

Efecto inmunomodulador de los macrólidos en las enfermedades pulmonares

Luis E. Vega B.¹, Lisbeth Platzer M.², Ignacio Sánchez D¹.

Resumen

Introducción: A lo largo de tres décadas el interés por los macrólidos se ha incrementado considerablemente. **Objetivo:** Realizar una actualización en torno a los mecanismos inmunomoduladores de estas drogas sobre la cascada inflamatoria, la función del neutrófilo, el broncoespasmo y el biofilm de la *Pseudomonas aeruginosa*. **Material y Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica considerando revisiones o artículos originales indexados en el *National Library of Medicine* (MEDLINE/Pubmed) empleando las palabras: macrólidos, azithromycin, clarithromycin, inmunomodulating, antiinflammatory, airway, cystic fibrosis, asthma sinusitis y children. **Resultados:** Las dosis bajas de macrólidos han producido un incremento dramático en la sobrevida de pacientes con panbronquiolitis difusa. Existe un desarrollo de investigaciones en otras enfermedades pulmonares crónicas con un componente inflamatorio como asma, fibrosis quística y bronquiectasias. No existe evidencia que guíe el correcto uso de estas drogas, sino más bien recomendaciones de ensayo. **Conclusiones:** Existen beneficios y posibles efectos adversos reconocidos que deben ser determinados de forma clara antes de ser indicados en otras condiciones pulmonares.

(**Palabras clave:** macrólidos, pulmón, antiinflamatorio, inmunomodulador).

Rev Chil Pediatr 76 (6); 559-566, 2005

Immunomodulating effect of macrolides in lung disease

Introduction: During the past three decades there has been increasing interest in the anti-inflammatory effects of macrolides. **Objective:** To review current data about anti-inflammatory mechanisms of these drugs, and to examine their effect on modulation of the inflammatory pathways, neutrophil function, bronchoconstriction, and *Pseudomonas* biofilm. **Methods:** A systematic review considering original papers and review articles at the National Library of Medicine (MEDLINE/Pubmed), using as key words macrolides, azithromycin, clarithromycin, immunomodulating, antiinflammatory, airway, cystic fibrosis, asthma, sinusitis and children, were performed. **Results:** Low-dose macrolide therapy has dramatically increased survival in patients with diffuse panbronchiolitis. This has led to further investigation into the potential use of macrolides in chronic lung diseases with an inflammatory component such asthma, cystic fibrosis and bronchiectasis. However, the current evidence to guide this approach, should be considered as only recommendations. **Conclusion:** The anti-inflammatory effects of these drugs have been under extensive investigation, but randomized and controlled clinical trials in children with respiratory condition are just beginning. The benefits and potential side effects need to be determined before routine use can be advised.

(**Key words:** macrolides, lung, anti-inflammatory, immunomodulation).

Rev Chil Pediatr 76 (6); 559-566, 2005

1. Pediatra Broncopulmonar. Sección Respiratorio Pediátrico. Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Médico Cirujano. Consultorio Madre Teresa de Calcuta. Red Salud Familiar, Pontificia Universidad Católica.

Trabajo recibido el 9 de agosto de 2005, devuelto para corregir el 16 de septiembre de 2005, segunda versión el 7 de octubre de 2005, devuelto segunda versión el 17 de octubre de 2005, tercera versión el 20 de octubre de 2005, aceptado para publicación el 15 de noviembre de 2005.

Correspondencia a: Dr. Luis E. Vega-Briceño. Lira 85, 5to piso, Santiago Centro. Casilla 114-D. Laboratorio Respiratorio. Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile. Teléfono: 354-3767 / Fax: 247-3879. E-mail: levega@puc.cl

