

Macrólidos en fibrosis quística: Pasado, presente y futuro

Luis E. Vega-Briceño, Ignacio Sánchez

Hospital Josefina Martínez

Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

Resumen

Introducción: La fibrosis quística (FQ) es una condición inflamatoria preferentemente neutrofílica que compromete el sistema respiratorio. Algunos autores han sugerido un beneficio discreto del uso de macrólidos como drogas anti-inflamatorias en determinadas circunstancias. **Objetivo:** Revisar los trabajos publicados en torno al uso de macrólidos en pacientes con FQ. **Material y Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica considerando ensayos clínicos originales indexados en el *National Library of Medicine* (MEDLINE/Pubmed) empleando las palabras: macrolides, azithromycin, immunomodulating, antiinflammatory, airway, cystic fibrosis and children. **Resultados:** Se identificaron seis ensayos clínicos que evaluaron los efectos de la azitromicina en niños y adultos con FQ. Tres de los ensayos incluyeron placebo, pero sólo dos incluyeron menores de 18 años. El antecedente de colonización crónica con *P. aeruginosa* no fue un criterio de selección exclusivo. En todos se observó algún beneficio tanto en VEF1 como CVF. Luego de discontinuar la azitromicina, los niveles de función pulmonar retornaron a su nivel basal. En general, la tolerancia fue adecuada sin claras diferencias con el placebo. **Conclusiones:** Existe un claro pero modesto beneficio del uso de azitromicina en niños con FQ, especialmente estando colonizados por *P. aeruginosa*; aunque esta casi libre de efectos adversos, aún faltan estudios que determinen sus efectos a largo plazo.

Palabras Claves: Macrólidos, pulmón, antiinflamatorio, inmunomodulador.

INTRODUCCIÓN

Los macrólidos son una compleja familia de antibióticos, derivados de las especies *Streptomyces* descubiertos a mediados del siglo pasado. Se caracterizan por la presencia de un anillo lactónico con al menos uno de sus azúcares aminos⁽¹⁾. Se reconoce que los macrólidos tienen un amplio efecto antibiótico frente a bacterias gram positivas aeróbicas, anaeróbicas, gram negativas, organismos atípicos y *Mycobacterium avium*. Recientemente, diversos estudios han revelado sus propiedades anti-inflamatorias tanto en niños como en adultos⁽²⁾.

El objetivo de esta revisión, es brindar una actualización en torno a la evidencia que soporta el uso de estos antibióticos (específicamente azitromicina) como droga anti-inflamatoria en pacientes con fibrosis quística (FQ); para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica considerando revisiones, ensayos clínicos o artículos originales indexados en el *National Library of Medicine* (MEDLINE/Pubmed) empleando como palabras claves: macrolides, azithromycin, immunomodulating, antiinflammatory, airway, cystic fibrosis y children.

MECANISMOS ANTI-INFLAMATORIOS

Antes de iniciar una descripción detallada de los estudios publicados que demuestran el rol de la azitromicina en pacientes con FQ, describiremos brevemente las propiedades antiinflamatorias de los macrólidos conocidas. Para una mejor comprensión, el lector puede encontrar publicaciones recientes⁽³⁻⁷⁾.

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 ^(3,4,8). Este efecto puede ser producto de la inhibición del factor nuclear kappa B (NF-Kb), una proteína esencial para la transcripción de genes de moléculas pro-inflamatorias como IL-8; un potente factor quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y otros mediadores inflamatorios⁽⁹⁾. Inhiben la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible disminuyendo la formación de anión superóxido y de radicales libres, pudiendo tener algún rol en condiciones pulmonares con predominio del componente oxidativo como FQ⁽¹⁰⁾.

Efecto en los Neutrófilos

Diversos estudios han mostrado una disminución de la migración y actividad quimiotáctica de los neutrófilos luego

Correspondencia: Luis E. Vega-Briceño. Pediatra Broncopulmonar. Hospital Josefina Martínez. Laboratorio Respiratorio. Lira 85, 5^{to} Piso, Santiago Centro. Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile. Email: levega@puc.cl

de la exposición con macrólidos, ya que inhiben la formación de citoquinas, leucotrieno B4 y otras macromoléculas necesarias para la adhesión de estas células^(10,13).

