

DEPURACIÓN MUCOCILIAR Y MACRÓFAGOS ALVEOLARES EN LA INFECCION PULMONAR :EL PAPEL MODULADOR DE LA CIPROFLOXACINA

[ALEJANDRO JALLER](#), JUAN DAVID VALENCIA

(II Semestre de Medicina)

El pulmón humano posee varios mecanismos mediante los cuales puede deshacer por sí solo del material depositado inhalado y permanecer relativamente limpio y estéril, aun si está expuesto a una atmósfera contaminada. En los pulmones operan 3 mecanismos de depuración : la actividad mucociliar ; la tos ; y el de los macrófagos alveolares. En este artículo de revisión nos concentraremos en los efectos de la infección bacteriana sobre la actividad mucociliar y alveolar y en el papel del tratamiento antibiótico en la modulación de la respuesta de la defensa del huésped.

Las infecciones del tracto respiratorio inferior son responsables de una gran proporción de prescripciones de antibióticos y, con el surgimiento de la resistencia a los agentes estándar, la introducción de las fluoroquinolonas, en particular de la Ciprofloxacina, ha proporcionado un elemento adicional al armamentarium médico.

ANTECEDENTES

La historia de los agentes antibacterianos quinolónicos empezó en 1962 con la introducción del ácido nalidíxico. En la década de los setenta, se desarrollaron otros antibacterianos urinarios específicos, el ácido oxolínico y la cinoxacina. Sin embargo, solamente hasta la década de los ochenta, se apreció en su verdadera magnitud el impacto potencial de la fluorinación del sustituyente de la posición-6 del núcleo químico de las quinolonas. Las nuevas fluoroquinolonas son 1000 veces más potentes que el ácido nalidíxico, y su espectro incluye especies Gram-negativas y Gram-positivas. Además, la farmacocinética superior de estos nuevos derivados refleja la excelente absorción oral y la marcada penetración tisular ; las concentraciones tisulares con frecuencia son significativamente más altas que los niveles séricos concurrentes.

Durante el desarrollo clínico de las nuevas quinolonas, se evaluaron aquellas con buena penetración en el tejido respiratorio y actividad contra los patógenos respiratorios, para el tratamiento de las diversas infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, y la neumonía adquirida tanto en la comunidad como en el hospital. Uno de los enfoques adoptados durante el desarrollo, fue la utilización de dosis aproximadamente bioequivalentes, de las presentaciones oral e intravenosa.

Las dosis administradas a los pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior estuvieron dentro de la gama de 250 mg a 750 mg, orales, dos veces al día, y desde 100 mg hasta 400 mg, intravenoso, dos u ocasionalmente, tres

veces al día. A pesar de esta amplia gama de dosis, los resultados clínicos fueron excelentes. Sin embargo, desde la introducción de la Ciprofloxacina se han producido algunos informes anecdóticos sobre deficiencias aparentes de esta quinolona, en el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior, particularmente de las infecciones producidas por *Streptococcus pneumoniae*.

Comparación de datos sobre el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior, con ciprofloxacina y agentes comparativos.

Medicamento #de Exitos Erradicación Erradicación específica (%)

pacientes clínicos % bacteriológica *Streptococcus Haemophilus Moxarella*

general % *Neumoniae Influenzae Catarrhalis*

Ciprofloxacina 3274 94.1 90.9 84 98.2 96

General 3769 93.8 90.7 86.1 96.2 94.6

agentes

comparativos 1689 89.9 89.0 91.1 93.6 92.5

ampicilina /

amoxicilina 184 87 62.4 80 64.7 0

temafloxacina 725 91 90.6 90 90 90

ceftazidina 131 89.3 89.8 - - -

co-amoxiclav 165 94.5 82.7 - - -

ofloxacina 65 92.1 77.5 - - -

Esta revisión contiene datos publicados que destacaron la Ciprofloxacina ; 3274 pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior fueron tratados con este agente ; en el 94.1% de los pacientes el tratamiento fue clínicamente exitoso y el 90.9% de los casos mostraron erradicación del patógeno causante. Cuando estos datos se complementaron con información previa no publicada de la unidad investigativa de la universidad de Harvard tomada de la base de datos de ensayos clínicos, se observaron tasas de erradicación de organismos específicos de 86.1%, 92.2% y 94.6% para *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, respectivamente. Estos resultados sugieren que las concentraciones inhibitorias mínimas, son fácilmente alcanzables por la alta penetración de la Ciprofloxacina en el tejido respiratorio y conducen a resultados clínicos aceptables en las infecciones del tracto respiratorio inferior.