INTRODUCCIÓN

Los macrólidos son una compleja y amplia familia de antibióticos derivados de las especies *Streptomyces*, descubiertos a mediados del siglo pasado, a partir del suelo de las Filipinas. Se caracterizan por la presencia de un anillo lactónico con al menos uno de los azúcares de su estructura amidados¹. Si bien se reconoce su amplio efecto antibiótico (generalmente bacteriostático, pudiendo ser bactericida a dosis altas) frente a bacterias gram positivas aeróbicas, anaeróbicas, gram negativas, organismos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*) y recientemente *Mycobacterium avium*, cada vez existen más estudios que revelan sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias tanto en niños como en adultos². Ya que estas drogas carecen prácticamente de efecto bacteriostático o bactericida frente a *Pseudomonas aeruginosa*, debe existir otro mecanismo (aún desconocido) por el cual su efecto clínico es real. El objetivo de esta revisión, es brindar una breve actualización en torno a algunos trabajos publicados que evalúan el rol de los macrólidos como drogas inmunomoduladoras del pulmón, especialmente su eficacia y seguridad frente a algunas condiciones respiratorias específicas como fibrosis quística (FQ), bronquiectasias, asma, bronquiolitis obliterante y sinusitis; para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica considerando revisiones o artículos originales indexados en el *National Library of Medicine* (MEDLINE/Pubmed) empleando como palabras claves: macrolides, azithromycin, clarithromycin, immunomodulating, antiinflammatory, airway, cystic fibrosis, asthma sinusitis y children.

El origen

De manera interesante, el efecto inmunomodulador de los macrólidos comenzó con observaciones de pacientes con asma severa en 1959, cuando Kaplan y Goldin reportaron un grupo de pacientes asmáticos severos, usuarios de esteroides en forma diaria, quienes requirieron menos dosis de esteroides luego de la administración de troleandomicina³. Posteriormente, Itkin y colaboradores en la década del 70, reportan el beneficio de administrar macrólidos, logrando disminuir las dosis de esteroides, en pacientes con "asma infecciosa"⁴. Estas dos

experiencias anecdóticas, fueron la primera "evidencia" publicada que sugirió alguna propiedad no antibiótica de los macrólidos.

Sin lugar a dudas, la más convincente demostración del efecto inmunomodulador de los macrólidos en el pulmón, fue el tratamiento de la panbronquiolitis difusa (PBD) en Japón; una enfermedad de origen desconocido, reportada por vez primera por Homme en 1969, que inicia síntomas generalmente después de la cuarta década de la vida con características clínicas similares a la FQ: patrón obstructivo-restrictivo, colonización por *P. aeruginosa* y desarrollo de bronquiectasias y en quienes la supervivencia a 5 años era inferior a 30%⁵. Un estudio retrospectivo que enroló 498 adultos con PBD, demostró que los sujetos que utilizaron eritromicina por períodos variables de 2 a 48 meses, mostraron un incremento significativo de la supervivencia a 10 años, desde 12,4 hasta 90%, observando además una reducción de la morbilidad y mejoría del volumen espiratorio forzado (VEF₁) y la capacidad vital forzada (CFV). Este efecto fue más evidente en aquellos pacientes con PBD de mayor edad y colonizados por *P. aeruginosa*^{5,6}. A pesar de las grandes similitudes que existe con FQ, la mutación DF508 no ha sido descrita en la PBD.

La efectividad de los macrólidos como agentes inmunomoduladores parece estar limitada sólo para los miembros del grupo lactona 14 y 15, como la eritromicina, claritromicina y azitromicina^{1,3}. Estas drogas han demostrado mejorar la función pulmonar y disminuir la morbi-mortalidad de pacientes con PBD y FQ^{6,7}. Luego de más de 50 años desde las primeras observaciones, se plantea su utilidad como modulador de la respuesta inflamatoria en diversas condiciones respiratorias crónicas específicas.

Mecanismo anti-inflamatorio

Numerosos estudios han proporcionado interesantes hipótesis para tratar de explicar el efecto inmunomodulador que exhiben los macrólidos en diversas condiciones respiratorias⁶⁻⁹; probablemente no existe un único mecanismo ya que estas drogas actúan a lo largo de toda la cascada inflamatoria *in vitro* e *in vivo*.

Modulación de la cascada inflamatoria.

Los macrólidos inhiben la producción y secreción de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF α) tanto en modelos *in vitro* como en muestras de sangre y lavado

broncoalveolar (LBA) de pacientes con PBD^{3,6,8}. Se cree que este efecto se produce por la inhibición del factor nuclear kappa B (NF-Kb), una proteína esencial para la transcripción de genes que codifican moléculas pro-inflamatorias como IL-8, la cual es liberada como respuesta a los lipopolisacáridos, complejos inmunes y otras citoquinas⁸. La IL-8 es un potente factor quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y otros mediadores inflamatorios^{10,11}. En general, los macrólidos inhiben la expresión de la enzima oxido nítrico sintetasa inducible disminuyendo la formación de anión superóxido y de radicales libres¹², lo que puede tener algún rol en condiciones pulmonares crónicas con predominio del componente oxidativo como la FQ.

