Colección

Entrevistas a Expertos

Dr. Ricardo Jorge Gené

Actualizaciones en EPOC

EE

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Entrevistas a Expertos

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

La presente edición de *Entrevistas a Expertos* (EE) incluye la entrevista exclusiva a el Dr. Ricardo Jorge Gené, seleccionada por el laboratorio Elea. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, adecuación y aplicación de imágenes, diseño y adaptación literaria de esta versión impresa que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos por el Dr. Ricardo Jorge Gené. La entrevista ingresa a SIIC *Data Bases* en julio de 2009. Colección Entrevistas a Expertos (EE), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley Nº 11.723.

Actualizaciones en EPOC

Dr. Ricardo Jorge Gené
Profesor Adjunto de Medicina Interna
Medico Neumonólogo Universitario
Jefe de la División Neumonología del Hospital de Clínicas José de San Martín
Director de la Carrera de Médico Especialista en Neumonología y de la Residencia Universitaria de Neumonología del Hospital de Clínicas José de San Martín,
Buenos Aires, Argentina

En los últimos años se ha revalorizado la importancia de la EPOC como problema de salud pública. ¿Cuáles son los motivos de este cambio?

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha sido denominada por los especialistas en epidemiología como la epidemia del siglo XXI. En el mundo entero se asiste a un aumento significativo del número de enfermos con este diagnóstico. En muchos países del mundo desarrollado se ha incrementado la mortalidad por esta enfermedad de manera incesante en las últimas décadas, estimando la OMS que pasará a ser la tercera causa de muerte en el año 2020. Las causas de estos hechos se deben a varios factores y la razón fundamental es el gran número de fumadores de ambos sexos. Como consecuencia de este hábito y como ocurre con otras afecciones, en especial las enfermedades cardiovasculares, asistimos actualmente a un incremento en el número de mujeres con EPOC.

¿Cuál es la prevalencia de pacientes con EPOC y qué lugar ocupa la enfermedad entre las causas más frecuentes de mortalidad en el mundo y en la Argentina?

Esta enfermedad requiere una exposición prolongada al agente causal, en este caso el tabaquismo es por lejos el más importante y, en virtud del aumento de la supervivencia promedio de la población general, se observa un incremento muy marcado de la prevalencia de EPOC en edades avanzadas. Durante años se consideró una prevalencia promedio de 8% en la población general y que entre el 10% y el 15% de los sujetos fumadores presentarán esta enfermedad. Sin embargo, y por las razones señaladas previamente, hay cifras de más del 30% de prevalencia de EPOC en personas mayores de 70 años.

No hay duda alguna de que estamos ante un verdadero problema de salud en el mundo. En cinco ciudades mayores de nuestro continente (México DF, Caracas, San Pablo, Montevideo y Santiago de Chile) se evaluó con una excelente metodología la prevalencia de EPOC en adultos mayores de 40 años. Las cifras fueron diferentes en las ciudades estudiadas con un promedio de más de 16% de prevalencia global, con porcentajes inferiores en México y mayores en Montevideo y Santiago de Chile. En la Argentina se trata de una enfermedad frecuente, con una prevalencia a los 50 años de alrededor del 10% de los adultos (no hay buenos estudios de prevalencia en nuestro medio), que aumenta con la mayor exposición al tabaco y con la mayor edad.

¿Cuáles son los aspectos clínicos salientes de la EPOC?

Esta afección tiene una característica cardinal en su cuadro clínico que son las exacerbaciones o empeoramientos más o menos agudos conocidos como exacerbaciones de la EPOC. Estas se definen como una modificación del cuadro clínico habitual en que las oscilaciones sintomáticas diarias habituales, en forma más o menos brusca, se hacen mas intensas con incremento de la disnea, de la tos y de la expectoración, o ambas, con cambios en la características del esputo, con modificaciones de las secreciones que se tornan no sólo más abundantes sino también mucopurulentas o francamente purulentas. Puede exacerbarse toda la sintomatología o sólo alguno de los síntomas, y cuanto mayor es el número de éstos mayor es la gravedad de ese episodio y peor el pronóstico.

¿Cuál es el método de diagnóstico por excelencia?

La evaluación requiere diferentes parámetros, pero el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) es un indicador de pronóstico. Así, cuando es inferior al 50% del valor teórico el paciente se clasifica como grave y con valores inferiores al 30%, como muy grave.