El biofilm

La colonización crónica por *P. aeruginosa* ocurre en casi el 80% de los pacientes con FQ en algún momento de la enfermedad⁽⁴⁾. Esta colonización reduce la supervivencia a medida que se incrementa el número de polimorfonucleares y proteasa en el esputo. Los macrólidos modifican la virulencia de la *P. aeruginosa*, disminuyendo la liberación de elastasa, proteasa, fosfolipasa y exotoxinas⁽¹⁵⁾. La *P. aeruginosa* mucoide produce alginato, formando un biofilm que hace difícil su erradicación. La azitromicina disminuye los complejos inmunes séricos, la inflamación secundaria y la adherencia de la *P. aeruginosa* al epitelio respiratorio^(16,20).

Aspectos sobre el moco

Los macrólidos inhiben la expresión de genes productores de mucina de las células del epitelio bronquial, disminuyendo la producción de moco por las células caliciformes^(16,21). 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^(4,22).

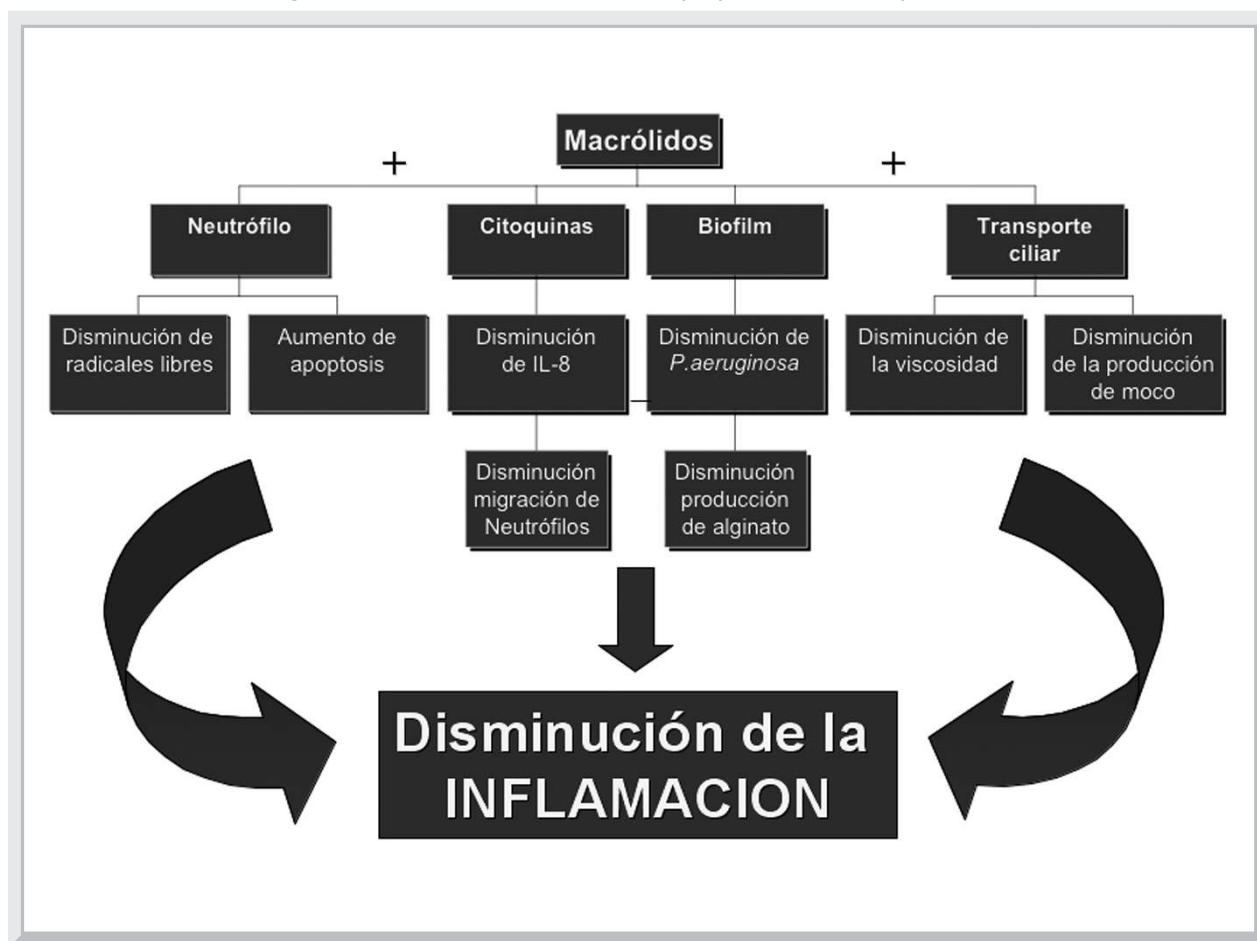
Broncoconstricción

Los macrólidos disminuyen la expresión de endotelina-1, un potente vasoconstrictor y broncoconstrictor natural. Un estudio *in vitro* demostró que la administración de macrólidos inhibe la contracción de las células musculares lisas del epitelio bronquial humano en respuesta al estímulo eléctrico⁽²³⁾.

AZITROMICINA

La azitromicina es un macrólido usado habitualmente por su actividad antibacteriana en niños y adultos. Está aprobada para el tratamiento de la otitis media aguda y neumonía adquirida en la comunidad en pacientes mayores de 6 meses y el tratamiento de faringitis o amigdalitis a partir de los 2 años de edad⁽²⁴⁾. La azitromicina tiene una vida media tisular larga y se acumula en el esputo y pulmones de los pacientes tratados (6). El rol potencial de la azitromicina en FQ está

Figura 1.- Mecanismos antiinflamatorios propuestos como responsables.



Tomado de Rev. Chil. Ped. 2005; 76: 559-66.

Tabla I.- Ensayo clínico con Azitromicina en pacientes con fibrosis quística.