Efecto en los Neutrófilos. Diversos estudios han mostrado una disminución de la migración y actividad quimiotáctica de los neutrófilos luego de la exposición con macrólidos, ya que inhiben la formación de citoquinas, leucotrieno B4 y otras macromoléculas necesarias para la adhesión de estas células, como las ICAM^{12,13}. En modelos *in vitro*, la eritromicina incrementa los niveles de AMPc en neutrófilos a manera dosis-dependiente, lo cual acelera los fenómenos de apoptosis celular, con una marcada reducción del número de neutrófilos en el esputo^{8,14}.

El biofilm. La colonización permanente por *P. aeruginosa* (mucoide y no mucoide) ocurre en casi el 70% de los pacientes con PBD y alrededor del 80% de los pacientes con FQ en algún momento de la enfermedad¹⁵. Esta colonización reduce la sobrevida de los pacientes a medida que se incrementa el número de polimorfonucleares y proteasa en el esputo y por consiguiente se incrementa el daño pulmonar. Los macrólidos modifican la virulencia de la *P. aeruginosa*, disminuyendo la liberación de elastasa, proteasa, fosfolipasa y exotoxinas¹⁶. La *P. aeruginosa* mucoide produce alginato, formando un biofilm que hace difícil la erradicación de esta bacteria; se comporta como un antígeno que induce una reacción antígeno-anticuerpo específica en la superficie de la vía aérea¹⁵. Recientemente se ha reportado la producción de alginato en otras formas de *P. aeruginosa*¹⁷. La azitromicina disminuye los complejos inmunes séricos, la inflamación secundaria y la adherencia de la *P. aeruginosa* al epitelio respiratorio de la vía aérea.

Algunos estudios randomizados y controlados en pacientes con FQ, demostraron que el tratamiento diario con azitromicina por al menos 3 meses, disminuye el número de exacerbaciones respiratorias sin alterar significativamente la flora respiratoria¹⁸⁻²⁰. Este efecto es más evidente en los pacientes infectados por *P. aeruginosa*. Las dosis empleadas son inferiores a la concentración inhibitoria mínima contra este germen, lo cual hace suponer que el efecto antibacteriano no es el responsable y sugiere la presencia de algún otro mecanismo. Un estudio que comparó, *in vitro*, la combinación ciprofloxacina y azitromicina vs ciprofloxacino demostró que la terapia combinada incrementó la erradicación de *P. aeruginosa*, sugiriendo una mayor penetración de la quinolona al biofilm, probablemente favorecida por la acción del macrólido²¹.

Aspectos del moco. Los macrólidos inhiben la expresión de genes productores de mucina de las células del epitelio bronquial, disminuyendo por lo tanto, la producción de moco por las células caliciformes^{7,8}. En los pacientes con FQ colonizados por *P. aeruginosa*, los macrólidos disminuyen hasta un 80% la viscosidad del moco comparado con placebo, probablemente relacionado con la disminución en la producción de alginato. Rubin y colaboradores, compararon la secreción de mucus en pacientes sanos vs. rinitis purulenta; después de 2 semanas de terapia con claritromicina, se observó una disminución de la secreción del mucus en ambos grupos pero en el grupo con rinitis purulenta, disminuyó también la viscosidad²².

Broncoconstricción. Los macrólidos disminuyen la expresión de endotelina-1, un potente vasoconstrictor y broncoconstrictor natural. Un estudio *in vitro* demostró que la administración de eritromicina inhibe la contracción de las células musculares lisas del epitelio bronquial humano en respuesta al estímulo eléctrico²³. Esta acción la ejercería probablemente al inhibir la respuesta colinérgica, ya que la administración de acetilcolina bloquea este efecto biológico.

Efectividad clínica

Fibrosis Quística: Basados en la similitud que existe entre la FQ y la PBD, un estudio piloto conducido por investigadores del Hospital Brompton, en Londres, estudió 7 niños con FQ e infección con *P. aeruginosa*