¿Existen pacientes con mayor riesgo de padecer exacerbaciones?

Las exacerbaciones pueden ocurrir en cualquier enfermo con EPOC, pero se presentan con mayor frecuencia en aquellos pacientes con mayor grado de obstrucción al flujo aéreo, cuantificado por el VEF_1. Los enfermos graves y muy graves presentan una, dos o más exacerbaciones por año.

¿Qué importancia tienen las exacerbaciones en el curso de la EPOC?

Los episodios de exacerbaciones tienen consecuencias para el paciente, en la atención médica y en los costos para los sistemas de salud. Para el paciente significa un empeoramiento que

lo expone a situaciones de mayor dificultad respiratoria con incremento de la disnea y mayor riesgo de complicaciones graves Requiere atención de urgencia y aumentar las dosis de los fármacos administrados en forma crónica. Se requiere además el uso de antibióticos y corticoides sistémicos, o ambos (por vía oral preferentemente). Con este enfoque terapéutico, el episodio puede mejorar en el transcurso de algunos días. Durante el tiempo que dura la exacerbación de la signosintomatología, el paciente ve limitadas sus actividades diarias y con frecuencia debe interrumpir sus tareas. Con frecuencia en enfermos graves o muy graves se requiere la internación en salas generales o de cuidados intensivos cuando la gravedad así lo indica. Habitualmente el paciente no vuelve a la situación previa hasta luego de haber transcurrido 4 o más semanas desde el inicio de la exacerbación aguda. Aquellos enfermos que presentan más exacerbaciones por año tienen peor evolución y una supervivencia menor de 4 años.

¿Cuáles son las causas de las exacerbaciones?

Se pueden clasificar en infecciosas y no infecciosas. Las primeras, que son las más frecuentes y constituyen hasta tres cuartas partes de los casos, incluyen un agente infeccioso como responsable de la exacerbación. Si el volumen del esputo aumenta y se torna macroscópicamente purulento (amarillo verdoso) cuando fuera de la exacerbación es escaso y blanco, el diagnóstico de sobreinfección bacteriana es muy probable. Esto ocurre en alrededor del 40 % de los casos e involucra tres microorganismos con mayor frecuencia: *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* y *Streptococcus pneumoniae,* en ese orden. En otros casos son virus respiratorios y en estos pacientes la expectoración se mantiene habitualmente clara. Los episodios suelen ser más duraderos que los de causa bacteriana. Ocurren con una frecuencia del 20% al 30% de casos. Hay exacerbaciones mixtas, virales y bacterianas. Entre las causas no infecciosas, pueden ocurrir exacerbaciones por el sólo hecho de abandonar los fármacos que constituyen el tratamiento de base: broncodilatadores de corta y larga acción, corticoides inhalados, entre otros. Hay razones cardiovasculares de exacerbaciones no infecciosas como las arritmias, frecuentes y de manejo no siempre sencillo, la insuficiencia cardíaca por corazón pulmonar crónico y el tromboembolismo pulmonar que siempre debe sospecharse y evaluarse ante estas circunstancias. La retención de secreciones, la inadecuada medicación sedante o ansiolítica, las fracturas costales son otras razones de exacerbaciones no infecciosas que suelen encontrarse en la práctica asistencial.

¿Cuál es la importancia en relación con la atención médica y los costos para los sistemas de salud?

Las exacerbaciones incrementan las consultas en los servicios de emergencia, las visitas al médico y, en épocas invernales o de epidemias infecciosas, por ejemplo de influenza, se llega a saturar la disponibilidad de camas de internación por estas razones. Las exacerbaciones también generan mayor ausentismo laboral y del número de visitas médicas, mayor utilización de fármacos, incluida la oxigenoterapia, incremento en las internaciones, las admisiones a unidades de terapia intensiva y de la necesidad de asistencia respiratoria no invasiva e invasiva. Todo esto se asocia con un marcado aumento en los costos para los diferentes sistemas de salud, tanto público como privado.

Dado que una proporción importante de las exacerbaciones son debidas a infecciones bacterianas exclusivas o combinadas con virus, ¿qué papel desempeña la antibioticoterapia para controlas?