Autores Diseño	N	Rango de edad, media, mediana	Dosificación	Duración (meses)	% Cambio VEF ₁ , CVF, FEF ₂₅₋₇₅	Reacciones adversas
Jaffé et al. Abierto	7	6-17, 12, NR	NR	mediana 7,2	VEF ₁ : 11,0 CVF: 11,3	NS
Pirzada et al. Pareado, placebo controlado	36	NR, NR, NR	250 mg QD	media 9,4	VEF ₁ : 2,2 CVF: 5,7	NS
Anstead et al. Observacional	14	NR, 24, NR	250 mg QD	media 22,3	VEF ₁ : 5,8 CVF: 4,8	NS FEF ₂₅₋₇₅ : 6,5
Wolter et al. Randomizado, doble ciego, placebo controlado	60	18-44, 28, NR	250 mg QD	3	VEF ₁ : 3,0	CVF: 3,8
Equi et al. Randomizado, doble ciego, placebo controlado, cruzado	41	8-18, NR, 14	250 mg QD peso ≤40 kg 500 mg QD peso >40 kg	6	VEF ₁ : 5,4 CVF: 3,9 FEF ₂₅₋₇₅ : 11,4	NS
Saiman et al. Randomizado, doble ciego, placebo controlado	185	6-Adulto, 20, NR	250 mg LMV Peso <40 kg 500 mg LMV Peso ≥40 k	6	VEF ₁ : 4,4 CVF: 3,7	Nauseas, diarrea, sibilancias

VEF₁ = Volumen espiratorio forzado en primer segundo; CVF= Capacidad vital forzada; FEF₂₅₋₇₅= Flujo espiratorio forzado al 25-75% de la CVF; NR= no reportado; NS= diferencia no significativa comparado con placebo; QD= Cada 24 horas; LMV= Lunes, miércoles y viernes.

extrapolado a partir de la experiencia con panbronquiolitis difusa (PBD), enfermedad respiratoria similar a la FQ. En pacientes con PBD la terapia con eritromicina a largo plazo mejoró los síntomas y la sobrevida^(25,26).

La azitromicina ha sido evaluada como opción terapéutica para pacientes con FQ debido a sus propiedades antiinflamatorias⁽²⁷⁾. El mecanismo preciso mediante el cual la azitromicina ejerce estos efectos no ha sido dilucidado. Las clases antimicrobianas de uso habitual en el tratamiento de exacerbaciones agudas de la FQ, como las cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos y fluoroquinolonas no parecen ejercer ninguna acción antiinflamatoria directa significativa⁽²⁸⁾. Paradójicamente, el tratamiento con eritromicina o claritromicina no ha sido beneficioso en los pacientes con FQ^(16,29).

