

Colección

Entrevistas a Expertos

Dr. Enrique Mansilla

Etiología, patogenia,
diagnóstico y tratamiento de
la rinosinusitis crónica

IBIA



Elea Antiinfectivos

En macrólidos, la opción más confiable para sus pacientes con infecciones respiratorias.

CRONOPEN
AZITROMICINA

Sinusitis
crónica

Sinusitis
aguda

Otitis
media
aguda

Faringo-
amigdalitis

Aeroxina
CLARITROMICINA

Neumonía
adquirida en
la comunidad

Exacerbación
aguda de
bronquitis
crónica

Exacerbación
aguda
de EPOC

Bronquitis
aguda



Presentaciones

Aeroxina® 500 mg.
16 comprimidos.

Aeroxina® U.D. 500 mg.
4, 5, 8 y 10 comprimidos.
de liberación programada.

Aeroxina® Suspensión 125 | 250
Polvo para suspensión oral:
125 mg/5 ml x 60 ml.
250 mg/5 ml x 60 ml.

Cronopen® 500 mg.
3, 5, y 6 comprimidos.
Cronopen® 5ml | 500 mg.
Suspensión x 15 y 30 ml.

ELEA
ANTIINFECTIVOS
Volver a estar bien!

Elea Antiinfectivos

En macrólidos, la opción más confiable para sus pacientes con infecciones respiratorias.

CRONOPEN
AZITROMICINA

Sinusitis
crónica

Sinusitis
aguda

Otitis
media
aguda

Faringo-
amigdalitis

Aeroxina
CLARITROMICINA

Neumonía
adquirida en
la comunidad

Exacerbación
aguda de
bronquitis
crónica

Exacerbación
aguda
de EPOC

Bronquitis
aguda



Presentaciones

Aeroxina® 500 mg.
16 comprimidos.

Aeroxina® U.D. 500 mg.
4, 5, 8 y 10 comprimidos.
de liberación programada.

Aeroxina® Suspensión 125 | 250
Polvo para suspensión oral:
125 mg/5 ml x 60 ml.
250 mg/5 ml x 60 ml.

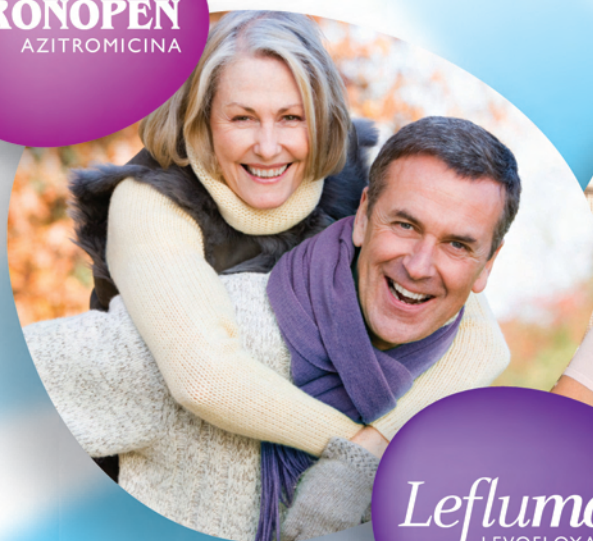
Cronopen® 500 mg.
3, 5, y 6 comprimidos.
Cronopen® 5ml | 500 mg.
Suspensión x 15 y 30 ml.

ELEA
ANTIINFECTIVOS
Volver a estar bien!

Elea Antiinfectivos

Le brinda a sus pacientes con infecciones respiratorias la posibilidad de volver a estar bien!