Los antibióticos son drogas muy usadas para tratar las exacerbaciones, en especial cuando el paciente tiene expectoración purulenta con fiebre asociada o sin ella. Debido al espectro de bacterias más frecuentemente involucradas se recomienda el uso de antibióticos que sean activos contra los agentes más habituales. En nuestro medio, *H. influenzae* es resistente a amoxicilina en más del 40% de los casos; el neumococo muestra una resistencia menor y variable a los betalactámicos del tipo de la amoxicilina. Se prefiere el uso de antibióticos que se concentren bien en las secreciones bronquiales como los nuevos macrólidos azitromicina y claritromicina y también las quinolonas, siendo la levofloxacina la más usada de esta familia de antimicrobianos. Habitualmente se observa una disminución de la purulencia del esputo y del volumen y la cantidad de las secreciones respiratorias luego de 48 horas de terapia con antibióticos, con mejoría progresiva del resto de la sintomatología en relación con el grado de obstrucción bronquial basal.

Si los antibióticos son tan efectivos, ¿por qué no se usan de manera preventiva para evitar las exacerbaciones?

En realidad sí se han empleado en las dosis habituales con criterio preventivo de las reagudizaciones de causa infecciosa. Se usaron con distinta metodología, en general, una semana por mes rotando los agentes antibacterianos para reducir el riesgo de desarrollo de flora resistente. Sin embargo, no se ha comprobado que esta conducta resulte efectiva para reducir los riesgos de exacerbaciones. El uso continuado en los meses invernales fue también una forma de prescribir los antibióticos para prevenir las infecciones siendo los resultados, en general, insatisfactorios. En la práctica habitual y en los consensos de manejo de pacientes con EPOC, no se recomienda la administración continuada o semanal/mes de antibióticos.

¿Los antimicrobianos deben utilizarse en dosis que superen las concentraciones inhibitorias mínimas de los gérmenes más frecuentes?

Cuando se tratan infecciones en las que se conoce el agente causal es conveniente, por eficacia

y para evitar el desarrollo de resistencia bacteriana, administrar dosis que permitan alcanzar picos en sangre y en secreciones broncopulmonares por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM). De esta manera se logran mejores resultados terapéuticos.

En los últimos años, sin embargo, se han utilizado en algunos pacientes antibióticos como la azitromicina en dosis bajas todos los días o hasta tres veces por semana. ¿Es correcto este enfoque?

En efecto, ya se conocen experiencias muy interesantes y con buenos resultados con el uso de azitromicina trisemanal en dosis bajas. Pareciera un contrasentido con lo enunciado previamente pero no es así. Esas prescripciones buscan actuar con la azitromicina mediante un efecto no antibiótico, es decir, combatiendo los agentes causales pero no a partir de una actividad bactericida o bacteriostática.

¿Y cuál es la explicación racional para su uso en dosis bajas?

Los macrólidos se han usado desde hace años con el objetivo de lograr efectos antiinflamatorios beneficiosos en pacientes con distintas patologías. El primer antecedente fue el uso de troleandomicina en pacientes con asma de difícil control y se observó una mejoría que fue inicialmente atribuida a una disminución hepática del metabolismo de los esteroides cercana al 60%. Posteriormente se emplearon macrólidos para el tratamiento de una enfermedad infrecuente y de mal pronóstico, en Japón, la panbronquiolitis difusa. Con su utilización se obtuvo una importante mejoría de los enfermos y un cambio muy significativo en la supervivencia. Estos resultados se han relacionado con sus efectos antiinflamatorios documentados para eritromicina, claritromicina, roxitromicina y azitromicina. Se relacionan con una disminución de la secreción de moco, incluida una menor acumulación de neutrófilos por reducción de la expresión de citoquinas, como la interleuquina 8 (IL-8), y la producción de moléculas de adhesión También se demostró una importante actividad contra *Pseudomonas* en pacientes colonizados con esta bacteria.

En pacientes con bronquiectasias y con enfermedad fibroquística que tienen exacerbaciones infecciosas frecuentes, ¿se demostró alguna ventaja con el uso de azitromicina teniendo en cuenta la frecuencia con que se identifica Pseudomonas aeruginosa en estos enfermos?

La experiencia en otras enfermedades inflamatorias pulmonares es escasa, a excepción de su efecto en pacientes con bronquiectasias secundarias y enfermedad fibroquística donde se han comprobado diversos efectos beneficiosos no atribuidos a su actividad antibacteriana.