DEPURACIÓN MUCOCILIAR : MECÁNICA

La actividad mucociliar es el resultado de los movimientos ciliares que impulsan las secreciones de la superficie, llevando tanto el material inhalado que se ha

depositado, como los detritus biológicos producidos localmente hacia la orofaringe. Las células ciliadas, que se caracterizan por sus largas prolongaciones citoplasmáticas, se encuentran en las vías aéreas inferiores humanas, desde el nivel de la traquea, hacia abajo hasta los bronquiolos terminales. Las ciliadas son proyecciones celulares que contienen fibrilos rodeados por el citoplasma y encerrados por la membrana de la célula. Hay alrededor de 200 ciliadas por célula ciliada, con un diámetro de $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{3}$ μm . La longitud de las ciliadas varía en los diferentes niveles de las vías aéreas ; por ejemplo, son más largas en la traquea (5 - 7 μm) que en la séptima generación de la vía aérea (2 - 3 μm).

Las ciliadas in vitro se mueven con una frecuencia de más o menos 13Hz ; hay alguna evidencia que sugiere que las ciliadas se mueven más lentamente en las vías aéreas distales que en las proximales. El ciclo de movimiento de las ciliadas comprende golpes efectivos y de recuperación de moco. Durante el "golpe efectivo", la cilia está completamente extendida y penetra el mucus de la cubierta en unos 0.5 μm ; en el golpe de recuperación, la cilia se dobla y mueve hacia un lado de la célula, manteniéndose cerca de la superficie.

La proporción de duración del golpe efectivo y el golpe de recuperación es del orden de 1 : 2.

La principal fuente de energía para el movimiento de las ciliadas se cree que es ATP por medio de una ATPasa. Se conoce poco sobre los mecanismos que controlan la actividad ciliar en las vías aéreas, pero se ha encontrado que el AMP cíclico y el calcio son importantes segundos mensajeros en la regulación de la función ciliar respiratoria. Aunque la dirección del movimiento ciliar varía entre los grupos de células, la dirección general del movimiento orofaríngeo es similar entre las regiones del tracto respiratorio.

Las ciliadas se mueven en una capa acuosa (sol), cuya composición y origen aun no se conocen. El espesor de esta capa debe ser aproximadamente igual a la longitud de las ciliadas, si va a tener lugar un acoplamiento eficiente entre las ciliadas y las secreciones de la cubierta (epifase). Las secreciones traqueobronquiales se originan de cuatro fuentes principales : (a) las células submucosas (localizadas en las vías cartilaginosas) ; (b) la célula de goblet ; (c) la célula clara ; y (d) el exudado del fluido del tejido.

El mucus traqueobronquial es de naturaleza visco-elástica, y la relevancia de sus componentes viscoso y elástico en la actividad mucociliar ha atraído muchas investigaciones, particularmente en los últimos años.

Para un óptimo transporte in vitro, parece que la viscosidad puede estar dentro de un rango bastante grande, pero los módulos elásticos lineales pueden estar confinados dentro de un rango pequeño. La desviación de las propiedades viscoelásticas del esputo, dentro de un rango óptimo, tiene como resultado la reducción de su transportabilidad por parte de las ciliadas.

La eficacia de la actividad mucociliar de los pulmones depende de la interrelación entre : (a) la integridad del epitelio ciliado ; (b) la frecuencia del

movimiento ciliar ; (c) el espesor de la epifase, lo mismo que su viscoelasticidad y sus propiedades bioquímicas ; (d) la consistencia y el espesor de la capa periciliar. Si el mecanismo de la actividad ciliar falla, como en el caso de varias formas de enfermedad de las vías aéreas, no solo pierde su papel protector, sino que contribuye a las manifestaciones fisiopatológicas del síndrome clínico.