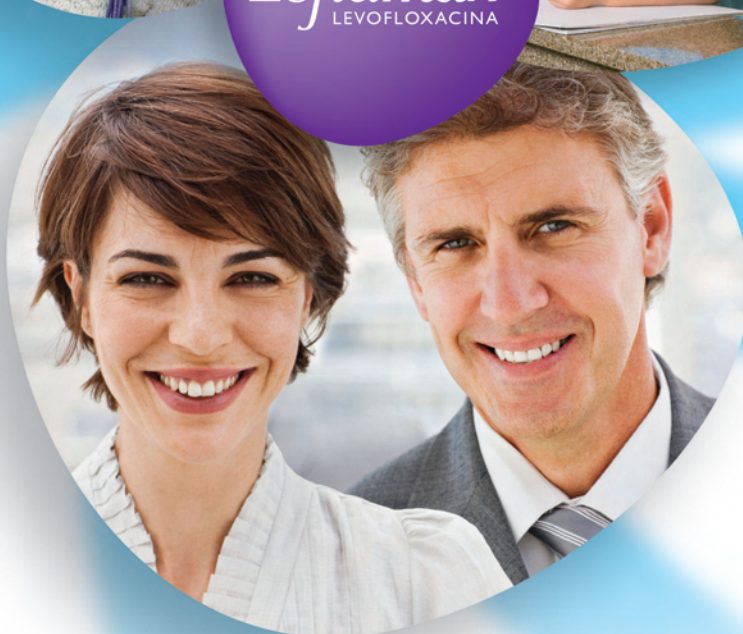
CRONOPEN
AZITROMICINA



Aeroxina
CLARITROMICINA



Leflumax
LEVOFLOXACINA



Para mayor información dirigirse a:
Laboratorio Elea (Dirección Médica)
Tel.: 4379-4300 - 0800-333-ELEA (3532)
Visite nuestra página web: www.elea.com

ELEA
ANTIINFECTIVOS
Volver a estar bien!



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. Enrique Mansilla, 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. Dr. Enrique Mansilla. 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 N° 11.723.

Etiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento de la rinosinusitis crónica

Dr. Enrique Mansilla

Profesor adjunto Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires

Jefe de Otorrinolaringología infantil del Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

¿Cómo se define la rinosinusitis crónica?

Existen diversas maneras de clasificar y definir la rinosinusitis. Según el EPOS (Consenso Europeo sobre Poliposis Nasal y Rinosinusitis) se define la rinosinusitis crónica persistente como la inflamación nasal y paranasal que dura más de 12 semanas sin resolución completa de los síntomas. Estos últimos incluyen congestión nasal, dolor a la presión digital de los senos frontales o paranasales, disminución o pérdida del olfato y rinorrea mucosa o mucopurulenta. A este cortejo sintomático deben agregarse los hallazgos endoscópicos o tomográficos.

¿Por qué debe hablarse de rinosinusitis crónica y no de sinusitis crónica?

Se prefiere el término rinosinusitis porque es mucho más preciso por varias razones: la rinitis precede a la sinusitis; puede haber rinitis sin sinusitis, pero no sinusitis sin rinitis, y por las características anatómicas y la similitud de las mucosas de la nariz y de los senos paranasales.

¿Cómo se definen las exacerbaciones agudas de la rinosinusitis crónica?

Se las puede definir como la aparición repentina de síntomas de rinosinusitis aguda con una duración mayor de 10 días en un paciente que tuvo una rinosinusitis crónica o persistente con anterioridad y con mejoría terapéutica pero sin desaparición completa de los síntomas.

¿Cuál es la fisiopatogenia que explica la persistencia de los síntomas?

En la actualidad se considera la rinosinusitis como una enfermedad inflamatoria de la mucosa de la nariz y los senos paranasales. Este proceso inflamatorio conduce a una alteración del transporte mucociliar que en la rinosinusitis crónica provoca lo que se conoce como una disquinesia ciliar secundaria, aumenta la producción del moco y produce edema con engrosamiento de la mucosa respiratoria. Estos cambios fisiopatológicos llevan a una disminución del calibre o al cierre completo de los ostia sinusales, con acumulación de las secreciones y alteraciones de la oxigenación, lo que crea un ambiente favorable para el desarrollo bacteriano de gérmenes anaerobios.

¿Existen factores de riesgo del huésped y ambientales?