Hasta el momento de hacer nuestra revisión, seis ensayos clínicos han evaluado los efectos de la azitromicina en niños y adultos con FQ (Tabla I)⁽³⁰⁻³⁵⁾. De los tres ensayos randomizados y controlados con placebo realizados, sólo dos incluyeron pacientes pediátricos menores de 18 años^(34,35). Aunque en todos se observó beneficio con azitromicina, el más reciente proporciona la evidencia más clara de mejoría terapéutica⁽³⁵⁾. Wolter y colaboradores en un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo incluyeron a 60 adultos con FQ, observando que el tratamiento con

azitromicina produjo una mejoría en la calidad de vida total ($p=0,035$), reducción en el número de terapias antibióticas asociadas a exacerbaciones respiratorias agudas ($p<0,037$) y una menor tasa de declinación del VEF₁ ($p=0,047$) y CVF ($p=0,001$) teórico (33). Este beneficio se observó a pesar de las características basales de los pacientes que indicaban que el grupo de tratamiento tenía función pulmonar menor que el grupo placebo (promedio VEF₁ 50,9% vs. 62,3%, promedio CVF 67,3% vs. 77,5%). El grupo con tratamiento también fue más pequeño en promedio y pesó menos que el grupo placebo; sin embargo, los cambios de respuesta en la función pulmonar fueron pequeños, lo que sugiere una mantención en lugar de mejoría.

En el primer ensayo que incluyó pacientes menores de 18 años con FQ, la función pulmonar sólo fue afectada levemente después de un curso de azitromicina de 6 meses⁽³⁴⁾. Este elegante (por su diseño) ensayo clínico, prospectivo de 15 meses, randomizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo, incluyó 41 menores (18 hombres y 23 mujeres) entre 8 y 18 años de edad, con un VEF₁ promedio de 61% (rango: 33-80%). El antecedente de colonización crónica con *P. aeruginosa* no fue un criterio de inclusión específico. Los criterios de exclusión fueron enfermedad hepática, daño auditivo, colonización por Burkholderia cepacia, trasplante

previo de órgano, tratamiento con antibióticos macrólidos o corticosteroides orales durante más de 14 días, o tratamiento con dornasa alfa iniciado dentro de los 2 meses de reclutamiento. La dosificación de azitromicina se basó en el peso: pacientes con 40 kg. o menos recibieron 250 mg 1 vez al día, y aquellos con más de 40 kg. recibieron 500 mg. 1 vez al día. Un cambio clínicamente significativo en la medición de la respuesta primaria, VEF₁, y las mediciones de respuesta secundaria, CVF y FEF₂₅₋₇₅, se definió como un cambio superior o inferior al 13% y 20%, respectivamente. En todas las mediciones durante el tratamiento, VEF₁ promedio, CVF promedio y FEF₂₅₋₇₅ promedio fueron superiores en los pacientes tratados con azitromicina que en los pacientes con placebo. Sin embargo, la diferencia relativa mediana en el VEF₁ teórico entre azitromicina y placebo fue sólo del 5,4% ($p > 0,05$). Se observó una mejoría del VEF₁ superior al 13% en 13/41 pacientes, mientras que el deterioro superior al 13% se observó en 5 ($p = 0,059$). La diferencia relativa mediana de CVF y FEF₂₅₋₇₅ teórica entre ambos grupos fue 3,9% y 11,4%, respectivamente ($p > 0,05$). Los resultados de este estudio indican que el tratamiento con azitromicina en niños y adolescentes podría producir beneficios clínicamente importantes en la función pulmonar en cerca del 33% de los pacientes pero podría agravar la función pulmonar en el 10-20% de los pacientes aproximadamente.

