya que los diferentes estudios presentados (ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciego y placebo controlado) muestran ciertos beneficios que podrían justificar su uso. No obstante, la identificación de los subgrupos de pacientes que potencialmente se podrían beneficiar del tratamiento requiere la realización de nuevos ensayos o estudios clínicos.

Más discutible puede ser el uso del tratamiento con macrólidos en otro tipo de enfermedades, ya sea: i) por los escasos resultados con relevancia clínica (EPOC, bronquiectasias y asma); ii) por las discrepancias entre ellos (BOS); iii) por ser estudios retrospectivos o prospectivos con escaso número de participantes; iv) por la descripción de casos clínicos esporádicos, o v) porque en muchos casos tan sólo se describen los efectos del tratamiento in vitro fuera de las condiciones reales de uso, lo que condiciona la validez de los resultados y el grado de recomendación en el uso generalizado de los macrólidos como antiinflamatorios. Es por esto que en este tipo de enfermedades así como en aquellas que no son respiratorias son necesarios nuevos estudios antes de su recomendación en la práctica clínica.

Es de esperar que estos estudios y los futuros que se realicen aporten la validez necesaria para poder tomar una decisión respecto a la conveniencia o no del uso de los macrólidos como tratamiento antiinflamatorio eficaz.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Meade RH. Drug therapy reviews: Antimicrobial spectrum, pharmacology and therapeutic use of erythromycin and its derivatives. *Am J Hosp Pharm.* 1979;36:1185-9.
- Zuckerman JM, Kaye KM. The newer macrolides: Azithromycin and clarithromycin. *Infect Dis Clin North Am.* 1995;9:731-45.
- Wilms EB, Touw DJ, Heijerman HGM. Pharmacokinetics of azithromycin in plasma, blood, polymorphonuclear neutrophils and sputum during long-term therapy in patients with cystic fibrosis. *Ther Drug Monit.* 2006;28:219-25.
- Beringer P, Huynh KMY, Kriengkauykit J, Bi K, Hoem N, Louie S, et al. Absolute bioavailability and intracellular pharmacokinetics of azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:5013-7.
- Labro MT, Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics. *J Chemother.* 2001;13:3-8.
- Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, Sautebin L, Rombola L, Carnuccio R, et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292:156-63.
- 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.
- Tagaya E, Tamaoki J, Kondo M, Nagai A. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest.* 2002;122:213-8.
- Goswami SK, Kivity S, Marom Z. Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airways in vitro. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:72-8.
- Ninomiya H, Ichikawa Y, Kinoshita M, Oizumi K. Effects of erythromycin on neutrophil chemotaxis to the lung tissue. *J Clin Exp Med.* 1991;159:439-40.
- Ichikawa Y, Ninomiya H, Koga H, Tanaka M, Kinoshita M, Tokunaga N, et al. Erythromycin reduces neutrophils and neutrophil-derived elastolytic-like activity in the lower respiratory tract of bronchiolitis patients. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:196-203.
- Ishimatsu Y, Kadota J, Isashita T, Nagata T, Ishii H, Shikuwa C, et al. Macrolide antibiotics induce apoptosis of human peripheral lymphocytes in vitro. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24:247-53.
- Mizunoe S, Kadota J, Tokimatsu I, Kishi K, Nagai H, Nasu M. Clarithromycin and azithromycin induce apoptosis of activated lymphocytes via down-regulation of Bcl-xL. *Int Immunopharmacol.* 2004;4:1201-7.
- Hodge S, Hodge G, Brozyna S, Jersmann H, Holmes M, Reynolds PN. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages. *Eur Respir J.* 2006;28:486-95.
- Jun YT, Kim HJ, Song MJ, Lim JH, Lee DG, Han KJ, et al. In vitro effects of ciprofloxacin and roxithromycin on apoptosis of jurkat T lymphocytes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1161-4.
- Yamaryo T, Oishi K, Yoshimine H, Tsuchihashi Y, Matsushima K, Nagatake T. Fourteen-member macrolides promote the phosphatidylserine receptor-dependent phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:48-53.