Son varios los factores de riesgo o predisponentes a tener en cuenta: la infección rinosinusal, la inflamación de naturaleza alérgica, las alteraciones inmunológicas, las alteraciones del transporte mucociliar, como la disquinesia ciliar primaria o la fibrosis quística, las anomalías anatómicas como el tabique nasal destruido, las alteraciones del complejo osteonasal por pólipos o tumores y el reflujo gastroesofágico. Factores ambientales como la humedad y temperatura, el humo del tabaco y la contaminación ambiental son también importantes como causas predisponentes y deben ser tenidos en cuenta por el médico tratante.

¿Cuáles son los hallazgos salientes en los estudios histopatológicos?

En los exámenes histopatológicos predominan las alteraciones del epitelio respiratorio con disminución de células ciliadas y daños estructurales de las cilias, aumento de células inflamatorias como neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y mastocitos, con inflamación intensa de la lámina propia y formación de microabscesos. Estos son los principales hallazgos anatómopatológicos.

¿Qué metodología de diagnóstico se utiliza?

Una correcta anamnesis y un minucioso examen físico son las bases para el diagnóstico de la rinosinusitis. Los síntomas a tener en cuenta son la obstrucción nasal persistente, la descarga nasal mucopurulenta anterior o posterior, tos improductiva, rinolalia cerrada con halitosis y olor nasal, hiposmia y anosmia, astenia y anorexia con febrícula o fiebre moderada, epistaxis o vestibulitis nasal e irritabilidad y cefaleas. La rinoscopia con los métodos convencionales o con elementos ópticos es de gran ayuda para confirmar el diagnóstico clínico.

¿Cuál es el aporte de los estudios de imágenes?

Las radiografías simples de senos paranasales (mento-naso placa o fronto-naso placa) y la tomografía computarizada con cortes axiales y coronales con contraste son los estudios más

solicitados. La resonancia magnética nuclear sólo se pide en caso de complicaciones.

Mencione los hallazgos más frecuentes en la radiología simple

El engrosamiento de la mucosa, el nivel líquido cuando la radiografía se toma con el paciente de pie o el velamiento del grupo de senos paranasales anteriores son los hallazgos más frecuentes. De todas maneras las radiografías planas, en nuestro criterio, brindan sólo aportes marginales y su pedido no se justifica en forma rutinaria ya que no ayudan ni para el diagnóstico ni para evaluar la extensión de la enfermedad.

¿Y en la tomografía de cavidades paranasales?

La tomografía es el método de imágenes más útil para valorar la rinosinusitis. Cuantifica la extensión y el volumen de la enfermedad, permite comprobar las posibles anomalías anatómicas y muestra el grado de permeabilidad del complejo osteomeatal. Lo correcto es pedirla con posterioridad a la terapéutica y siempre antes de un tratamiento quirúrgico.

¿Qué aportan los estudios endoscópicos al diagnóstico?

La endoscopia flexible y la de óptica rígida son elementos de diagnóstico de alto valor. Con ellas se puede evaluar el estado anatómico y funcional de las fosas nasales, observar el complejo osteonasal y tomar material proveniente del meato medio para cultivos microbiológicos con un valor semejante al de la punción sinusal.

¿Cuál es la flora bacteriana predominante en pacientes con exacerbaciones agudas de rinosinusitis crónica?

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, con diferentes grados de resistencia, son los gérmenes más frecuentes tanto en las formas agudas como en las exacerbaciones de la rinosinusitis crónica. En las formas crónicas los gérmenes anaerobios *Chlamydia pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* deben ser también incluidos como agentes etiológicos.

¿Qué papel desempeñan los hongos en la perpetuación o reagudización del proceso?

Las micosis pueden ser observadas en pacientes con rinosinusitis crónica en un moderado porcentaje de casos no mayor del 5%-10%. El 90% de esos pacientes tiene asma concomitante y sus características son las de provocar secreción verde o marrón, muchas veces acompañada de poliposis, con características radiológicas especiales y como complicación frecuente en pacientes inmunocomprometidos.

¿Cuáles son los antibióticos más utilizados en estos pacientes?