El segundo estudio que incluyó pacientes menores a 18 años fue un ensayo randomizado y controlado en 185 pacientes mayores de 6 años de edad con historia de colonización crónica por *P. aeruginosa* y un VEF₁ teórico 30% (35). De los 185 pacientes, 15 (peso corporal promedio <40 kg.) recibieron azitromicina 250 mg. 3 veces por semana, 72 (peso corporal promedio ≥ 40 kg.) azitromicina 500 mg. 3 veces por semana, y 98 placebo. Los criterios de exclusión del estudio fueron historia de *B. cepacia* o micobacterias no tuberculosas dentro de los 2 años de detección, enfermedad hepática activa, terapia con antibióticos endovenosa u oral dentro de los 14 días de detección, terapia con un corticosteroide 20 mg. o más dentro de los 30 días de detección y terapia con tobramicina inhalada, dornasa alfa o ibuprofeno en dosis elevada iniciada dentro de los 60 días de detección. El uso de dornasa alfa y tobramicina inhalada fue similar en los grupos tratamiento y placebo. En el grupo azitromicina (ambos grupos con dosis), 9 pacientes tenían 6-12 años de edad, 35 con 13-18 años y 43 mayores de 18 años. La respuesta primaria, cambio relativo del VEF₁, fue de 6,2% en favor de azitromicina. Esto se vio reflejado en un 4,4% de mejoría en el grupo azitromicina y una declinación de 1,8% en el grupo placebo ($p = 0,001$). La respuesta fue observada el día 28 y persistió hasta el término del tratamiento.

Cuatro semanas después de la discontinuación de azitromicina, el VEF₁ retornó a porcentajes casi basales, indicando la necesidad de terapia prolongada para mantener los beneficios. La CVF teórica mejoró 3,7% en el grupo azitromicina pero declinó 1,3% en el grupo placebo ($p = 0,002$). La tasa de incremento de peso fue mayor en los pacientes tratados con azitromicina, los que aumentaron un promedio de 0,7 kg. más que los tratados con placebo ($p = 0,02$). El tratamiento

con azitromicina causó significativamente menos exacerbaciones respiratorias ($p = 0,03$) y se asoció a menos hospitalizaciones ($p = 0,05$). En base al cuestionario de calidad de vida para FQ, la actividad física mejoró ($p = 0,05$) pero no la calidad de vida total ($p = 0,35$). Este estudio informó mejoría en 2 predictores de mortalidad en pacientes con FQ (función pulmonar y estado nutricional), lo que indica que la azitromicina podría ser beneficiosa en niños con FQ.

La experiencia clínica indica que azitromicina es mejor tolerada que otros antibióticos macrólidos. Dos estudios controlados con placebo informaron que la terapia con azitromicina no causó efectos adversos en niños o adultos con FQ (33,34). En un tercer estudio que evaluó seguridad como respuesta primaria, la mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve a moderada(35). En los grupos azitromicina y placebo, las náusea (33% vs. 16%), diarrea (23% vs. 8%) y sibilancias (17% vs. 4%) ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con azitromicina ($p < 0,01$). Se sostuvo que la mayor movilización de secreciones del tracto respiratorio causó el aumento de sibilancias.

La colonización por *Staphylococcus aureus* suele ocurrir a una edad temprana en niños con FQ(36). En pacientes con FQ se ha observado un mayor riesgo de seleccionar especies de estafilococo resistentes a macrólidos después de terapia con azitromicina(37,38). Dado que *S. aureus* raramente es un patógeno significativo de FQ en adolescentes o adultos, las implicancias clínicas de este hallazgo son aún escenario de debates.

Las micobacterias no tuberculosas son un segundo patógeno respiratorio potencial en FQ. La colonización ocurre en cerca del 13% de los pacientes con FQ y la prevalencia aumenta con la edad(39,40). Aunque las micobacterias no tuberculosas no parecen tener efectos adversos de corto plazo en la función pulmonar en pacientes con FQ, no se pueden descartar efectos en la respuesta a largo plazo(40). Para minimizar el riesgo de seleccionar cepas resistentes a macrólidos, se recomienda a los médicos detectar micobacterias no tuberculosas en pacientes con FQ antes de iniciar la terapia con azitromicina y con posterioridad cada 6 meses(41). La azitromicina no ha incrementado el riesgo de resistencia bacteriana en estudios controlados que incluyeron pacientes con FQ tratados hasta por 6 meses(33-35).