- Lin HC, Wang CH, Lyy CY, Yu CT, Kuo HP. Erythromycin inhibits beta-2-integrins (CD11b/CD18) expression, interleukin-8 release and intracellular oxidative metabolism in neutrophils. *Respir Med.* 2000;94:654-60.
- Khair OA, Devalia JK, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Davies RJ. 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.
- Akamatsu J, 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.
- Matsuoka N, Eguchi K, Kawakami A, Tsuboi M, Kawabe Y, Aoyagi T, et al. Inhibitory effect of clarithromycin on co-stimulatory molecule expression and cytokine production by synovial fibroblast-like cells. *Clin Exp Immunol.* 1996;104:501-8.
- Morikawa K, Watabe H, Araake M. Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro. *J Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:1366-70.
- Suzaki H, Asano K, Ohki S, Kanai K, Mizutani T, Hisamitsu T. Suppressive activity of a macrolide antibiotic, roxithromycin, on pro-inflammatory cytokine production in vitro and in vivo. *Mediators Inflamm.* 1999;8:199-204.
- Khan AA, Slifer TR, Araujo FG. Effect of clarithromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes. *Int J Antimicrob Agents.* 1999;11:121-32.
- Schultz JM, Speelman P, Hack CE, Buurman WA, Van Deventer SJ, Van Der Poll T. 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.
- Kohyama T, Takizawa H, Kawasaki S, Akiyama N, Sato M, Ito K. Fourteen-member macrolides inhibit interleukin-8 release by human eosinophils from atopic donors. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:907-11.
- Asano K, Kamakazu K, Hisamitsu T, Suzake H. Modulation of Th2 type cytokine production from human peripheral blood leukocytes by a macrolide antibiotic, roxithromycin, in vitro. *Int Immunopharmacol.* 2001;1:1913-21.
- Cigana C, Assael BM, Melotti P. Azithromycin selectively reduces tumor necrosis factor alpha levels in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:975-81.
- Culic O, Erakovic I, Cepelak K, Barisic K, Brajsa K, Ferencic Z, et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol.* 2002;450:277-89.
- Tkalcevic I, Bosnjak VB, Hrvacic B, Bosnar M, Marjanovic N, Rerencic Z, et al. Anti-inflammatory activity of azithromycin attenuates the effects of lipopolysaccharide administration in mice. *Eur J Pharmacol.* 2006;539:131-8.

30. Miyazaki M, Zaitzu M, Honjo K, Ishii E, Hamasaki Y. Macrolide antibiotics inhibit prostaglandin E2 synthesis and mRNA expression of prostaglandin synthetic enzymes in humans leukocytes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003;69:229–35.
31. Yamasawa H, Oshikawa K, Ohno S, Sugiyama Y. Macrolides inhibit epithelial cell-mediated neutrophil survival by modulating granulocyte macrophage colony-stimulating factor release. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004;30:569–75.
32. Mitsuyana T, Tanaka T, Hidaka K, Abe M, Hara N. 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.
33. Abdelghaffar H, Babin-Chevaye C, Labro MT. The macrolide roxithromycin impairs NADPH oxidase activation and alters translocation of its cytosolic components to the neutrophil membrane in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2986–9.
34. Terao H, Asano K, Kanai K, Kyo Y, Watanabe S, Hisamitsu T, et al. Suppressive activity of macrolide antibiotics on nitric oxide production by lipopolysaccharide stimulation in mice. *Mediators Inflamm*. 2003;12:195–202.
35. Borszcz PD, Befus D, Moqbel R, Sin DD, Adamko DJ, Man SFP, et al. Effects of clarithromycin on inflammatory cell mediator release and survival. *Chemotherapy*. 2005;51:206–10.
36. 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.
37. Cho S, Urata Y, Iida T. Glutathione down-regulates the phosphorylation of I kappa B: Auto-loop regulation of the NF-kappa B-mediated expression of NF-kappa B subunits by TNF-alpha in mouse vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;253:104–8.