Debido a que en la mayor parte de los casos el tratamiento es empírico, el médico tiene que

basarse en el conocimiento de la epidemiología bacteriana del lugar en que actúa. Los betalactámicos, como la amoxicilina en primer lugar, solos o con inhibidores de las betalactamasas son los más usados. Los macrólidos y azálidos y la clindamicina tienen un efecto más limitado. Las fluoroquinolonas, como la ciprofloxacina y la ofloxacina, pero sobre todo las más nuevas como la levofloxacina y la gatifloxacina tienen un amplio espectro y son de gran utilidad.

¿Cómo sería el efecto inmunomodulador que se atribuye a los macrólidos en patologías extrapulmonares?

En 1959 se descubrió la acción antiinflamatoria de los macrólidos en la panbronquiolitis difusa y posteriormente se encontró que a concentraciones inferiores a la CIM (insuficientes para inhibir el crecimiento bacteriano) pueden actuar como agentes inmunomoduladores. Este es el caso de la claritromicina y de la azitromicina. Estos macrólidos intervienen en la modulación de la cascada inflamatoria inhibiendo la producción y secreción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, IL-10 y el FNT-alfa. Los macrólidos alteran la estructura de la célula bacteriana al modificar su composición externa por alteración de los lipopolisacáridos y proteínas favoreciendo la destrucción bacteriana. Interfieren en la síntesis de adhesinas o producen adhesinas alteradas con reducción del número de fimbrias lo que altera la adhesión bacteriana. Tienen un efecto antibiofilm. Disminuyen en un 80% la viscosidad del moco incrementando el transporte mucociliar. Por lo tanto, tanto por sus efectos antiinflamatorios como inmunomoduladores, los macrólidos pueden ser una alternativa terapéutica de suma utilidad en la rinosinusitis crónica.

¿Son útiles los tratamientos con descongestivos sistémicos y locales?

Los descongestivos sistémicos tienen un efecto variable sobre el sistema nervioso central por lo que no consideramos su uso. El empleo de descongestivos tópicos es recomendado en forma de spray nasales a pacientes que tengan una importante obstrucción nasal. Su uso no debe exceder los 5-7 días y el más recomendable es la oximetazolina.

¿Qué indicaciones tienen los corticosteroides?

Ya que por definición la rinosinusitis es un proceso inflamatorio de la nariz y la mucosa de los senos paranasales, el uso de corticosteroides es una relevante indicación terapéutica. La vía sistémica la utilizamos poco, en casos puntuales y en tandas cortas. En su lugar el uso de corticoides tópicos es una recomendación muy efectiva no solamente por sus importantes efectos antiinflamatorios locales sino también por su baja biodisponibilidad y escasos efectos secundarios, lo que hace que puedan utilizarse el tiempo que sea necesario aun en altas dosis.

Bibliografía

1. Fajardo DG, Montes MJ, Rodríguez P, López A, Rinosinusitis crónica: Evidencia de factores anatómicos, infecciosos y alérgicos. *Rev Med Hosp Gen Mex* 62 (2): 102-106, 1999.
2. Magaly Iñiguez C, Ximena Fonseca A. Rol de los superantígenos en la etiopatogenia de la rinosinusitis crónica poliposa. *Rev Otorinolaringol Cir Cabeza Cuello* 66: 33-38, 2006.
3. Larraguibel SH, Fonseca XA, Cohen MV, Court IR, Guzmán AMD, Duarte IG. Hongos en la patogenia de la rinosinusitis crónica. *Rev Otorinolaringol Cir Cabeza Cuello* 62: 13-18, 2002.
4. Vazquez Nieto L, Segura Méndez N, del Rivero Hernández L, y col. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la rinosinusitis crónica en servicios de medicina familiar, de otorrinolaringología y de alergia. *Rev Alergia Mex* 48 (6): 163-167, 2001.
5. Baraniuk J, Maibach H. Clasificación fisiopatológica de la rinosinusitis crónica. *Respir Res* 6(1): 149, 2005.
6. Dixon AE, Sugar EA, Zinreich SJ, Slavin RG, Corren J, Naclerio RM, Ishii M, Cohen RI, Brown ED, Wise RA, Irvin CG. Criteria To Screen for Chronic Sinonasal Disease. *Chest* 2009 Jul 6. [Epub ahead of print]
7. Ahmed MK, Ishino T, Takeno S, Hirakawa K. Bilateral allergic fungal rhinosinusitis caused by *Schizophillum commune* and *Aspergillus niger*. A case report. *Rhinology* 47(2):217-21, Jun 2009.
8. Nakaya K, Oshima T, Kudo T, Aoyagi I, Katori Y, Ota J, Hidaka H, Oda K, Kobayashi T. New treatment for invasive fungal sinusitis: Three cases of chronic invasive fungal sinusitis treated with surgery and voriconazole. *Auris Nasus Larynx*. 2009 Jun 22. [Epub ahead of print]

