

Asma bronquial y bronquiectasias

MARTA M.^a GARCÍA CLEMENTE

Facultativo Especialista de Área. Área de Gestión del Pulmón
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

e-mail: mgclemen@gmail.com

RESUMEN

El asma bronquial y las bronquiectasias son dos enfermedades de prevalencia elevada. Clásicamente la coexistencia de ambas se ha relacionado con el diagnóstico de aspergilosis o micosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Sin embargo, en los últimos años, y debido a la utilización mucho más frecuente de técnicas tomográficas de alta resolución (TCAR) de tórax, se ha observado una prevalencia de bronquiectasias de alrededor del 30% en pacientes asmáticos, que no reúnen criterios diagnósticos de ABPA. Su presencia se ha asociado a mayor duración de la enfermedad, mayor severidad, mayor obstrucción en las pruebas funcionales respiratorias y mayor frecuencia de obstrucción bronquial fija. Es posible que la presencia de inflamación bronquial no controlada produzca un aumento en la producción de moco y secundariamente daño local a nivel de la mucosa y formación de bronquiectasias. Por otra parte, los pacientes con diagnóstico de bronquiectasias, pueden de forma secundaria desarrollar hiperreactividad bronquial a través de diferentes mecanismos. No está claro si las bronquiectasias en pacientes con asma grave son consecuencia de la propia enfermedad o se trata de una enfermedad asociada que hace más difícil el control del asma. En cualquier caso la prevalencia de bronquiectasias en pacientes asmáticos es elevada, es posible que su presencia pueda alterar el fenotipo asmático, y su detección puede condicionar cambios en el tratamiento que pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras claves: Asma bronquial, bronquiectasias, tomografía computarizada de alta resolución, hiperreactividad bronquial.

Introducción

El asma es un problema de salud mundial que afecta a alrededor de 300 millones de personas en todo el mundo¹. En términos generales, en España, la prevalencia del asma en niños y niñas de 6-7 años es del 10.7% y del 8.7%, y en la edad de 13-14 años, del 9.3% y 9.2% respectivamente². En la población adulta española alrededor del 5% padece asma³.

El asma de control difícil, representa el 5% de todos los diagnósticos de asma y es el responsable de aproximadamente el 50% del coste total del tratamiento de esta enfermedad⁴. Estos pacientes, presentan en más del 90% de los casos, enfermedades asociadas susceptibles de empeorar el asma y que dificultan su control. Estas enfermedades, deben ser buscadas de forma rutinaria en todos los pacientes con asma bronquial, pero particularmente en el grupo de pacientes con asma de mal control. Se ha descrito una

asociación entre la gravedad del asma y la respuesta al tratamiento en algunos procesos como el reflujo gastroesofágico^{5,6,7}, obesidad^{8,9}, disfunción de cuerdas vocales¹⁰, ansiedad-depresión¹¹, rinosinusitis y poliposis nasal^{12,13} y hábito tabáquico¹⁴.

Así como se han tenido en cuenta todas estas enfermedades a la hora de valorar factores asociados con un mal control del asma, se ha investigado poco la relación entre asma y bronquiectasias. Esta relación se ha documentado e interpretado de forma clara en el contexto de una aspergilosis o micosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Sin embargo, diferentes estudios han puesto de manifiesto, que el asma y las bronquiectasias coexisten en una alta proporción de pacientes asmáticos, que no reúnen los criterios clásicos de ABPA^{15,16,17,18}. Se trata de pacientes con asma severo de larga duración y, en algunos casos con mal control, por lo que es posible que a través de una inflamación bronquial mantenida, estos pacientes puedan desarrollar bronquiectasias. Sin embargo, es posible también, que pacientes diagnosticados de bronquiectasias previamente, puedan de forma secundaria desarrollar hiperreactividad bronquial y/o puedan presentar una clínica similar al asma bronquial¹⁹.

Fisiopatología de las bronquiectasias en el asma bronquial

La primera descripción de bronquiectasias la realizó Laennec en 1819. Este autor, relacionaba la presencia de bronquiectasias con la existencia de retención de secreciones bronquiales. Estas secreciones espesas provocaban a su vez destrucción secundaria de la pared bronquial y posterior debilitamiento y dilatación de la misma. Esta interpretación es aún válida, y se considera que la inflamación bronquial desempeña un papel central. De esta manera la descripción clásica que relacionaba la retención de secreciones bronquiales y el mecanismo inflamatorio, explicaría perfectamente la posible relación entre una enfermedad inflamatoria como es el asma bronquial y el desarrollo de bronquiectasias.