38. Aghai ZH, Kode A, Saslow JG, Nakhla T, Farhath S, Stahl GE, et al. Azithromycin suppresses activation of nuclear factor kappa B and synthesis of pro-inflammatory cytokines in tracheal aspirate cells from premature infants. *Pediatr Res*. 2007;62:483–8.
39. Desaki M, Okazaki H, Sunazuka T, Omura S, Yamamoto K, Takizawa H. Molecular mechanisms of anti-inflammatory action of erythromycin in human bronchial epithelial cells: Possible role in the signaling pathway that regulates nuclear factor-kappaB activation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1581–5.
40. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, Gomi K, Kobayashi T, Takahashi H, 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.
41. Shinkai M, Tamaoki J, Kobayashi H, Kanoh S, Motoyoshi K, Kute T, et al. Clarithromycin delays progression of bronchial epithelial cells from G1 phase to S phase and delays cell growth via extracellular signal-regulated protein kinase suppression. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1738–44.
42. Dong C, Davis RJ, Flavell RA. Signaling by the JNK group of MAP kinases, c-jun N-terminal Kinase. *J Clin Immunol*. 2001;21:253–7.
43. Imamura Y, Yanagihara K, Mizuta Y, Seki M, Ohno H, Higashiyama Y, et al. Azithromycin inhibits MUC5AC production induced by the *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-(3-Oxododecanoyl) homoserine lactone in NCI-H292 Cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:3457–61.
44. Kaneko Y, Yanagihara K, Seki M, Kuroki M, Miyazaki Y, Hirakata Y, et al. Clarithromycin inhibits overproduction of muc5ac core protein in murine model of diffuse panbronchiolitis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285:L847–53.
45. Lallemand JY, Stoven V, Annereau JP, Boucher J, Blanquet S, Barthe J, et al. Induction by antitumoral drugs of proteins that functionally complement CFTR: A novel therapy for cystic fibrosis? *Lancet*. 1997;350:711–2.
46. Altschuler L. Azithromycin, the multidrug-resistant protein and cystic fibrosis. *Lancet*. 1998;351:1286.
47. Pradal U, Delmarco A, Morganti M, Cipolli M, Mini E, Cazzola G. Long-term azithromycin in cystic fibrosis: Another possible mechanism of action? *J Chemother*. 2005;17:393–400.
48. Cigana C, Nicolis E, Pasetto M, Assael BM, Melotti. Effects of azithromycin on the expression of ATP binding cassette transporters in epithelial cells from the airways of cystic fibrosis patients. *J Chemother*. 2007;19:643–9.
49. Asgrimsson V, Gudjonsson T, Gudmundsson GH, Baldursson O. Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1805–12.
50. Rotschild M, Elias N, Berkowitz D, Pollak S, Shinawi M, Beck R, et al. Autoantibodies against bactericidal/permeability-increasing protein (BPI-ANCA) in cystic fibrosis patients treated with azithromycin. *Clin Exp Med*. 2005;5:80–5.
51. Tateda K, Ishii Y, Matsumoto T, Kobayashi T, Miyazaki S, Yamaguchi K. 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.
52. Tateda K, Ishii Y, Matsumoto T, Furuya N, Nagashima M, Matsunaga T, et al. Direct evidence for antipseudomonal activity of macrolides: Exposure dependent bactericidal activity and inhibition of protein synthesis by erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:2271–5.
53. Gillis RJ, Iglewski BH. Azithromycin retards *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. *J Clin Microbiol*. 2004;42:5842–5.
54. Gillis RJ, White KG, Choi KH, Wagner VE, Schweizer HP, Iglewski BH. Molecular basis of azithromycin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3858–67.
55. Donabedian H. Quorum sensing and its relevance to infectious diseases. *J Infect*. 2003;46:207–14.
56. Hentzer M, Wu H, Andersen JB, Riedel K, Rasmussen TB, Bagge N, et al. Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence by quorum sensing inhibitors. *EMBO J*. 2003;22:3803–15.
57. Nalca Y, Jansh L, Bredenbruch F, Geffers R, Buer J, Haussler S. Quorum-sensing antagonistic activities of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1: A global approach. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1680–8.
58. Tateda K, Comte R, Pechere JC, Kohler T, Yamaguchi K, Van Delden C. Azithromycin inhibits quorum-sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:1930–3.