En base a estos resultados y dado que en la EPOC son frecuentes las exacerbaciones bacterianas, ¿se demostró utilidad para reducir las exacerbaciones agudas en estos pacientes?

En relación con la EPOC hay antecedentes de dos estudios: uno con 102 pacientes donde se observaron mejorías con 3 meses de tratamiento en pruebas de calidad de vida (SGQR y SF36) en el primero de ellos y reducción de las exacerbaciones en comparación con placebo en el segundo luego de un año de tratamiento. De lo recientemente analizado surge claro que la experiencia es muy escasa y se justifica realizar un estudio con mayor número de pacientes y evaluar distintos efectos probables.

¿Podría llevarse a cabo un estudio para determinar si se obtiene una menor tasa de exacerbaciones usando azitromicina en dosis de 250 mg tres veces por semana?

En efecto, dado el número de exacerbaciones que presentan los pacientes con EPOC y sus consecuencias negativas detalladas previamente, es una buena oportunidad para realizar un estudio que aclare estas cuestiones.

¿Está aprobada la indicación de azitromicina en forma preventiva en pacientes con EPOC?

No, no está aprobada su utilización con esa finalidad. Sin embargo, un estudio prospectivo que evalúe un eventual efecto en la reducción del número de exacerbaciones podría ser una oportunidad de llevar adelante una experiencia cuya utilidad es desconocida actualmente.

¿La Asociación Argentina de Medicina Respiratoria podría ser el ámbito societario para organizar una experiencia de este tipo?

Sí, recientemente el grupo de trabajo sobre enfermedades obstructivas de la vía aérea de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) presentó un proyecto para evaluar esa indicación.

Se trataría de un estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con placebo de un año de duración. Los pacientes serán incluidos por médicos neumonólogos, integrantes de la AAMR, que deseen participar y que trabajen en distintos centros médicos oficiales y privados de la República Argentina. Se incluirán enfermos: 1) con diagnóstico previo de EPOC, con una espirometría documentada con VEF_1/CVF menor de 70% del teórico y un VEF_1 posterior a la administración de broncodilatadores menor del 50% (enfermos graves y muy graves), 2) que hayan fumado más de 10 paquetes de cigarrillos al año, sean ex fumadores o fumadores actuales, mayores de 40 años, 3) con historia documentada de haber presentado una exacerbación en el año previo que haya demandado una consulta no programada por empeoramiento de los síntomas, o visita a guardia o internación o que hayan requerido cambio de la medicación con un curso de antibióticos y/o corticoides sistémicos con un mínimo de 4 semanas sin exacerbaciones. Los pacientes recibirán además de su medicación ha-

bitual la droga en estudio, a doble ciego: azitromicina 250 mg por día los lunes, miércoles y viernes durante un año. Un número igual de enfermos recibirán una tableta de placebo de igual aspecto al de la azitromicina. Se entregará y controlarán las dosis usadas de la medicación en estudio calculando el cumplimiento (dosis que debió usar/dosis usadas) en base al conteo de los comprimidos devueltos.

¿Cuál será el objetivo primario de este estudio para evaluar la eventual eficacia de la azitromicina?

El objetivo primario será el tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera exacerbación definida como: a) aumento o cambio en el volumen de expectoración diario; b) aumento de la tos; c) aumento o cambio en la purulencia del esputo, en ambos grupos, azitromicina y placebo.

Analizan la Eficacia de los Macrólidos en las Enfermedades Respiratorias Crónicas

Crosbie P, Woodhead M

Manchester Royal Infirmary, Manchester, Reino Unido

European Respiratory Journal 33(1):171-181, Ene 2009

Aunque existen indicios de que el tratamiento prolongado con macrólidos podría ser de utilidad en diversas enfermedades inflamatorias crónicas de las vías aéreas, los resultados aún no son concluyentes en ninguna patología, con excepción de la panbronquiolitis difusa.

Introducción

Los macrólidos, además de su acción antibacteriana, modulan la respuesta inmunitaria. Los primeros trabajos al respecto sugirieron que estos agentes podrían reducir la necesidad de esteroides en los pacientes con asma dependiente de los corticoides. Sin embargo, algunos estudios posteriores revelaron que el efecto podía atribuirse a alteraciones en el metabolismo de los esteroides. Por ejemplo, se constató que la troleandomicina reduce la depuración de la metilprednisolona en un 60%, lo que podría elevar el riesgo de efectos adversos asociados con los corticoides.