Analizan los Efectos Inmunomodulares de los Macrólidos y su Importancia Clínica

Shinkai M, Henke M, Rubin B

Ministry of Defense and National Defense Medical College, Japón; Philipps-University Marburg, Marburg, Alemania; Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, EE.UU.

Pharmacology & Therapeutics 117(3):393-405, Mar 2008

Los macrólidos se asocian con efectos inmunomodulares mediados probablemente por el sistema de proteína quinasa activadas por mitógenos. Estas acciones resultan beneficiosas en diversas afecciones respiratorias crónicas como la fibrosis quística y la panbronquiolitis difusa.

Introducción

Los macrólidos constituyen una familia de compuestos con anillos macrolactámicos, cuyo fármaco patrón es la eritromicina, la cual surgió en la década de 1950 como una alternativa terapéutica a los betalactámicos para el tratamiento de las infecciones causadas por cocos gram-positivos. Estos antimicrobianos inhiben la síntesis proteica dependiente del ARN por medio de la unión reversible con la subunidad 50S de los ribosomas de los organismos susceptibles.

El interés en los efectos inmunomoduladores de los macrólidos se basa en las observaciones iniciales acerca de los efectos de la troleandomicina en los pacientes con asma grave. Posteriormente se los consideró la terapia de elección en la panbronquiolitis difusa (PBD). Asimismo, la eritromicina y la claritromicina se emplean para el tratamiento de la sinusitis y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Japón, mientras que la azitromicina parece ejercer acciones inmunomoduladoras sobre las bronquiectasias y la fibrosis quística (FQ).

En esta revisión, los autores evaluaron el uso clínico y los mecanismos de acción probables de los macrólidos como fármacos vinculados con la inmunomodulación.

Los macrólidos en la enfermedad pulmonar

La inflamación de la mucosa respiratoria de origen alérgico o mediada por los linfocitos T *helper* es un factor importante en la patogénesis del asma. De todos modos, sólo se conocen parcialmente los procesos que mantienen esta respuesta inflamatoria crónica en la vía aérea. Así, se especula que la infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* o *Mycoplasma pneumoniae* puede formar parte de estos mecanismos. En un estudio de 74 matrimonios integrados por un miembro asmático y otro sin asma, la presencia de estos gérmenes en el aspirado nasal fue significativamente mayor en los sujetos atópicos. En otro ensayo (n = 55) se demostró que el 56% de los asmáticos tenían índices sustancialmente elevados de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para la presencia de *M. pneu-*

moniae o *C. pneumoniae* en muestras de origen bronquial.

En este contexto, se presume que la administración de macrólidos puede reducir la densidad bacteriana y, en consecuencia, disminuir la inflamación de la vía aérea con mejoría de la función pulmonar en los asmáticos. De acuerdo con diversos estudios de calidad metodológica adecuada, el tratamiento con claritromicina en individuos con asma y serología o PCR positivas para la presencia de estos microorganismos se asoció con un aumento significativo del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁). Asimismo, se conjetura que los macrólidos actúan sobre la inflamación neutrofílica que caracteriza a muchos pacientes con asma crónica resistente a la terapia con corticosteroides. Además, se considera que los macrólidos pueden inhibir el metabolismo de los corticosteroides, en función de los resultados de diversos estudios farmacocinéticos y clínicos en los cuales se administraron en forma concomitante ambos grupos de fármacos.