Los resultados de numerosos estudios sugieren que la patogénesis de las bronquiectasias es multifactorial con varios

mecanismos que juegan un papel en diferentes condiciones clínicas¹⁸. Entre estos mecanismos podemos destacar los siguientes:

- 1.- La formación de tapones mucosos: la alteración de los mecanismos de aclaramiento mucociliar, da lugar a secreciones espesas y a la formación de tapones mucosos. Éstos generan obstrucción, daño de la vía aérea y posterior dilatación de la misma. A todo esto puede añadirse la colonización bacteriana e inflamación bronquial subsiguiente.
- 2.- La formación de atelectasias: los tapones mucosos pueden dar lugar a la formación de atelectasias. Éstas generarían una presión negativa intrapleurales que facilitaría la dilatación de la pared bronquial.
- 3.- La presencia de cicatrices en el parénquima pulmonar: estas alteraciones pueden generar tracción a nivel de las paredes bronquiales condicionando dilatación bronquial. Este mecanismo, que tiene gran importancia en los pacientes con fibrosis pulmonar, quizá tenga un papel más limitado en los pacientes asmáticos si bien el remodelado bronquial podría estar implicado.
- 4.- Las infecciones bronquiales: la respuesta inflamatoria bronquial en relación con un proceso infeccioso conduce a un daño en la pared bronquial y a dilatación de la vía aérea. En el caso del asma bronquial, este mecanismo podría ser causa pero también consecuencia del propio desarrollo de bronquiectasias.

No está claro el mecanismo por el que pueden desarrollarse bronquiectasias en pacientes con asma bronquial de larga duración. Presumiblemente un tratamiento inadecuado, conduce a una inflamación no controlada y a un aumento en la producción de moco. Todo ello da lugar a la formación de tapones mucosos y conduce a un daño local a nivel de la mucosa y a la formación de bronquiectasias (Fig. 1). Es posible que en algún momento de este proceso evolutivo pueda participar el mecanismo infeccioso en la génesis y el mantenimiento del proceso inflamatorio.

Bronquiectasias y EPOC

Clásicamente las bronquiectasias, la EPOC y el asma bronquial se consideraban enfermedades obstructivas cada una con su propia etiología, fisiopatología, tratamiento y

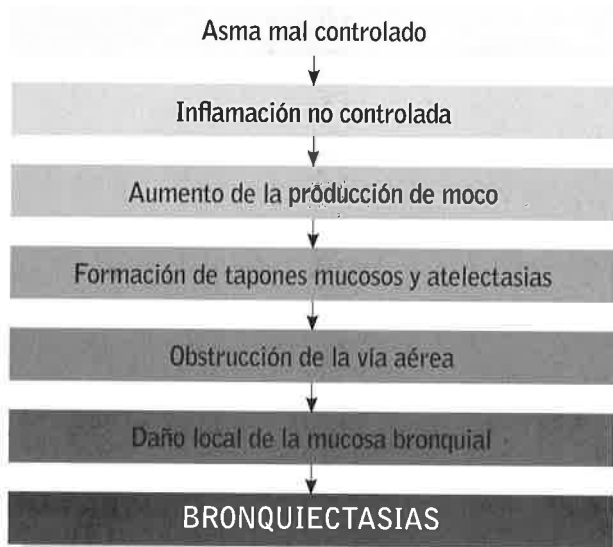


Figura 1. Mecanismo de formación de bronquiectasias en el asma bronquial

evolución y que podían coincidir en un pequeño grupo de pacientes. Sin embargo, en los últimos años, se ha observado que coexisten en una proporción elevada de pacientes y es posible que puedan relacionarse etiológicamente. En estudios publicados recientemente se ha observado en pacientes EPOC, una alta prevalencia de bronquiectasias de alrededor del 29-50%^{19,20}. Esto sugiere que la EPOC podría ser un nuevo grupo etiológico en las bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística, del cual se tenía escaso conocimiento hasta estos últimos años. Además en los estudios realizados por Martínez y cols se ha observado que la presencia de bronquiectasias en un paciente con EPOC condiciona mayor gravedad clínica, progresión más rápida de la enfermedad, mayor número de agudizaciones y un incremento en la mortalidad²¹. Es importante por tanto en pacientes EPOC, la detección de estos cambios estructurales bronquiales, ya que el tratamiento de infección/colonización crónica puede redundar en una mejoría de la calidad de vida del paciente.