La azitromicina ha sido relacionada con menos interacciones medicamentosas que otros antibióticos macrólidos(42), pero ha tenido un fuerte efecto inhibitorio sobre la actividad de dornasa alfa in vitro, posiblemente mediante la unión a ADN humano y/o a la misma dornasa alfa(43). La interacción sugerida entre azitromicina y dornasa alfa fue observada clínicamente en un estudio randomizado y controlado(34). Sin embargo, un estudio posterior informó beneficios en la función pulmonar asociados a terapia con azitromicina, aunque el 75% de los pacientes en el grupo tratamiento activo fue tratado concomitantemente con dornasa alfa(35).

CONCLUSIONES

La azitromicina parece ser una modalidad terapéutica antiinflamatoria bien tolerada y clínicamente eficaz para mantener la función pulmonar en niños y adultos con FQ⁽³³⁻³⁵⁾. Gran parte de la experiencia con azitromicina ha sido con pacientes mayores de 13 años con historia de colonización crónica por *P. aeruginosa*, y no ha sido estudiada en niños menores a 6 años de edad. Azitromicina 250 mg. 3 veces por semana en pacientes con menos de 40 kg. de peso y 500 mg. 3 veces por semana en aquellos con más de 40 kg. de peso se podría recomendar en pacientes a partir de los 6 años de edad con colonización crónica por *P. aeruginosa*. La azitromicina podría beneficiar a pacientes sin historia documentada de *P. aeruginosa* con sospecha de infección, aunque aún falta literatura que respalde esta afirmación.

Los efectos beneficiosos de la azitromicina en pacientes con FQ se observan generalmente luego del primer mes de iniciar el tratamiento, pero podrían retardarse 4-6 meses en algunos pacientes^(34,35). Tanto el personal de salud como los pacientes debieran informarse de esta variabilidad en el tiempo de respuesta. La terapia con azitromicina hasta por 6 meses parece ser segura; siendo las náusea, diarrea y sibilancias los efectos adversos predominantes⁽³⁵⁾. La continuación de la terapia sería necesaria para mantener los beneficios asociados al tratamiento con azitromicina. Actualmente se está realizando una evaluación de la eficacia y seguridad de este agente para períodos de tratamiento mayores a 6 meses.