Por otra parte, la PBD es una enfermedad pulmonar compleja con mayor prevalencia en Japón y Corea. Si bien los síntomas comienzan en general en la última etapa de la niñez, frecuentemente la PBD se diagnostica entre la segunda y la quinta década de la vida y se caracteriza por inflamación crónica y progresiva a nivel sinusobronquial, con compromiso restrictivo y obstructivo de la función pulmonar. Del mismo modo, se observa disnea y alteraciones en la expectoración, con aparición de infiltrados radiológicos reticulares o nodulillares. En las formas graves se menciona como complicación la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, al igual que sucede con los pacientes con FQ.

La eficacia de los macrólidos en el tratamiento de la PBD fue descrita por primera vez en 1987 en un ensayo en el cual la administración de dosis bajas de eritromicina mejoraba los síntomas y los signos radiológicos de la enfermedad. Desde ese entonces, en distintos trabajos clínicos se verificó que el uso de macrólidos por lapsos prolongados resultaba una terapia eficaz para la PBD, con

aumento de los parámetros de función pulmonar y de la supervivencia. Estos hallazgos favorables se asocian con la reducción significativa del número de neutrófilos y de la concentración de elastasa leucocitaria en el lavado broncoalveolar (LBA). Del mismo modo, en los pacientes afectados, la administración de macrólidos se vincula con mejorías en el recuento de linfocitos T CD8⁺ y del cociente entre los linfocitos T CD4⁺/CD8⁺. Además, se ha demostrado que el tratamiento con macrólidos provoca una disminución del contenido en beta defensinas bacterianas en el LBA, en especial de la isoforma 2, con incremento significativo del VEF₁ y la presión arterial de oxígeno.

En función de estos resultados, en las normativas japonesas vigentes se propone el tratamiento de primera línea con eritromicina durante al menos 6 meses, mientras que la claritromicina, la azitromicina y la roxitromicina constituyen opciones alternativas ante el fracaso terapéutico. Este esquema puede continuarse hasta obtener mejoría (clínica, radiológica o de la función pulmonar) o durante 2 años.

Por otra parte, se ha sugerido el uso de macrólidos para el tratamiento de la FQ debido a sus similitudes con la PBD. En un estudio de 2002 con 41 niños afectados, la administración de azitromicina durante 6 meses se asoció con un incremento significativo del VEF₁ comparada con placebo, de manera independiente de la dosis del macrólido. De todos modos, no se observaron diferencias relacionadas con la cantidad de exacerbaciones, la necesidad de antibióticos intravenosos y la concentración de interleuquina (IL) 8 entre ambos grupos. En otro ensayo efectuado en adultos con FQ (n = 60), la administración de 250 mg diarios de azitromicina se asoció con un incremento significativo del VEF₁ esperado y del porcentaje de modificación de este parámetro, así como con una disminución relevante en la necesidad de antibióticos intravenosos y un aumento de la puntuación en la escala del *Chronic Respiratory Disease Questionnaire*. De manera comparable, en un trabajo multicéntrico, aleatorizado y controlado publicado en 2003, el tratamiento con azitromicina de 185 niños con FQ infectados crónicamente por *P. aeruginosa* se asoció con incremento del VEF₁, de la capacidad vital forzada, de la funcionalidad física y de la calidad de vida.

Estos efectos de la azitromicina sobre la inflamación han sido demostrados en modelos *in vitro* con roedores, como consecuencia de la acción del fármaco sobre el infiltrado neutrofílico y los niveles de IL-10 y de factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa).

Los macrólidos en enfermedades extrapulmonares

Estos antibióticos se han empleado para el tratamiento de la rinosinusitis crónica en pacientes con enfermedad de la vía aérea inferior o sin ella, y se cree que sus efectos pueden atribuirse a la

modulación de la respuesta inflamatoria crónica. Asimismo, la administración de macrólidos parece asociarse con la disminución en el tamaño y en los niveles locales de IL-8 en los individuos con poliposis nasal.

En otro orden, la azitromicina es una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento de la rosácea, la cual se caracteriza por una mayor concentración cutánea de especies reactivas de oxígeno (ROS). En cuanto a la psoriasis, la administración de eritromicina por vía oral en combinación con corticosteroides tópicos se ha asociado con mejoría significativa en las escalas validadas de gravedad, en comparación con el tratamiento local exclusivo.