quienes recibieron azitromicina diaria por al menos 3 meses, sin otras terapias concomitantes, demostrando un incremento de la CVF y del VEF₁ ~11%²⁴. Los macrólidos tienen una limitada actividad frente a *P. aeruginosa* y *S. aureus*, los dos patógenos más importantes en FQ, sin embargo, se desconoce el mecanismo de acción que produjo este efecto. Posteriormente, dos estudios randomizados, controlados, ciegos, evaluaron el efecto de los macrólidos en el tratamiento de la FQ demostrando una mejoría del VEF₁ de 3,5-5,5% y una disminución en el uso de antibióticos y número de exacerbaciones respiratorias^{18,19}. Se sugirió que existía una mejor respuesta en los sujetos homocigotos DF508, pero de manera curiosa, no existió diferencia en la bacteriología de cultivos de esputo, niveles de elastasa o IL-8¹⁹. Un ensayo con datos preliminares con 185 pacientes sugirió una sustancial mejoría de la función pulmonar en aquellos pacientes que recibieron macrólidos en forma crónica²⁰. Por su parte, el grupo Cochrane concluyó que el beneficio de la azitromicina en pacientes con FQ es pequeño pero significativo²⁵. De manera similar, la administración de DNasa nebulizada a pacientes con FQ, ha mostrado un incremento del FEV₁, CVF así como una reducción del número de exacerbaciones agudas atribuido a la reducción de los niveles de DNA en las muestras de LBA²⁶.

Bronquiectasias. Un estudio doble ciego que evaluó a 21 adultos con bronquiectasias no asociadas a FQ, demostró que el uso de eritromicina a dosis bajas por 8 semanas produjo un incremento del VEF₁ y CVF ~15%, y una disminución del volumen de esputo en 24 horas, pero no existió un paralelismo en la mejoría de gérmenes en el esputo, recuento de leucocitos, IL-1 alfa, IL-8, TNF α o leucotrieno B₄²⁷. En niños, sólo hay un estudio reportado que no encontró diferencias en las pruebas de función pulmonar en el seguimiento de pacientes tratados con Roxitromicina por 12 semanas, en donde se observó una disminución de la hiperreactividad bronquial (HRB) y mejoramiento en la viscosidad del moco en el grupo tratado²⁸. Estos estudios no excluyen el potencial efecto antibacteriano de estos antibióticos aunque las dosis subterapéuticas sugieren un mecanismo alternativo. Muchos de los estudios que incluyen sujetos con FQ colonizados por *P.*

aeruginosa tienen bronquiectasias, por lo que es difícil independizar el responsable de uno de los dos componentes inflamatorios. Existen razones válidas para ensayar algún esquema a dosis bajas por períodos largos en aquellos sujetos con capacidad de realizar pruebas de función pulmonar que permita monitorizar la respuesta y establecer un seguimiento, o en su defecto, aquellos que fracasan a terapias convencionales. Algunos consensos europeos, recomiendan ensayar DNasa nebulizada por dos meses en los pacientes que fracasan a un ensayo con macrólidos.

Asma. Es el prototipo de enfermedad inflamatoria de la vía respiratoria. Algunos pacientes con asma severa, dependientes de corticoides sistémicos que recibieron macrólidos, son capaces de disminuir o suprimir los corticoides sin un empeoramiento en su función pulmonar. El uso de azitromicina ha mostrado beneficios, pese a que no interactúa con el metabolismo de los esteroides²⁹, lo cual sugiere una actividad antiinflamatoria directa de los macrólidos, reduciendo la HRB^{6,23}. Los pacientes con asma alérgica logran disminuir los niveles de IL-8 liberada por los eosinófilos de una forma dosis y tiempo dependiente. Las dosis bajas de macrólidos podrían ser "ahorradores" de esteroides sistémicos en los pacientes con asma más grave, ya sea por la inhibición en la proliferación de linfocitos, disminución de la acumulación de neutrófilos, moco o contracción del músculo liso, por su acción directa (inhibitoria) sobre el factor NF-Kb o por la disminución de la apoptosis de los eosinófilos inducida¹³.

Los macrólidos son eficaces en reducir la HRB e inflamación eosinofílica. Amayasu y colaboradores, midieron la broncoconstricción causada por la inhalación de metacolina en 17 pacientes asmáticos que recibieron placebo o claritromicina 200 mg dos veces al día por 8 semanas, encontrando una disminución significativa de todos los índices inflamatorios, síntomas, HRB y niveles de eosinófilos en el grupo tratado³⁰. Una posible explicación para estos efectos mostrados, es el rol que tienen algunas infecciones por gérmenes atípicos en la persistencia de la inflamación de la vía aérea. El *M. pneumoniae* puede iniciar o perpetuar una crisis de asma en sujetos previamente sanos o estables; además induce la expresión de RANTES en cultivos celulares, un