REFERENCIAS

- KLEIN J. History of macrolide use in pediatrics. *Ped Infect Dis J* 1997;16:427-31.
- RUBIN BK, Tamaoki J. Macrolides antibiotic as biological response modifiers. *Curr Opin Investig Drugs* 2000;1:169-172.
- JAFFÉ A, BUSH A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:464-73.
- TAMAOKI J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest* 2004;125:415-515.
- SAIMAN L. The use of macrolide antibiotic in patients with FQ. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:515-523.
- SCHONI MH. Macrolide antibiotic therapy in patients with cystic fibrosis. *Swiss Med Wkly* 2003;133:297-301.
- IANARO A, IALENTI A, MAFFIA P, ET AL. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:156-63.
- BELL SC, McCORMACK JG, YANG IA, ET AL. Azithromycin reduce TNF- α release from lipopolysaccharide stimulated mononuclear cells in cystic fibrosis abstr. *Pediatr Pulmonol* 2000;30(suppl 20):261.
- 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.
- EVER H, GRESSIER B, MOUTARD I, ET AL. Azithromycin impact on neutrophil oxidative metabolism depends on exposure time. *Inflammation* 1998;22:191-201.
- 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.
- CULIC O, ERAKOVIC V, CEPELAK I, ET AL. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol* 2002;450:277-289.
- KHAN AA, SLIFER TR, ARAUJO FG, REMINGTON JS. Effect of clarithromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:121-32.
- CHIMIYA 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;42:186-191.
- 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;36:1922-27.
- MIZUKANE R, HIRAKATA Y, KAKU M, ET AL. Comparative in vitro exoenzyme-suppressing activities of azithromycin and other macrolide antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemoter* 1994;38:528-33.
- KOBAYASHI H. Biofilm disease: its clinical manifestation and therapeutic possibilities of macrolides. *Am J Med* 1995;99(6A):265-305.
- CHIMIYA T, TAKEOKA K, HIRAMATSU K, HIRAI K, YAMASAKI T, NASU M. The influence of azithromycin on the biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *Chemotherapy* 1996;42:186-91.
- TAKEOKA K, ICHIMIYA T, YAMASAKI T, NASU M. The in vitro effect of macrolides on the interaction of human polymorphonuclear leukocytes with *Pseudomonas aeruginosa* in biofilm. *Chemotherapy* 1998;44:190-7.
- TATEDA K, ISHII Y, HIRAKATA Y, MATSUMOTO T, OHNO A, YAMAGUCHI K. Profiles of outer membrane proteins and lipopolysaccharide of *Pseudomonas aeruginosa* grown in the presence of sub-MICs of macrolide antibiotics and their relation to enhanced serum sensitivity. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:931-42.
- TAI S, SUDO E, SUN F, ET AL. Effect of azithromycin on sputum rheology in cystic fibrosis patients abstr. *Pediatr Pulmonol* 1999;28(suppl 19):264.
- MOLINARI G, GUZMÁN CA, PESCE A, SCHITO GC. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors by subinhibitory concentrations of azithromycin and other macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:681-8.
- 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;95:853-59.
- PFIZER INC. Zithromax prescribing information. New York; 2003.
- HOIBY N. Diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis: East meets West. *Thorax* 1994;49:531-32.
- KOYAMA H, GEDDES DM. Erythromycin and diffuse panbronchiolitis. *Thorax* 1997;52:915-8.
- GAYLOR AS, REILLY JC. Therapy with macrolides in patients with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 2002;22:227-39.
- PUKHALSKY AL, KAPRANOV NI, KALASHNIKOVA EA ET AL. Inflammatory markers in cystic fibrosis patients with lung *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Mediators Inflamm* 1999;8:159-67.
- ORDONEZ CL, STULBARG M, GRUNDLAND H, LIU JT, BOUSHEY HA. Effect of clarithromycin on airway obstruction and inflammatory markers in induced sputum in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:29-37.
- JAFFE A, FRANCIS J, ROSENTHAL M, BUSH A. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1998;351:420.
- PIRZADA OM, TAYLOR CJ. Long term macrolides antibiotics improve pulmonary function in cystic fibrosis abstr. *Pediatr Pulmonol* 1999;28(suppl 19):263.
- ANSTEAD MI, JUN RJ, HALSEY S, KANGRA JF. Prolonged beneficial effect of chronic azithromycin therapy on lung function in cystic fibrosis abstr. *Pediatr Pulmonol* 2000;30(suppl 20):244.
- 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.
- EQUI A, BALFOUR-LYNN IM, BUS A, ROSENTHAL M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002;360:978-84.
- 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.
- KAHL BC, DUEBBERS A, LUBRITZ G, ET AL. Population dynamics of persistent *Staphylococcus aureus* isolated from the airways of cystic fibrosis patients during a 6-year prospective study. *J Clin Microbiol* 2003;41:4424-27.
- PRUNIER AL, MALBRUNY B, TANDE D, PICARD B, LECLERCQ R. Clinical isolates of *Staphylococcus aureus* with ribosomal mutations conferring resistance to macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3054-6.
- PRUNIER AL, MALBRUNY B, LAURANS M, BROUARD J, DUHAMEL JF, LECLERCQ R. High rate of macrolide resistance in *Staphylococcus aureus* strains from patients with cystic fibrosis reveals high proportions of hypermutable strains. *J Infect Dis* 2003;187:1709-16.
- OLIVIER KN, WEBER DJ, WALLACE RJ Jr. ET AL. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:828-34.
- OLIVIER KN, WEBER DJ, LEE JH, ET AL. Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:835-40.
- WHITTIER S, HOPFER RL, KNOWLES MR, GILLIGAN PH. Improved recovery of mycobacteria from respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1993;31:861-4.
- PAI MP, GRACI DM, AMSDEN GW. Macrolide drug interactions: an update. *Ann Pharmacother* 2000;34:495-513.
- RIPPIO L, REINERT P, PEPIN LF, LAGRANGE PH. Interaction of macrolides with alpha damase during DNA hydrolysis. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:987-91.