Bronquiectasias y asma bronquial

Así como se ha descrito la existencia de bronquiectasias en una alta proporción de pacientes EPOC, y se ha relacionado su diagnóstico con una peor evolución, también se ha analizado la existencia de bronquiectasias en los pacientes asmáticos. La relación existente entre ambas enfermedades es compleja y difícil de establecer, ya que al tratarse de dos enfermedades de alta prevalencia, es posible que se puedan observar de forma sincrónica en un mismo paciente. Sin embargo, el que ambas enfermedades coincidan en una proporción elevada de pacientes, obliga a descartar una posible relación entre ambas. Clásicamente se ha relacionado la coexistencia de asma y bronquiectasias con la presencia de sensibilización fúngica, concretamente sensibilización a *Aspergillus fumigatus* y se ha interpretado la presencia de ambas enfermedades en el contexto de aspergilosis o micosis broncopulmonar alérgica.

En los últimos años y debido a la utilización mucho más frecuente de las técnicas tomográficas de alta resolución (TCAR) de tórax en pacientes asmáticos, se ha observado una prevalencia de bronquiectasias de alrededor del 30% según diferentes series^{15,22} (Fig.2). Esta elevada prevalencia, obliga a explorar otras posibilidades y a valorar una posible relación entre asma y bronquiectasias, independiente de la existencia de ABPA asociada.



Figura 2. Bronquiectasias bilaterales en paciente con asma bronquial.

Hallazgos en la tomografía axial computarizada (TC) en pacientes con asma bronquial

Las guías actuales recomiendan la realización de TC en los casos de asma grave/de difícil control, por su capacidad tanto para discriminar diagnósticos alternativos y enfermedades respiratorias asociadas, como para estudiar las alteraciones derivadas del asma propiamente dicha. El uso de técnicas de imagen como el TCAR en pacientes asmáticos, ha permitido observar alteraciones en el árbol bronquial, que previamente no habían sido reconocidas ni abordadas como patología asociada al asma bronquial. Por otra parte, el remodelado bronquial, que hasta ahora solo podía ser valorado histológicamente, en la actualidad puede ser cuantificado mediante estas técnicas radiológicas^{23,24,25}.

El hallazgo más frecuente en el TC de pacientes con asma bronquial es el engrosamiento de la pared bronquial, que se objetiva en el 82% de los pacientes asmáticos. Estos hallazgos, se relacionan claramente con la severidad del asma (según alteración de los valores de la espirometría) y son independientes de la existencia de ABPA^{25,26,27,28}. Los

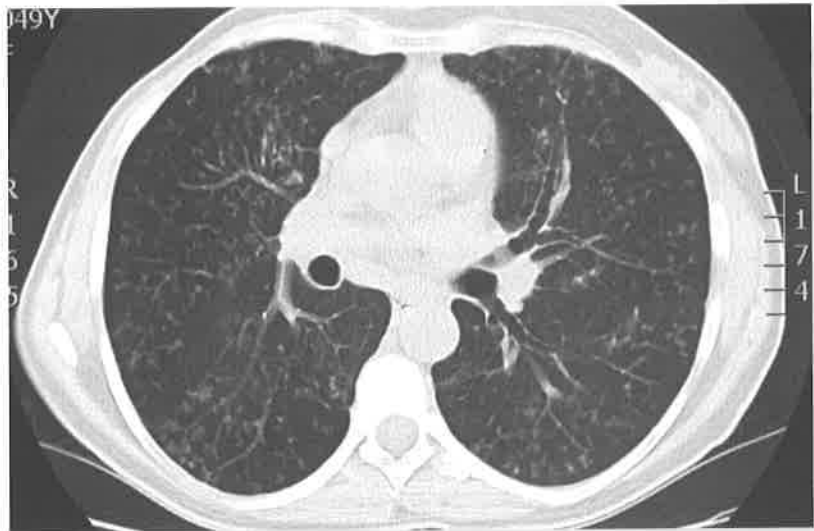


Figura 3. Imagen de "árbol en brote" asociada a bronquiectasias.