La comunicación de un paciente con panbronquiolitis difusa (PBD) que mejoró sustancialmente con el tratamiento con eritromicina despertó un nuevo interés por la posible utilidad de estos fármacos en otras enfermedades inflamatorias respiratorias. La PBD es una enfermedad inflamatoria progresiva que aparece casi con exclusividad en pacientes japoneses. Clínicamente, se caracteriza por tos, producción excesiva de moco, disnea con el ejercicio, sinusitis crónica y colonización por *Pseudomonas aeruginosa.* El pronóstico de la PBD es desfavorable; los pacientes fallecen por el deterioro pulmonar progresivo funcional y estructural (bronquiectasias). El tratamiento prolongado con macrólidos se ha asociado con mejoría significativa de la supervivencia a los 5 años, posiblemente por efectos que no tienen que ver con la actividad antibacteriana. De hecho, la mejoría es independiente de la presencia o ausencia de infección crónica de las vías aéreas y aun cuando la concentración del antibiótico está por debajo de la concentración inhibitoria mínima.

La acción antiinflamatoria de los macrólidos depende de su estructura y sólo se observa con algunos agentes de esta familia (eritromicina, claritromicina, roxitromicina y azitromicina, entre otros). Es posible que los macrólidos reduzcan la inflamación bronquial por diversos mecanismos, entre ellos, disminución de la acumulación de neutrófilos. No obstante, no debe olvidarse que el uso prolongado de estos fármacos puede asociarse con efectos adversos sobre el corazón y con inducción de resistencia bacteriana. Aunque el papel de la terapia con macrólidos en la PBD ha sido confirmado, la utilidad de estos fármacos en otras enfermedades es menos clara. En esta revisión, los autores analizaron los trabajos que evaluaron el posible beneficio de los macrólidos en diversas enfermedades respiratorias crónicas.

Resultados de ensayos clínicos

Fibrosis quística

Cuatro estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, que incluyeron 368 pacientes, revelaron efectos favorables a partir del tratamiento con macrólidos en niños y adultos con fibrosis quística (FQ). La investigación más amplia incorporó 185 pacientes de más de 6 años, con infección crónica por *P. aeruginosa* y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) de más del 30% del valor esperado. Los sujetos fueron asignados a tratamiento con 250 mg o 500 mg diarios de azitromicina (según el peso corporal) o placebo, tres veces por semana, durante 24 semanas.

Se comprobó mejoría del 4.4% del VEF_1 en el grupo de tratamiento activo y declinación del 1.8% en el grupo placebo. También se registró una mejoría importante en la capacidad vital forzada. Además, en los participantes que recibieron azitromicina se verificó más aumento de peso y tuvieron menor riesgo de exacerbaciones. Las náuseas, la diarrea y las sibilancias fueron los efectos adversos más comunes en el grupo de tratamiento activo.

Diversos estudios a pequeña escala evaluaron el efecto de la azitromicina; una revisión *Cochrane* de 2004 concluyó señalando que el tratamiento con este fármaco ejerce un efecto leve pero significativo sobre la función respiratoria en los pacientes con FQ. No obstante, las investigaciones más recientes sugieren que el beneficio no se mantiene a largo plazo. La información en conjunto indica que el tratamiento con macrólidos reduce las exacerbaciones infecciosas y mejora las variables nutricionales en los pacientes con FQ. Sin embargo, los efectos favorables que se observan a corto y mediano plazo no parecen persistir a largo plazo.

Bronquiectasias

Cinco estudios con muestras pequeñas evaluaron la utilidad de los macrólidos en pacientes con bronquiectasias. En una investigación en 39

sujetos, la administración de roxitromicina se acompañó de reducción importante de la reactividad de las vías aéreas en niños con bronquiectasias. Si bien no se registraron modificaciones en los parámetros espirométricos, la purulencia del esputo se redujo considerablemente en el grupo de tratamiento activo. Otro estudio evaluó el efecto de la eritromicina en dosis de 500 mg dos veces por día durante 8 semanas en pacientes adultos estables con bronquiectasias idiopáticas graves. Los sujetos asignados a eritromicina presentaron mejoría del VEF_1, la capacidad vital forzada y el volumen de la expectoración. Un estudio controlado con placebo en niños reveló que la administración de claritromicina durante 3 meses no se asoció con cambios en el VEF_1, aunque sí con mejoría del pico de flujo espiratorio medio (PFE_{25-75}); además, el volumen de esputo se redujo y se comprobó el descenso de la concentración de la interleuquina (IL) 8 en el lavado broncoalveolar (LBA).