efecto que es inhibido luego del uso de macrólidos. Es muy discutido el efecto antiinflamatorio de los macrólidos en asma por la frecuente asociación con *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, no sólo por el rol que tienen en las exacerbaciones respiratorias, sino como responsables de prolongar el proceso inflamatorio. El tratamiento con macrólidos mejora significativamente el VEF₁ en pacientes asmáticos con aislamiento positivo para *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* mediante las técnicas de PCR^{29,30}. También se observó una reducción de los mediadores inflamatorios como IL-5, IL-12 y de los niveles de neutrófilos e IL-8 liberada por los eosinófilos en pacientes atópicos^{23,29}. La mayoría de los pacientes requiere de al menos 2 meses de tratamiento para demostrar mejoría clínica y los beneficios desaparecen al suspender los macrólidos por más de 3 meses^{29,31}. En ausencia de estudios controlados doble ciego, no es posible aún recomendar el uso de macrólidos en el tratamiento del asma. A pesar de la dificultad en identificar y separar el componente inflamatorio vs el infeccioso (causa-efecto), debe de considerarse la posibilidad de infección por bacterias atípicas en pacientes con asma que no responden a las dosis usuales de esteroides inhalados.

Otras condiciones respiratorias específicas

Bronquiolitis obliterante (BO). Desde la década de los 80 se reconoce a la BO como una grave complicación post trasplante, si bien la patogénesis es desconocida, existen condiciones de riesgo bien identificadas. El diagnóstico de la BO usualmente es difícil. Khalid y colaboradores evaluaron 500 mg. de azitromicina por tres días, seguidos de 250 mg. en días alternos por 12 semanas en una serie de 20 adultos, observando una mejoría del CVF y VEF₁ de 20 y 22% respectivamente³². Otro estudio recientemente publicado, abierto no controlado, evaluó 6 pacientes receptores de trasplante pulmonar quienes recibieron azitromicina en días alternos, mostrando una mejoría significativa promedio del VEF₁ de 17,1% respecto al valor basal previo a la terapia³³. Aunque los mecanismos aún se desconocen, la tolerancia a la droga fue buena. Aún se requieren más estudios que determinen la seguridad y el beneficio de estas terapias.

Sinusitis crónica. Desde 1991 diversas publicaciones, especialmente japonesas, han demostrado que los macrólidos, principalmente la claritromicina a dosis ~500 mg dos veces al día, producen una mejoría del *clearance* mucociliar, disminución del volumen de secreciones y reducción de los marcadores de inflamación en la mucosa de pacientes con sinusitis crónica^{34,35}. Una reducción de los síntomas sinusales de 50-100% ha sido publicado con dosis de claritromicina 600 mg/día por 7 meses. Por otra parte, los pacientes con sinusitis crónica y poliposis nasal tuvieron una reducción de tamaño de los pólipos, lo cual se correlacionaba con el grado de disminución de la IL-8^{29,35}. La mejoría clínica fue de 5%, 48%, 63% y 71% respectivamente después de 2, 4, 8, y 12 semanas de tratamiento³⁴. Los autores especularon que los efectos clínicos encontrados, eran secundarios a algún control en la liberación de citoquinas circulantes y a su acción sobre el epitelio nasal que ha sido previamente reportado³⁶. No se ha evaluado el efecto a largo plazo en términos de recurrencia luego de la suspensión de éstas terapias.

Efectos adversos

En general, los nuevos macrólidos son bien tolerados y la mayoría de los efectos adversos son leves. Las alteraciones más frecuentes son náuseas y diarrea (6%), dispepsia, dolor abdominal o cefalea (1,6%). Un efecto secundario menor, típico de la claritromicina fue la alteración del gusto en un 9 a 14% de los pacientes. El 1-6% de los pacientes han abandonado el tratamiento por efectos secundarios, tasa similar a otros antibióticos o placebos^{1,3,18,19}. Debe considerarse algunos aspectos del volumen de distribución en los pacientes con FQ, quienes usualmente reciben dosis superiores e intervalos diferentes a los estándares conocidos. Por otra parte, los pacientes con FQ no metabolizan normalmente los macrólidos y para obtener efectos beneficiosos se requieren de tratamiento largos, por lo que se desconoce la dosis correcta en este subgrupo de paciente. Aunque es un riesgo teórico, el sobreuso de antibióticos puede producir una peligrosa alza en la resistencia bacteriana que requiere monitorización constante; sin embargo, las dosis inmunomoduladoras empleadas son bajas y parece poco probable. Finalmente, debe con-