ACTIVIDAD MUCOCILIAR E INFECCIÓN

Ha quedado bien establecido que la depuración mucociliar se ve sustancialmente deprimida durante las infecciones respiratorias agudas.

Se ha visto que las tasas de transporte del mucus, se hacen más lentas en condiciones en las que son comunes las secreciones purulentas ; por ejemplo, se encontró una actividad ciliar más lenta en los pacientes bronquiectásicos que en los controles normales ; encontraron una actividad demorada en pacientes con fibrosis quística ; encontraron también una actividad ciliar disminuida en la sinusitis mucopurulenta. Las propiedades del mucus pueden cambiar desde una actividad baja y alto rechazo elástico, que son ideales para el transporte mucociliar.

Los productos bacterianos pueden demorar la actividad ciliar debido a su efecto directo sobre la cilia. Se ha observado que varias bacterias producen factores que disminuyen el movimiento ciliar y dañan el epitelio. Entre éstas están las siguientes : *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium diptheriae* , *Mycoplasma gallisepticum*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, algunas cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* , *Neisseria meningitidis*, y *Neisseria gonorrhoeae*.

Esta propiedad de los productos bacterianos puede ser importante para establecer el proceso infeccioso, al hacer menos eficiente la actividad mucociliar, dando así tiempo para que el organismo se multiplique en las vías aéreas. También puede ayudar a la perpetuación y diseminación de la infección existente, dentro del pulmón. En los pacientes con sepsis pulmonar crónica, la liberación de tales factores tendería a debilitar las defensas locales del huésped y predispondría a una infección secundaria por parte de otros organismos, conduciendo a exacerbaciones agudas de la enfermedad crónica.

La elastasa leucocitaria humana es capaz de la actividad ciliar y dañar el epitelio respiratorio. Durante el proceso infeccioso, la liberación de esta enzima desde los leucocitos al pulmón, puede disminuir las antiproteasas del pulmón, dejando libre la elastasa presente en el tracto respiratorio. La elastasa presente de los leucocitos puede complementar los productos bacterianos inhibiendo la actividad ciliar ; los productos bacterianos pueden, sin embargo, ser un factor más importante al comienzo del proceso infeccioso, antes de que se haya establecido la reacción inflamatoria.

En pacientes con secreciones purulentas, la erradicación del microorganismo y la desaparición de los síntomas y signos con tratamiento antibiótico, conduce al regreso de la actividad ciliar a su estado normal, y a un mejoramiento de la depuración mucociliar nasal. Los antibióticos pueden usarse por lo tanto para

acabar con la colonización bacteriana y con el daño mucociliar consecuente. Actualmente, se investiga el efecto de antibióticos tales como la amoxicilina y la ciprofloxacina sobre la depuración mucociliar pulmonar, en pacientes con bronquitis crónica y exacerbaciones infecciosas agudas.

Hallazgos preliminares del efecto de la Ciprofloxacina sobre la función ciliar bronquial son prometedores, y podrían probar ser clínicamente benéficos. Se ha encontrado que la Ciprofloxacina (en concentraciones de hasta 3mg/ml) no afecta la frecuencia ni la coordinación del movimiento ciliar de los explantes bronquiales humanos *in vitro*. Esto tiene implicaciones obvias e importantes, ya que se ha encontrado que la Ciprofloxacina es efectiva contra una variedad de infecciones respiratorias, con excelente penetración en la mucosa bronquial, puede por lo tanto utilizarse en pacientes con bronquitis crónica, sin la preocupación de dañar aún más la depuración

mucociliar ya comprometida. Estas observaciones están siendo actualmente corroboradas *in vivo*.