En opinión de los autores, los trabajos que evaluaron el efecto de los macrólidos en pacientes con bronquiectasias deben interpretarse con cautela por el tamaño reducido de las muestras y por la duración del tratamiento y el seguimiento. Los resultados preliminares sugieren que la frecuencia de exacerbaciones y el volumen de la expectoración se reducirían con el tratamiento, pero se requieren más estudios al respecto.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Una investigación prospectiva y a doble ciego evaluó la eficacia de la claritromicina en 67 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave. El tratamiento durante 3 meses no se asoció con modificaciones sustanciales en ninguno de los parámetros considerados (estado general, índice de exacerbaciones y cantidad de bacterias en el esputo). Sin embargo, se comprobó mejoría significativa en el puntaje sintomático del *St. George's Respiratory Questionnaire* y en el cuestionario de calidad de vida de 36 secciones. Un estudio más reciente en 109 pacientes con EPOC evaluó el efecto del tratamiento con eritromicina durante un año. Las exacerbaciones fueron más frecuentes en los sujetos asignados a placebo. La información disponible todavía no es categórica y se requieren más estudios al respecto, señalan los expertos.

Rinosinusitis crónica

Un estudio abierto y prospectivo efectuado en 17 pacientes con sinusitis persistente después de la cirugía reveló mejoría sustancial del tiempo de tránsito de la sacarina en relación con el tratamiento con eritromicina. Los síntomas nasales –congestión, rinitis y cefaleas– mejoraron considerablemente con el antibiótico. El primer estudio a doble ciego y aleatorizado evaluó el efecto de dosis bajas de macrólidos en pacientes con rinosinusitis crónica que recibieron roxitromicina durante 3 meses. El tratamiento se acompañó de mejorías significativas en el puntaje del cuestionario de calidad de vida, el tránsito de la sacarina, la concentración de IL-8 en la secreción nasal y en la escala de los hallazgos endoscópicos nasales. Debe destacarse que la evolución fue más favorable en los individuos con niveles bajos de IgE. Aunque los resultados son muy alentadores, se requiere más investigación para establecer con precisión el papel de los macrólidos en esta población.

Asma

Diversos estudios a doble ciego y controlados con placebo evaluaron el efecto de la terapia con macrólidos en el asma crónica. Estos fármacos serían beneficiosos por su actividad antibacteriana, las modificaciones en el metabolismo de los corticosteroides y la actividad antiinflamatoria. Un estudio que abarcó 18 niños con asma grave dependiente de esteroides reveló disminución significativa de la necesidad de corticosteroides por vía oral en relación con el uso de troleandomicina; no obstante, no se observaron mejorías en el VEF_1. La troleandomicina reduce la depuración de la metilprednisolona; tal vez este mecanismo explique la menor demanda de corticoides en estos pacientes. Sin embargo, una investigación en 75 sujetos con asma dependiente de corticosteroides no mostró beneficio importante en este sentido.

Se considera que la infección crónica por bacterias atípicas podría desempeñar un papel en la patogenia o en la gravedad del asma grave. Un estudio comparó el efecto de la roxitromicina y del placebo en 232 individuos con asma y con indicios serológicos de infección por *Chlamydia pneumoniae*. No se observaron cambios importantes en el PFE o en el puntaje sintomático. En otra investigación sólo se encontraron resultados favorables en los pacientes con infección por *C. pneumoniae* o *Mycoplasma pneumoniae* diagnosticada por reacción en cadena de polimerasa (PCR) en el LBA. La falta de procedimientos categóricos para establecer con certeza la infección por estas bacterias podría ser un obstáculo importante en la interpretación de los hallazgos de estos estudios. Tal vez, la aplicación de PCR (en comparación con la serología) podría ser de mayor utilidad, señalan los expertos.