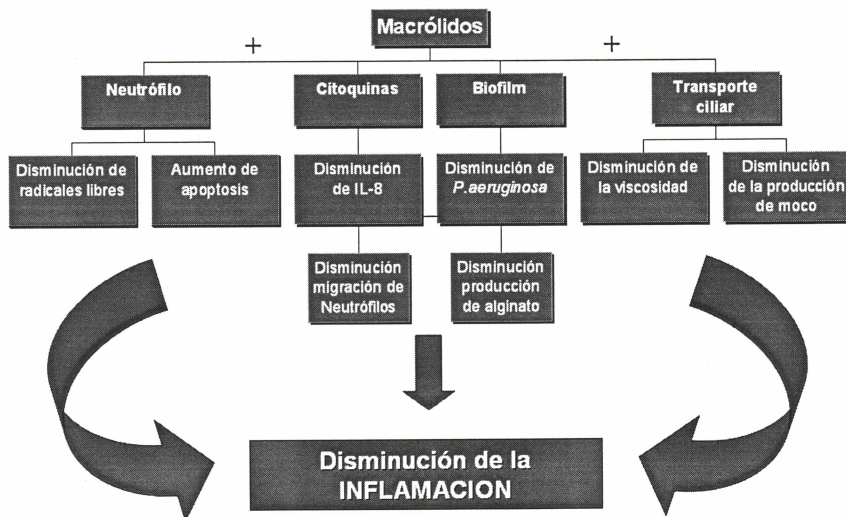


Figura 1. Esquema de la interacción de las diferentes acciones anti-inflamatorias de los macrólidos.

Los macrólidos ejercen un efecto sobre los neutrófilos disminuyendo la producción de radicales libres y aumentando la apoptosis celular. La estimulación de algunas citoquinas inhibe la liberación de IL-8, disminuyendo además, el número de recuento de colonias de *Pseudomona aeruginosa* en el biofilm del moco o por aumento del transporte ciliar y disminución en la viscosidad del mismo. Todos estos efectos en su conjunto, traducen una disminución de la cascada inflamatoria en la vía aérea.

siderase el monitoreo anual de enzimas hepáticas en los pacientes con FQ que han recibido estas drogas.

Líneas futuras de investigación

Así como el óxido nítrico fue la molécula de los 90, probablemente los macrólidos sean las drogas anti-inflamatorias de esta década. Pese a los muchos años que han transcurrido desde sus primeros usos, el interés por ellas ha ido aumentando. Es evidente que algunos pacientes mejoran dramáticamente, sin embargo, otros no, no existiendo aún forma de predecir esta respuesta. Independiente de la bacteriología del esputo o lavado broncoalveolar, debe suspenderse su empleo de no evidenciar alguna respuesta. Es claro que aún, es un área en trabajo e investigación y que se requiere establecer sus "puntos de corte" de beneficio.

CONCLUSIONES

En la mayoría de publicaciones, el uso de macrólidos se ha asociado con un incremento de la sobrevida (especialmente PBD)

y la función pulmonar, aunque este efecto benéfico es sólo modesto en algunos sujetos. Existe mucha evidencia *in vitro* e *in vivo* que soporta el efecto inmunomodulador de los macrólidos; sin embargo, se requieren más estudios para determinar la dosis, el tiempo de administración y las posibles consecuencias de su empleo prolongado. Basado en las propiedades anti-inflamatorias y la efectividad clínica presentada, es recomendable el ensayo clínico de estas terapias en FQ y bronquiectasias que no respondan a terapias convencionales, considerando el VEF₁ un buen instrumento para el seguimiento. Podría ser considerado en el caso de asma de difícil control refractaria a tratamiento con esteroides o considerando la posibilidad infecciosa por gérmenes atípicos. De la misma forma como se inicia un ensayo terapéutico, más importante aún es decidir cuando suspenderlo. Es probable que los macrólidos exhiban un efecto sobre otras condiciones crónicas respiratorias como bronquiolitis obliterante o sinusitis crónica; sin embargo, la información presentada recoge muchas opiniones de "expertos", por lo que es sólo una aproximación inicial. Aún

se requieren más estudios randomizados, ciegos y controlados para recomendar el uso rutinario de estas drogas en niños con enfermedades pulmonares específicas.