59. Tateda K, Ishii Y, Kimura S, Horikawa M, Miyairi S, Yamaguchi K. Suppression of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing systems by macrolides: A promising strategy or an oriental mystery? *J Infect Chemother*. 2007;13:357–67.
60. Yanagihara K, Tomono K, Imamura Y. 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.
61. 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.
62. Kawamura-Sato K, Linuma Y, Hasegawa T, Horii T, Yamashino T, Ohta M. Effect of sub-inhibitory concentrations of macrolides on expression of flagellin in *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:2869–72.
63. Spector S, Katz F, Farr R. Troleandomycin: Effectiveness in steroid dependent asthma and bronchitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1974;54:228–31.
64. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1829–32.
65. Hoiby N. Diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis: East meets West. *Thorax*. 1994;49:531–2.
66. Schultz MJ. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: Macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:21–8.
67. Kadota JI, Sakito O, Kohno S. A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:153–9.
68. Kadota J, Mukae H, Ishii H. Long-term efficacy and safety of clarithromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Respir Med*. 2003;97:844–50.
69. Jaffé A, Francis J, Rosenthal M, Bush A. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. *Lancet*. 1998;351:420.
70. Anstead MI, Kuhn RJ, Hartford LH, Craigmyle L, Halsey S, Kanga JF. Effect of chronic azithromycin on lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1999;19 283–4.
71. Anstead MI, Kuhn RJ, Halsey S, Kanga JF. Prolonged effect of chronic azithromycin therapy on lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2000;20:244a.
72. Pirzada OM, Taylor CJ. Long term macrolide antibiotics improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1999;19:263.
73. Hansen CR, Pressler T, Lannig S, Hoiby N, Koch C. Effects of long-term azithromycin treatment of patient with CF and chronic *P. aeruginosa* infection. *Pediatr Pulmonol*. 2000;20:244.
74. Pirzada OM, McGaw J, Taylor CJ, Everard ML. Improved lung function and body mass index associated with long-term use of macrolide antibiotics. *J Cystic Fibrosis*. 2003;2:69–71.
75. Hansen CR, Pressler T, Koch C, Hoiby N. Long-term azithromycin treatment of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection; an observational cohort study. *J Cyst Fibros*. 2005;4:35–40.
76. Wolter J, Seeney S, Bell S, Masel P, McCormack J. Effect of long-term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: A randomized trial. *Thorax*. 2002;57:212–6.
77. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: A randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*. 2002;360:978–84.
78. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JK, Quittner AL, Cibene Dam A, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1749–56.
79. Nguyen D, Emond MJ, Mayer-Hamblett N, Saiman L, Marshall BC, Burns JL. Clinical response to azithromycin in cystic fibrosis correlates with in vitro effects on *Pseudomonas aeruginosa* phenotypes. *Paediatr Pulmonol*. 2007;42:533–41.
80. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax*. 2006;61:895–902.
81. McCormack J, Bell S, Senini S, Walmsley K, Patel K, Wainwright C, et al. Daily versus weekly azithromycin in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2007;30:487–95.
82. Steinkamp G, Schmitt-Grohe S, Döring G, Staab D, Pfründer D, Beck G, et al. Once-weekly azithromycin in cystic fibrosis with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Respir Med*. 2008;102:1643–53.

83. Ordoñez CL, Stulberg M, Grundlang H, Liu JT, Boushey HA. Effect of clarithromycin on airway obstruction and inflammatory markers in induced sputum in cystic fibrosis: A pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:29-37.
84. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrólidos para el asma crónica (revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 número 4 (Macrólidos for chronic asthma, Review. Cochrane Database Syst Rev. 2005;CD002997).
85. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:148-55.
86. Fonseca-Aten M, Okada Pk, Bowlware KL, Chavez-Bueno S, Mejias A, Rios AM, et al. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:457-63.
87. Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A, Pigozzi R, Costella S, Loiacono A, et al. Azithromycin reduces bronchial hyper-responsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: A preliminary report. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:194-8.