Dos trabajos revelaron reducción significativa de la hiperreactividad bronquial en pacientes con asma después de 8 semanas de tratamiento con claritromicina. En el primero de ellos se comprobó una disminución del recuento de eosinófilos en sangre y en esputo. El VEF_1 no se modificó sustancialmente en ningún paciente. Un estudio más reciente mostró mejoría importante en la calidad de vida y en las sibilancias en sujetos con asma refractaria.

La heterogeneidad entre los trabajos, el escaso número de pacientes y la corta duración de las investigaciones son algunos de los factores que limitan la interpretación de los resultados. Una revisión *Cochrane* señaló que, por el momento, la información disponible no es suficiente para recomendar o rechazar esta posibilidad de terapia en los pacientes con asma.

Un estudio reciente, a doble ciego y controlado con placebo en 278 adultos con exacerbaciones del asma bronquial, reveló que los sujetos asignados al tratamiento con telitromicina por vía oral

durante 10 días tuvieron mejoría significativa de los síntomas; sin embargo, el PFE no se modificó. El 61% de los participantes incluidos tenía indicios de infección por *C. pneumoniae* o *M. pneumoniae;* sin embargo, los hallazgos bacteriológicos no se relacionaron con la respuesta a la telitromicina.

Aunque el estudio señaló que el antibiótico podría ser de utilidad para el tratamiento de las exacerbaciones agudas, el elevado índice de infección por microorganismos atípicos sugiere que el mecanismo favorable podría estar relacionado con la actividad antimicrobiana directa.

Bronquiolitis obliterante posterior al trasplante

Es una causa importante de morbilidad y de mortalidad en los pacientes sometidos a trasplante de pulmón, además de una manifestación clínica de rechazo crónico en las vías aéreas, con declinación progresiva del VEF_1 e índice muy alto de mortalidad (25% al 50%). Cuatro de 5 estudios prospectivos abiertos revelaron mejorías significativas en el VEF_1 en asociación con el tratamiento con azitromicina. La investigación prospectiva más amplia abarcó 14 pacientes que recibieron azitromicina tres veces por semana, durante 12 semanas. La cantidad de neutrófilos, IL-8 e IL-17 en el LBA se redujo de manera significativa en los sujetos que presentaron mejoría del VEF_1, pero no se modificó en aquellos que no respondieron. Según los autores del trabajo, un porcentaje de neutrófilos en el LBA superior al 15% representaría un factor predictivo de respuesta al tratamiento con azitromicina.

Se comprobó que la infección por *C. pneumoniae* en los pulmones trasplantados se asocia con evolución más desfavorable, y el tratamiento con macrólidos modificaría este parámetro.

Otras enfermedades

Un estudio a doble ciego en recién nacidos de muy bajo peso evaluó el efecto del tratamiento con azitromicina sobre la incidencia y la gravedad de la displasia broncopulmonar. No se registraron diferencias sustanciales en la mortalidad, la incidencia de displasia o la duración de la ventilación mecánica asistida. No obstante, la demanda de corticosteroides fue significativamente inferior en los niños del grupo del tratamiento activo.

Discusión

Aunque los primeros estudios en pacientes con FQ sugirieron que el tratamiento con azitromicina se asociaría con mejoría de la función pulmonar a corto plazo, los trabajos más recientes sugieren que el beneficio no se mantiene en el tiempo. Aun así, el índice de exacerbaciones y la necesidad de administración de antibióticos se reducirían con el tratamiento.

En los pacientes con bronquiectasias, la terapia con macrólidos se acompaña de disminución del volumen de la expectoración y reducción del índice de exacerbaciones. Sin embargo, se requieren investigaciones más prolongadas para establecer conclusiones definitivas, al igual que en los pacientes con EPOC. Actualmente se están llevando a cabo dos amplias investigaciones en sujetos con EPOC que, sin duda, serán de gran ayuda.

La información en conjunto no sugiere que el tratamiento con macrólidos sea útil en los pacientes con asma. Sin embargo, la terapia de las exacerbaciones agudas con telitromicina se asoció con mejoría sintomática y de la funcionalidad respiratoria.