MACRÓFAGOS ALVEOLARES EN LA DEFENSA DEL HUESPED

La población de macrófagos alveolares posee un carácter versátil que le permite responder al microambiente local en el pulmón con el que interactúa. Tal adaptabilidad es un requisito si los macrófagos alveolares van a desempeñar un papel importante en la defensa del huésped. De hecho, los macrófagos alveolares, son ampliamente reconocidos como células efectoras críticas para controlar la infección pulmonar, así como para regular la respuesta inmune local. Mediante la activación de receptores específicos de la membrana de superficie, la secreción de factores biológicamente activos, y el desencadenamiento de propiedades inherentes tales como endocitosis y citolisis, los macrófagos alveolares facilitan el desarrollo de la respuesta inmune protectora contra los microorganismos que invaden el pulmón.

A través de la expresión de estas moléculas de superficie, las partículas inhaladas, en contacto con los macrófagos, pueden opsonizarse, mientras que las células mismas se activan para sintetizar y secretar cantidades aumentadas de productos biológicamente activos, todos los cuales son componentes cruciales del papel de los macrófagos alveolares en la defensa

del huésped.

El material orgánico e inorgánico depositado distalmente en las vías aéreas ciliadas, generalmente es rápidamente fagocitado por los macrófagos alveolares, y luego removido a lo largo de un periodo de tiempo medio en promedios de días, meses o años. Es la naturaleza fisicoquímica del material inhalado la que determina principalmente la ruta y tasa de depuración mucociliar. Se cree que las marcadas variaciones de las tasas de remoción de las partículas inorgánicas, de las regiones pulmonar alveoladas, son principalmente una función de la solubilidad de diversas sustancias. La mayoría de las partículas insolubles son transportadas lentamente dentro de los macrófagos hasta el escalador mucociliar, probablemente mediante fuerzas de

tensión de la superficie, más que por la motilidad de los macrófagos. Algo del material extraño es removido por el sistema linfático desde el espacio interciliar de los nódulos linfáticos regionales, o hacia el sistema venoso, mientras que raramente los macrófagos cargados de partículas pueden entrar directamente a la corriente sanguínea.

La activación de los macrófagos alveolares produce liberación de enzimas proteolíticas y otros factores celulares, tales como el producto de la vía del ácido araquidónico, lo mismo que componentes del complemento, α 2-macroglobulinas e interferones que establecen la característica de la respuesta inflamatoria de las infecciones del tracto respiratorio inferior.

Estos factores solubles, sintetizados y secretados por los macrófagos alveolares, tienen una amplia gama de actividades biológicas, incluyendo efectos sobre la permeabilidad vascular, el epitelio, y el músculo liso, así como la quimiotaxis de otras células efectoras inmunes, tales como linfocitos y neutrófilos hacia el sitio de inflamación. Este conjunto de células a su vez, producen otras sustancias que interactúan y regulan la función de los macrófagos alveolares.

La literatura sugiere enfáticamente que dentro del grupo de macrófagos alveolares de los pulmones humanos, existen subgrupos de células que regulan la inducción y el fortalecimiento de las reacciones inmunes locales. Bien puede ser que la primera activación de los macrófagos alveolares de la respuesta inmune, sea una de sus funciones inmunológicas predominantes en la salud por lo que, a pesar del continuo bombardeo con microorganismos provenientes del medio ambiente circundante, la infección dentro de los alvéolos es rara; los macrófagos alveolares parecen eliminar efectivamente

los patógenos, y regulan la respuesta inmune celular local sin suscitar inflamación. En algunas circunstancias, la colonización microbiana y la infección se establecen, bien sea porque los mecanismos de defensa han quedado inefectivos (fumar tiene un efecto adverso sobre la depuración mucociliar y sobre la función de los macrófagos), o debido a la virulencia del patógeno invasor, que sobrepasa la capacidad de las defensas locales. Los macrófagos alveolares al parecer tienen una capacidad antigénica no específica para ingerir y eliminar organismos aparentemente irrelevantes. Los macrófagos específicamente activados eliminarán las bacterias más eficientemente que las células no activadas.