Entre otras dolencias, los macrólidos parecen vincularse con efectos beneficiosos sobre la inflamación inducida por los osteoclastos en las artritis asépticas, así como en la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal y en algunas formas de enfermedades del tejido conectivo.

Mecanismos de acción

Se considera que las dosis bajas de macrólidos desencadenan una variedad amplia de efectos sobre el sistema inmunitario y la respuesta inflamatoria. Entre estas acciones se incluyen la capacidad de inhibir la síntesis y secreción de citoquinas inflamatorias, la menor producción y secreción de moco, la promoción de la apoptosis de las células inflamatorias, la menor producción de factores de transcripción nuclear y la disminución de la conformación de biopelículas (*biofilms*) bacterianas. Dado que el sistema inmunitario se caracteriza por sus mecanismos redundantes, dinámicos y no lineales, la modulación de la inmunidad constituye un ciclo de activaciones e inhibiciones, a diferencia de la inmunosupresión que consiste en la disminución de la actividad global del sistema inmunitario.

Los gérmenes gramnegativos como *P. aeruginosa* forman biopelículas. Después de unirse con las células del hospedero por medio de adhesinas, estos microorganismos pierden sus flagelos y *pili* para secretar alginatos mediante la actividad de enzimas como la difosfo-D-manosa deshidrogenasa (GMD). Los macrólidos parecen reducir la formación de estas biopelículas por medio de la inhibición de la GMD y de la expresión de la flagelina. Asimismo, la eritromicina disminuye la expresión de las proteasas extracelulares, de la actividad hemolítica y de algunas adhesinas como las lectinas. De todos modos, se destaca que las bacterias incluidas en una biopelícula tienen un menor metabolismo, por lo cual presentan una protección relativa frente a los antibióticos. De esta manera, una concentración efectiva de antimicrobianos en el medio de cultivo puede no ser eficaz en una biopelícula, por lo cual convencionalmente se considera a las bacterias gramnegativas como resistentes a los macrólidos. Sin embargo, la claritromicina reduce el número de estos microorganismos viables en las biopelículas en modelos de experimentación con animales.

Los macrólidos se asocian con menor secreción de moco en distintas enfermedades respiratorias crónicas, como la PBD y la sinusitis crónica, probablemente por medio de la inhibición de la expresión de proteínas como la MUC5AC.

Por otra parte, la inflamación crónica se caracteriza por la acumulación de neutrófilos con liberación de enzimas lisosómicas y generación de ROS, las cuales provocan lesión de la vía aérea con llegada de mayor cantidad de células polimorfonucleares. Tanto las moléculas de adhesividad celular (selectina E, ICAM-1) como los factores quimiotácticos se asocian con mayor llegada y activación de estos elementos celulares. En este contexto, en modelos *in vitro*, las dosis bajas de macrólidos se vinculan con menor producción de citoquinas inflamatorias y quimioquinas, con inhibición de endotoxinas bacterianas y de la actividad de diversas interleuquinas y del FNT-alfa, entre otras sustancias. Del mismo modo, se ha demostrado que los macrólidos pueden suprimir la expresión de la sintasa del óxido nítrico inducible en experiencias de laboratorio, con reducción de la respuesta contráctil bronquial. Asimismo, la eritromicina se asocia con una menor producción de ROS, como el anión superóxido.

En relación con los factores de transcripción nucleares, se ha observado que la claritromicina actúa a nivel genómico con la reducción de la transcripción del gen de la IL-8 que no parece mediada por acciones sobre el promotor. Del mismo modo, la eritromicina ejerce efectos similares sobre la activación de la transcripción en los linfocitos T y las células del epitelio bronquial. Además, entre otras acciones sobre la supervivencia celular, induce la fagocitosis de los neutrófilos en estado de apoptosis por parte de los macrófagos alveolares.