88. Hahn DL, Plane MB, Mahdi OS, Byrne GI. Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma. *PLoS Clin Trials.* 2006;1:e11.
89. Parnham MJ, Culic O, Erakovic V, Munic V, Popovic-Grle S, Barisic K, et al. Modulation of neutrophil and inflammation markers in chronic obstructive pulmonary disease by short term azithromycin treatment. *Eur J Pharmacol.* 2005;517:132-43.
90. Basyigit I, Yizidiz F, Ozkara SK, Yildirim E, Boyaci H, Ilgazli A. The effect of clarithromycin on inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease: Preliminary data. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1400-5.
91. Hodge S, Hodge G, Jersmann H, Matthews G, Ahern J, Holmes M, et al. Azithromycin improves macrophage phagocytic function and expression of mannose receptor in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:139-48.
92. Hodge S, Hodge G, Brozyna S, Jersmann H, Holmes M, Reynolds PN. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages. *Eur Respir J.* 2006;28:486-95.
93. Banerjee D, Hussain S, Khair O. The effects of oral clarithromycin on airway inflammation in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A double blind randomized controlled study. *Eur Respir J.* 2001;18:338S.
94. Banerjee D, Clarke B, Hill SL. The effect of 3 months oral clarithromycin on sputum bacterial colonization in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J.* 2001;18:153S.
95. Banerjee D, Khair O, Honeybourne D. The relationship between pulmonary function, health status, shuttle walk distance with sputum airway inflammation in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J.* 2001;18:94S.
96. Wilkison TMA, Seemungal TAR, Sapsford R, Hurst JR, Perera W, Wedzicha JA, et al. Effect of long-term erythromycin in COPD trial (ELECT): Exacerbations and inflammation. *Thorax.* 2007;62:S115.
97. Seemungal TAR, Wilkison TMA, Hurst JR, Perera W, Sapsford R, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:1139-47.
98. Tsang KWT, Ho PI, Chan Kn. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Resp Journ.* 1999;13:361-4.
99. Davies G, Wilson R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax.* 2004;59:540-1.
100. Koh YY, Lee MH, Sun YH. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: A double-blind, placebo-controlled study. *Eur Resp Journ.* 1997;10:994-9.
101. Yalçın E, Kiper N, Özçelik 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.
102. Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA, Jederlinic PJ, May JJ, Victory JM, et al. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med.* 2005;4:117-22.
103. Maiz Carro L. Long-term treatment with azithromycin in a patient with idiopathic bronchiectasis. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:295.
104. Vila-Justribo M, Dorca-Sargatal J, Bello-Dronda S. Bronchiectasis and macrólidos. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:206.
105. Anwar GA, Bourke SC, Afolabi G, Middleton P, Ward C, Rutherford RM. Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis. *Respir Med.* 2008;102:1494-6.
106. Ichikawa Y, Ninomiya H, Katsuki M, Hotta M, Tanaka M, Oizumi K. Low-dose/long-term erythromycin for treatment of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) [Abstract]. *Kurume Med J.* 1993;40:65-7.
107. Ishii T, Manabe A, Ebihara Y, Ueda T, Yoshino H, Mitsui T, et al. Improvement in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a child after allogeneic bone marrow transplantation by a combination of oral prednisolone and low dose erythromycin. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:907-10.
108. Gerhardt SG, McDyer JF, Giris RE, Conte JV, Yang SC, Orens JB. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: Results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:121-5.
109. Verleden GM, Dupont LJ. Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation.* 2004;77:1465-7.
110. Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, Al Dammass S, Zeitouni M, Al Mobeireek A, et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: A preliminary study. *Eur Respir J.* 2005;25:490-3.
111. Yates B, Murphy DM, Forrest IA, Ward C, Rutherford RM, Fisher AJ, et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:772-5.
112. Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:566-70.
113. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation.* 2008;85:36-41.
114. Shitrit D, Bendayan D, Gidon S, Saute M, Bakal I, Kramer MR. Long-term azithromycin use for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1440-3.
115. Angel LF, Levine D, Sánchez J, Levine S. Azithromycin in bronchiolitis obliterans: Is the evidence strong enough? *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:465-6.