REFERENCIAS

- 1.- Klein J: History of macrolide use in pediatrics. *Ped Infect Dis J* 1997; 16: 427-31.
- 2.- Rubin BK, Tamaoki J: Macrolides antibiotic as biological response modifiers. *Curr Opin Investig Drugs* 2000; 1: 169-72.
- 3.- Jaffé A, Bush A: Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 464-73.
- 4.- Itkin I, Menzel M: The use of macrolide antibiotic substances in treatment of asthma. *J Allergy* 1970; 45: 146-62.
- 5.- Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M: Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1829-32.
- 6.- Rubin B, Henke M: Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *Chest* 2004; 125: 70-8.
- 7.- Saiman L: The use of macrolide antibiotic in patients with FQ. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 515-23.
- 8.- Tamaoki J.: The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest* 2004; 125: 41-51.
- 9.- Black P: Anti-inflammatory effects of macrolides antibiotics. *Eur Respir J* 1997; 10: 971-2.
- 10.- Sparkman L, Boggaram V: Nitric oxide increases IL-8 gene transcription and mRNA stability to enhance IL-8 gene expression in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287: 764-73.
- 11.- Pease JE, Sabroe: The role of interleukin-8 and its receptors in inflammatory lung disease: implications for therapy. *Am J Respir Med* 2002; 1: 19-25.
- 12.- Tamaoki J, Kadota J, Takizawa H: Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. *Am J Med* 2004; 117: 5-11.
- 13.- Abe S, Nakamura H, Inoue S, et al: Interleukin-8 gene repression by clarithromycin is mediated by the activator protein-1 binding site in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 51-60.
- 14.- Aoshiba K, Nagai A, Konno K: Erythromycin shortens neutrophil survival by accelerating apoptosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 872-7.
- 15.- Ichimiya T, Takeoka K, Hiramatsu K, Hirai K, Yamasaki T, Nasu M: Influence of azithromycin on the biofilm formation of *P. aeruginosa* in vitro. *Chemotherapy* 1996; 42: 186-91.
- 16.- Hirakata Y, Mitsuo K, Mizukane R, et al: Potential effects of erythromycin on host defense systems and virulence of *P. aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemoter* 1992; 36: 1922-7.
- 17.- Bragonzi A, Worlitzsch D, Pier GB, et al: Nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* Expresses Alginate in the Lungs of Patients with Cystic Fibrosis and in a Mouse Model. *J Infect Dis* 2005; 192: 410-9.
- 18.- Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P., McCormack J: Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002; 57: 212-6.
- 19.- 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.
- 20.- Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al: Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1749-56.
- 21.- Kobayashi H: Biofilm disease: its clinical manifestation and therapeutic possibilities of macrolides. *Am J Med* 1995; 99: 26-30.
- 22.- Rubin BK, Druce H, Ramírez OE, Palmer R: Effect of clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and patients with purulent rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2018-23.
- 23.- Tamaoki J, Tagaya E, Sakai A, Konno K: Effects of macrolides antibiotics on neurally-mediated contraction of human isolated bronchus. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 853-9.
- 24.- Jaffé A, Francis J, Rosenthal M, Bush A: Long term azithromycin on lung function in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1998; 351: 420.
- 25.- Southern K, Barker P, Solis A: Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002203.
- 26.- Ratjen F, Paul K, van Koningsbruggen S, Breitenstein S, Rietschel E, Nikolaizik W: DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with dornase alpha. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 1-4.
- 27.- Tsang K, Ho P, Chan K, et al: A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999; 13: 361-4.
- 28.- Koh Y, Lee M, Sun Y, Sung K, Chae J: Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1997; 10: 994-9.
- 29.- Gottfried MH: Macrolides for the treatment of chronic

- sinusitis, asthma and COPD. *Chest* 2004; 125: 52-61.
- 30.- *Amayasu H, Yoshida S, Ebana S, et al:* Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 594-8.
- 31.- *Black PN, Blasi F, Jenkins C, et al:* Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection chlamydia pneumoniae. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 536-41.
- 32.- *Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, et al:* Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J* 2005; 25: 490-3.
- 33.- *Gerhardt S, McDyer J, Reda G, et al:* Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 121-5.
- 34.- *Hashiba M, Baba S:* Efficacy of long term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1996; 525: 73-8.
- 35.- *Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H:* Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol* 2000; 14: 143-8.
- 36.- *Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, et al:* The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 1998; 53: 2-13.