Las investigaciones han reportado que los macrófagos alveolares pueden eliminar un espectro de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas tales como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, si el modelo es in vitro o in vivo, el análisis de los mecanismos es invariablemente complicado por los requerimientos de opsonina, el estado de activación de los macrófagos, y el papel de las citoquinas.

LOS MACRÓFAGOS ALVEOLARES Y LA CIPROFLOXACINA

Se ha demostrado las propiedades de "penetración" en un estudio de 30 pacientes a los que se les practico broncoscopia. Se tomaron muestras séricas y biopsias de la mucosa de tres grupos de 10 personas cada uno, que habían recibido ciprofloxacina en las siguientes concentraciones :250 mg orales, 3 h antes, 750 mg orales, 3 h antes , y 200 mg i. v. 1h antes de la investigación. Con una dosis oral de 250 mg, las concentraciones en el tejido bronquial fueron de 2 mg/kg., con una dosis de 750 mg orales estuvieron cerca de los 5 mg/kg. y con 200 mg i. v. fueron de 4 mg/kg. Como las concentraciones en el tejido fueron 2-5 veces mayores que en los niveles séricos , se sugirió que la ciprofloxacina puede ser activamente transportada dentro del parénquima pulmonar. Desde un punto de vista clínico, las concentraciones logradas en mucosas fueron suficientes para tratar la infección pulmonar, incluso aquellas causadas por organismos tales como los *Pneumococcus*. La ciprofloxacina también tiene excelente penetración en la cavidad pleural. El Dr. G.S. Basran del Hospital General del Distrito de Rotherham, midió las concentraciones del medicamento en el fluido pleural después de la dosificación oral e intravenosa.

Después de la administración de 200 mg i.v. de ciprofloxacina, la concentración cayó desde 4 md/l inicial a una meseta de mas o menos 1mg/l después de 2-3 h. después de la administración oral de 750 mg las concentraciones en el fluido pleural se estabilizaron en 4mg/l. Por lo tanto, a la dosis recomendada, la dosificación oral de ciprofloxacina tuvo como resultado niveles en el fluido pleural más altos que los obtenidos con ciprofloxacina i.v. La penetración de la ciprofloxacina en la cavidad pleural también tiene relevancia clínica, pues se sabe que las neumonías "agresivas" están acompañadas de derrames pleurales.

De mayor significado son los datos que muestra que la ciprofloxacina logra una alta concentración dentro del macrófago alveolar. Se ha demostrado que los macrófagos albergan una variedad de patógenos intracelulares, incluyendo *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. Los estudios demuestran que aunque los niveles en esputo de la quinolona tienden a ser más o menos el 90% de la concentración sérica , los niveles en mucosa bronquial alrededor de 1.6 veces, en el lavado de 2-3 veces y la concentración en macrófagos alveolares es 14-18 veces el nivel sérico.

La actividad de la ciprofloxacina contra 21 especies de *Legionella* fue medida mediante el método de dilución en agar y en los macrófagos. Se encontró que la ciprofloxacina es bactericida en el sistema de los macrófagos. Se demostró que en ausencia de macrófagos , las poblaciones de *Legionella pneumofilia* se mantuvieron sin cambios a las 24 h en presencia de 0.1 µg/ml de ciprofloxacina ; pero en los modelos celulares, la misma concentración de la droga inhibió la multiplicación de los organismos dentro de los macrófagos humanos infectados con *Legionella pneumophila*. También se ha mostrado una actividad bactericida intramacrofago similar contra *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum* y *Staphylococcus aureus*. El pre-tratamiento de diferentes especies de bacterias, tales como *Staphylococcus aureus* incluso con concentraciones sub-inhedoras de ciprofloxacina, conduce a una modificación morfológicas de las bacterias y aumenta su fagocitosis por parte de los leucocitos polimorfonucleares, además de aumentar la eliminación

intra-macrofago. De hecho, los estafilococos intracelulares pueden morir por concentraciones extracelulares de ciprofloxacina, tan bajas como 0.5 mg/ml. Se demostró que la diferencia con la interacción fagocito-bacteria se debía a la forma activa de la ciprofloxacina, concentrada dentro de los macrófagos como moléculas libres, dentro del citoplasma. Estas moléculas son rápidamente liberadas si se disminuye la concentración antibiótica extracelular. La absorción de la droga dentro del macrófago no depende de un mecanismo de transporte activo. La ciprofloxacina concentrada dentro de los macrófagos es 2-3 veces mayor que los valores extracelulares. La absorción es rápida, ocurriendo igualmente en forma efectiva con células muertas, y no se ve afectada por la disminución del pH ni por la ingestión previa de bacterias.

