

Add-on azithromycin reduces sputum cytokines in non-eosinophilic asthma: an AMAZES substudy

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2021	Thorax	9,250	Tratamiento	Shukla SD, Taylor SL, Gibson PG, Barker D, Upham JW, Yang IA, et al.	76(7):733-6.

Texto en inglés

Add-on azithromycin (AZM) significantly reduces exacerbations in poorly controlled asthma irrespective of disease phenotype. In a predefined substudy of the original AMAZES protocol (500 mg, three times a week for 48 weeks), we report that AZM treatment reduces key sputum inflammatory proteins (interleukin (IL)-6, IL-1 β and extracellular DNA), which is more evident in non-eosinophilic asthma (NEA). Moreover, AZM reduced *Haemophilus influenzae* load only in NEA. Our data support the anti-inflammatory effects of AZM in poorly controlled asthma. Prospective studies are required to identify patients that derive greatest benefit from AZM add-on therapy.

La adición de azitromicina como terapia complementaria reduce las citocinas del esputo en el asma no eosinofílica: un subestudio de AMAZES

La adición de azitromicina (AZM) reduce significativamente las exacerbaciones en el asma mal controlada independientemente del fenotipo de la enfermedad. En un subestudio predefinido del protocolo AMAZES original (500 mg, tres veces por semana durante 48 semanas), informamos que el tratamiento con AZM reduce las proteínas inflamatorias clave del esputo (interleucina (IL) -6, IL-1 β y ADN extracelular), que es más evidente en el asma no eosinofílica (NEA). Además, AZM redujo la carga de *Haemophilus influenzae* solo en NEA. Nuestros datos respaldan los efectos antiinflamatorios de AZM en el asma mal controlada. Se requieren estudios prospectivos para identificar a los pacientes que obtienen el mayor beneficio de la terapia complementaria AZM.

Comentario del autor (Dra. Astrid Crespo Lessmann)

En los pacientes con asma eosinofílica (AE) no controlada las terapias biológicas actuales previenen las exacerbaciones. Sin embargo, las opciones de tratamientos en los sujetos con asma no eosinofílicos (ANE), que exhiben predominantemente una inflamación neutrofílica, son limitadas.

En un trabajo previo publicado por este mismo grupo, se demostró que el tratamiento con azitromicina oral (AZM) reducía las exacerbaciones en pacientes con asma controlada,

incluida la no eosinófilica. Este es un subestudio del ensayo original que evalúa el efecto de la AZM sobre mediadores proinflamatorios solubles (IL-6, IL-1 β y ADN extracelular [eDNA] en AE y ANE). Dados los hallazgos recientes que la AZM reduce los niveles de *H. influenzae*, y que el *H. influenzae* basal alto predice un beneficio clínico del tratamiento con AZM, este estudio relaciona además los niveles de *H. influenzae* con los fenotipos inflamatorios y con los mediadores proinflamatorios.

En este estudio, se evaluó el esputo inducido de 212 participantes antes y después del tratamiento con AZM ($n = 109$; 500 mg, tres veces a la semana durante 48 semanas) o placebo ($n = 103$) y demostró que el grupo de AZM mostró una reducción significativa en las exacerbaciones totales ($p = 0,001$), consistente con el estudio original. Asimismo, los marcadores de inflamación neutrofílica y los niveles de *H. influenzae* estaban altamente correlacionados.

Después de la estratificación por fenotipo inflamatorio, los niveles de *H. influenzae* solo se correlacionaron significativamente con IL-1 β en los ANE ($R_s = 0,546$, $p = 0,004$, $n = 41$). El recuento de eosinófilos no se correlacionó con otros marcadores de inflamación o con los niveles de *H. influenzae*. Comparado con placebo, la AZM redujo de forma significativa en el esputo los niveles de *H. influenzae*, IL-6, IL-1 β y eDNA en pacientes con ANE, mientras que solo en los AE solo la IL-6 se redujo significativamente.

No está claro si el beneficio proporcionado por la AZM ocurre a través de diferentes vías en los pacientes con AE y ANE, o si existe un mecanismo común que es más pronunciado en ANE, lo que sí se sabe es que la reducción de los marcadores inflamatorios por macrólidos como AZM pueden reducir una respuesta manifiesta por los neutrófilos que se asocia con corticorresistencia, así como con las exacerbaciones asmáticas. En este trabajo, también se observó un descenso significativo de los niveles de IL-6 en los AE y dado que la IL-6 podría contribuir a la inflamación del asma a través la expresión de genes involucrados en la regulación del remodelado de las vías respiratorias y en la activación de la inmunidad innata, este tratamiento pudiese ser una alternativa en estos pacientes.