En cuanto a la modulación de señales celulares, se han descrito diferentes acciones de los macrólidos sobre la actividad de diversas proteína quinasa y otras moléculas involucradas. Los efectos inmunomodulares parecen demostrarse por la capacidad de disminuir inicialmente, luego incrementar y finalmente estabilizar la secreción de citoquinas en las células epiteliales bronquiales por acciones sobre estas enzimas.

En función de numerosos ensayos efectuados *in vitro*, se considera que la claritromicina induce de manera inicial un incremento en la secreción de las citoquinas proinflamatorias por medio del sistema de proteína quinasa activadas por mitógenos (SPQAM), si bien en una segunda etapa este macrólido inhibe al mismo sistema hasta obtener una normalización del nivel de secreción.

Conclusiones

Los autores afirman que la terapia prolongada con dosis bajas de macrólidos constituye el tratamiento de primera elección para la PBD y se recomienda, además, como una opción para la terapia del compromiso pulmonar de la FQ. Asimismo, debido a sus efectos inmunomodulares particulares, estos fármacos podrían representar una alternativa en el tratamiento de la sinusitis crónica con pólipos o sin ellos, y en los sujetos con asma grave dependientes de los corticosteroides. Estas acciones sobre la inmunidad se atribuyen, al menos parcialmente, al SPQAM. Es necesaria una mayor investigación para la correcta selección de los pacientes que pueden beneficiarse con el uso de macrólidos, así como para la creación de moléculas de esta familia sin efectos antibióticos, pero con conservación de sus acciones sobre la inmunidad.

Eventos relacionados

- VIII Reunión de Invierno Conjunta Areas SEPAR**
 Madrid, España
 29 al 30 de enero de 2010
 Correo electrónico: bcmedic@bcmedic.com
 Dirección de Internet: www.bcmedic.com
- The 50th Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society**
 Kyoto, Japón
 23 al 25 de abril de 2010
 Correo electrónico: info@jrs.or.jp
 Dirección de Internet: www.jrs.or.jp
- The 32nd Annual National Jewish Health Pulmonary and Allergy Update at Keystone**
 Keystone, Estados Unidos
 3 al 6 de febrero de 2010
 Correo electrónico: harshmana@njhealth.org
 Dirección de Internet: www.nationaljewish.org/education/pro-ed/events/keystone.aspx
- 9th International Congress on Pediatric Pulmonology - CIPP**
 Viena, Austria
 19 al 21 de junio de 2010
 Correo electrónico: cipp@cipp-meeting.com
 Dirección de Internet: www.cipp-meeting.com
- 1^o Jornadas de Reabilitação Respiratória**
 Porto, Portugal
 5 al 6 de febrero de 2010
 Correo electrónico: skyros@skyros-congressos.com
 Dirección de Internet: www.skyros-congressos.com
- VIII Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica**
XII Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística
IX Congreso Colombiano de Neumología y Asma Pediátrica
 Cartagena de Indias, Colombia
 18 al 21 de agosto de 2010
 Correo electrónico: congreso2010@solanep.org
 Dirección de Internet: www.solanep.org
- 17^o Congresso de Pneumologia do Norte**
XXVIII Jornadas Galaico-Durienses de Pneumologia
 Porto, Portugal
 11 al 13 de marzo de 2010
 Correo electrónico: 17pneumo@skyros-congressos.com
 Dirección de Internet: www.skyros-congressos.com
- XXVII Congreso Peruano de Neumología**
XIII Congreso Iberoamericano de Neumología y Cirugía de Toráx
 Lima, Perú
 2 al 6 de octubre de 2010
 Dirección de Internet: www.spneumologia.org.pe
- Gulf Thoracic Congress 2010**
 Abu Dhabi, Emiratos Arabes Unidos
 17 al 20 de marzo de 2010
 Dirección de Internet: www.mci-group.com
- XX World Congress of Asthma**
 Atenas, Grecia
 3 al 6 de noviembre de 2010
 Correo electrónico: info@frei.gr
 Dirección de Internet: www.frei.gr
- VII Congreso Sudamericano de Broncología**
XXVII Congreso Argentino de Broncoesofagología
 Buenos Aires, Argentina
 26 al 28 de marzo de 2010
 Dirección de Internet: www.broncoscopia.org.ar/con2010.html