La heterogeneidad de las investigaciones analizadas, señalan los expertos, complica la interpretación de los resultados. Aunque las variables funcionales suelen representar el parámetro principal de análisis, es probable que esta estrategia no sea la más apropiada, ya que no sería el mejor indicador de los beneficios. En los estudios futuros se deberán incorporar otras mediciones, por ejemplo, diversas variables clínicas. Asimismo, los estudios futuros deberán evaluar la relación entre el beneficio y los riesgos potenciales asociados con la administración prolongada de antibióticos –por ejemplo, la aparición de resistencia–. Este fenómeno es particularmente preocupante si se demuestra que los macrólidos son eficaces en los pacientes con asma y con EPOC, enfermedades muy prevalentes. En estas situaciones, la aparición de resistencia frente a los macrólidos podría tener consecuencias sanitarias sustanciales.

Otro punto a considerar es la cardiotoxicidad. Los macrólidos, añaden los expertos, prolongan el intervalo QT y, por ende, tienen efecto arritmógeno. El riesgo aumenta considerablemente en los pacientes que reciben otras medicaciones que inhiben el sistema enzimático citocromo P450. Tal vez en el futuro se puedan crear fármacos que mantengan el efecto antiinflamatorio pero que carezcan de la actividad antibacteriana y de la cardiotoxicidad. Un agente con estas características sería particularmente interesante para su uso en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, concluyen los expertos.

Eventos relacionados

13th World Conference on Lung Cancer
San Francisco, Estados Unidos
31 de julio al 4 de agosto de 2009
Correo electrónico: wclc2009@meet-ics.com
Dirección de Internet: www.2009worldlungcancer.org

European Respiratory Society Annual Congress
European Respiratory Society
Viena, Austria
12 al 16 de septiembre de 2009
Correo electrónico: otto.burghuber@wienkav.at
Dirección de Internet: dev.ersnet.org/

Interasma 2009- Congreso Europeo de Asma
Asociación Internacional del Asma
Maspalomas, España
23 al 26 de septiembre de 2009
Correo electrónico: comercial_lpa@viajeseci.es
Dirección de Internet: www.interasma09grancanaria.com/secretary.html

XVII Congreso de la Asociación Iberoamericana de Cirugía Torácica (AIACT)
"Memorial Javier Ayarra"
Asociación Iberoamericana de Cirugía Torácica (AIACT)
Sevilla, España
30 de septiembre al 3 de octubre de 2009
Correo electrónico: susana.vila@viajesiberia.com
Dirección de Internet: xviicongresoaiact.com/

37º Congreso de Medicina Respiratoria
Asociación Argentina de Medicina Respiratoria
Mar del Plata, Argentina
3 al 6 de octubre de 2009
Correo electrónico: dpascan@infovia.com.ar
Dirección de Internet: www.aamr.org.ar/cms/index.php?option=com_content&task=category&sectionid=6&id=45&Itemid=67

4º Congresso Português do Cancro do Pulmão
Grupo de Estudios Cancro Pulmão
Lisboa, Portugal
7 al 9 de octubre de 2009
Correo electrónico: 4gecp@skyros-congressos.com
Dirección de Internet: www.skyros-congressos.com

I Bienal Internacional Neumológica (BIN)
Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias del Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla, España
22 al 24 de octubre de 2009
Correo electrónico: info@fundatours.com

CHEST 2009
American College of Chest Physicians
San Diego, Estados Unidos
31 de octubre al 5 de noviembre de 2009
Correo electrónico: lkreger@chestnet.org
Dirección de Internet: www.chestnet.org

X Congreso Nacional de Fibrosis Quística
Sociedad Española de Fibrosis Quística
Barcelona, España
12 al 13 de noviembre de 2009
Correo electrónico: ergontime@ergon.es

3rd Iranian Asthma Meeting
Iranian Society of Asthma & Allergy
Teherán, Irán
17 al 19 de noviembre de 2009
Correo electrónico: isaacong@tums.ac.ir
Dirección de Internet: isaacong.tums.ac.ir/

XXXVI Reunion Anual Sociedade Galega de Patoloxía Respiratoria, Pneumoloxía e Cirurxía Torácica
Sociedade Galega de Patoloxía Respiratoria, Pneumoloxía e Cirurxía Torácica
Santiago de Compostela, España
20 al 21 de noviembre de 2009
Correo electrónico: congrega@congrega.es
Dirección de Internet: www.congrega.es