La ciprofloxacina no afecta la viabilidad de los macrófagos, según se evaluó mediante la coloración de azul de tripano.

Además de inhibir el crecimiento bacteriano dentro de los macrófagos, la ciprofloxacina también puede modular la producción de factores solubles en el macrófago, importantes para el proceso infeccioso, tales como las citoquinas del factor necrosante tumoral y los factores estimulantes de colonias y las prostaglandinas PGE1, PGE2, F2 α , A2, B2, y TxB2.

Estos efectos inmunomoduladores y pro-inflamatorios, junto con la actividad anti-infecciosa, la penetración efectiva en el mucosa bronquial y la concentración dentro de los macrófagos alveolares son de gran importancia clínica, y proporcionan un apoyo adicional al uso de la ciprofloxacina en una amplia gama de infecciones broncopulmonares.

RESUMEN- La depuración mucociliar es uno de los principales mecanismos operantes de los pulmones para la limpieza del material inhalado que se deposita en ellos y para los detritus biológicos localmente producidos. Este proceso de depuración se deprime durante las infecciones respiratorias agudas, como resultado de los cambios en la viscosidad del mucus, la disminución en la frecuencia del movimiento ciliar, el daño epitelial, y la liberación de elastasa leucocitaria humana. Con una gama de antibióticos se han notado efectos adversos en la actividad ciliar, que van desde leves hasta los más severos. Sin embargo, los resultados preliminares con la ciprofloxacina, sugieren que este agente antimicrobiano no afecta el movimiento ni la coordinación de las cilias en los explantes bronquiales humanos in vitro. Se están realizando estudios in vivo. Los macrófagos alveolares facilitan las respuestas inmunes protectoras contra los patógenos microbianos en el pulmón; pueden activarse específicamente contra bacterias particulares. La ciprofloxacina ha mostrado que se concentra en la mucosa bronquial y en los macrófagos, este es un hallazgo que es particularmente importante a la luz de los descubrimientos porque algunos patógenos intracelulares proliferan dentro de los macrófagos. La ciprofloxacina ha demostrado poseer actividad bactericida intramacrofagica contra una variedad de organismos, y además puede modificar las bacterias de tal manera que facilita su fagocitación, por los leucocitos polimorfonucleares. Se concluye que los efectos de la ciprofloxacina sobre la función ciliar y los macrófagos, son de

importancia clínica, y ofrecen apoyo al uso de este antibiótico contra una amplia gama de patógenos broncopulmonares.

CONCLUSIÓN

Es bien reconocido que a menos que se interrumpa el círculo vicioso que sigue la colonización microbiana en el tracto respiratorio, ocurrirá daño progresivo de los pulmones, de manera que al escoger el medicamento apropiado, se debe tener en cuenta que el medicamento seleccionado no solo posea un amplio espectro antimicrobiano, sino que también sea capaz de penetrar y concentrarse en altos niveles en los sitios donde más se necesita. Relevantes para la infección respiratoria, tales sitios indudablemente incluirían la mucosa bronquial y los macrófagos alveolares. La meta de tal terapia es combatir y eliminar efectiva y rápidamente, los organismos invasores, sin dañar las defensas del huésped. A este respecto la ciprofloxacina satisface todos estos criterios, lo que significa que este antibiótico lipofílico con su bajo grado de unión a las proteínas, logra una acumulación efectiva en todas las barreras del huésped-mucosa bronquial, fluido del revestimiento distal y macrófagos alveolares - hasta la infección descendente en el tracto respiratorio inferior, además de su actividad bactericida específica contra diversos patógenos respiratorios.