116. Kanazawa S, Nomura S, Muramatsu M, Yamaguchi K, Fukuhara S. Azithromycin and bronchiolitis obliterans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:654-5.
117. Vanaudenaerde BM, Wuyts WA, Geudens N, Dupont LJ, Schoofs K, Smeets S, et al. Macrólidos inhibit IL-17-induced IL-8 and 8-isoprostane release from human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;7:76-82.
118. Stover DE, Mangino D. Macrólidos: A treatment alternative for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia? *Chest.* 2005;128:3611-7.
119. Phaff SJ, Tiddens HAWM, Werbrugh HA, Ott A. Macrólido resistance of *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus* species associated with long-term azithromycin use in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:741-6.
120. Tramper-Straders GA, Wolfs TF, Fleer A, Kimpen JL, Van der Ent CK. Maintenance azithromycin treatment in pediatric patients with cystic fibrosis: Long-term outcomes related to macrólido resistance and pulmonary function. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:8-12.
121. Kasahara K, Kita E, Maeda K, Uno K, Konishi M, Yoshimoto E, et al. Macrólido resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated during long-term macrólido therapy: Difference between erythromycin and clarithromycin. *J Infect Chemother.* 2005;11:112-4.
122. Hansen CR, Pressler T, Hoiby N, Johansen HK. Long-term, low-dose azithromycin treatment reduces the incidence but increases macrólido resistance in *Staphylococcus aureus* in Danish CF patients. *J Cyst Fibros.* 2009;8:58-62.
123. Girón RM, Ancochea J. Macrólidos: Not just antibiotics. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:229-32.
124. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: A pilot study. *Respir Res.* 2007;8:41.
125. Knyazhitskiy A, Masson RG, Corkey R, Joiner J. Beneficial response to macrólido antibiotic in patient with desquamative interstitial pneumonia refractory to corticosteroid therapy. *Chest.* 2008;134:185-7.
126. Cervin A, Kalm O, Sandkull P, Lindberg S. 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.
127. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrólido in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2006;116:189-93.
128. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Cervin A. Effect of clarithromycin on nuclear factor  $\kappa$ B and transforming growth factor- $\beta$  in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2004;114:286-90.
129. Baker WL, Couch K. Azithromycin for the secondary prevention of coronary artery disease: A meta-analysis. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007;64:830-6.
130. Bakar O, Demirçay Z, Yuksel M, Haklar G, Sanisoglu Y. The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:197-200.
131. Bakar O, Demirçay Z, Gürbüz O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. *Int J Dermatol.* 2004;43:151-4.
132. Polat M, Lenk N, Yalçın B, Gur G, Tamer E, Artuz F, et al. Efficacy of erythromycin for psoriasis vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:295-7.
133. Komine M, Tamaki K. An open trial of oral macrólido treatment for psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2000;27:508-12.
134. Inoue S, Nakase H, Mansura M, Ueno S, Uza N, Kitamura H, et al. Open label trial of clarithromycin therapy in Japanese patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:984-8.
135. Leiper K, Martin K, Ellis A, Watson AJ, Morris AI, Rhodes JM. Clinical trial: Randomized study of clarithromycin versus placebo in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1233-9.
136. Leiper K, Morris AI, Rhodes JM. Open label trial of oral clarithromycin in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:801-6.
137. Schilling F, Wagner AD. Azithromycin: An anti-inflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis? A preliminary report. *Z Rheumatol.* 2000;59:352-3.
138. Kvien TK, Gaston SH, Bardin T, Butrimiene I, Dijkmans BAC, Leirisalo-Repo M, et al. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: A EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1113-9.
139. Ertas U, Tozoglu S, Sahin O, Seven B, Gundogdu C, Aktan B, et al. Evaluation of the anti-inflammatory effect of erythromycin on aseptic inflammation of temporomandibular joint in rabbit: A scintigraphic and histopathologic study. *Dent Traumatol.* 2005;21:213-7.
140. Moskowitz RW, Lesko M, Hooper M. Open-label study of clarithromycin in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:82-7.