hallazgos tomográficos objetivados más frecuentemente en los pacientes asmáticos se observan en la tabla I^{23,29} (Fig. 3 y 4). La prevalencia de bronquiectasias en la TC de pacientes con enfermedad grave es alta, alrededor del 30%, y además se asocia a una mayor duración de la enfermedad, mayor severidad y a una mayor obstrucción en las pruebas funcionales respiratorias. Además, la presencia de obstrucción bronquial fija, es más frecuente en pacientes asmá-

Tabla I:

Hallazgos tomográficos en el asma bronquial

- Engrosamiento de la pared bronquial
- Dilatación de las paredes bronquiales y bronquiolares
- Impactaciones mucoides
- Morfología de "árbol en brote"
- Atelectasias laminares
- Cambios enfisematosos
- Áreas de perfusión en mosaico
- Atrapamiento aéreo

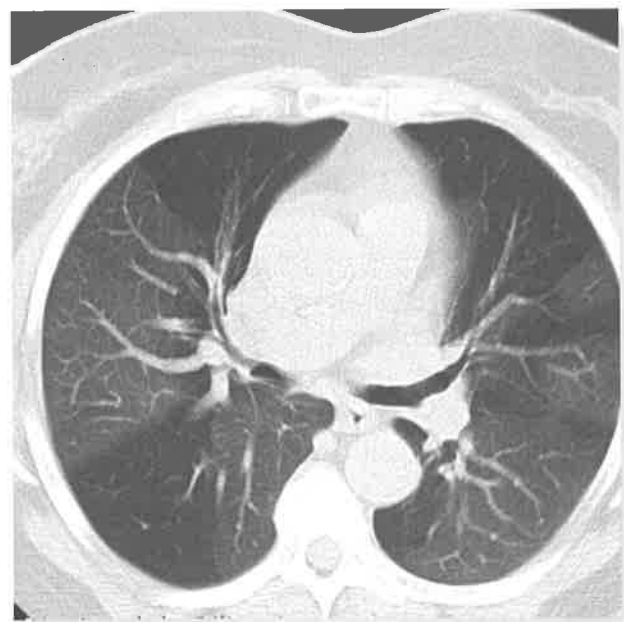


Figura 4. Imagen de "perfusión en mosaico" en paciente con asma bronquial.

ticos con bronquiectasias que aquellos que no presentan estos cambios estructurales^{22,30}. No está claro si la presencia de bronquiectasias en los pacientes con asma grave es una consecuencia de la propia enfermedad, implicando por tanto al asma en la etiología de las bronquiectasias, o se trata de una enfermedad asociada que hace más difícil el control del asma bronquial. Es posible que ambos mecanismos puedan estar involucrados a la vez.

Gupta y cols¹⁵ analizan los hallazgos de TCAR de tórax en 185 asmáticos de difícil control. Estos autores observan alteraciones radiológicas en el 80% de los pacientes, de los cuales 62% presentaban engrosamiento de la pared bronquial, 40% bronquiectasias y 8% enfisema. La relación entre FEV1/FVC fue un predictor importante tanto de bronquiectasias como de engrosamiento de la pared bronquial.

Con todos los hallazgos mencionados parece claro que la prevalencia de bronquiectasias en pacientes con asma bronquial es elevada y no siempre relacionada con una reacción de hipersensibilidad frente a *Aspergillus* u otros hongos. Sin embargo, es difícil establecer una relación de causalidad y se plantean diferentes posibilidades a la hora de abordar la relación entre asma y bronquiectasias:

1. El asma como causa de bronquiectasias.
2. Bronquiectasias e hiperreactividad bronquial (HBI) secundaria.
3. Aspergilosis broncopulmonar alérgica.
4. Asma con sensibilización fúngica.

1.- El asma bronquial como causa de bronquiectasias

Es importante abordar la cuestión de si el asma es causa de bronquiectasias más allá del diagnóstico de aspergilosis o micosis broncopulmonar alérgica (ABPA). En la normativa de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR) en la búsqueda etiológica de las bronquiectasias se considera el asma bronquial como causa de bronquiectasias independientemente de la existencia de ABPA³¹. Así mismo en la guía de bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística de la British Thoracic Society (BTS) se considera

que el asma puede ser causa de bronquiectasias no relacionadas con ABPA, una vez que se hayan descartado de forma razonable el resto de las etiologías³².

La hipótesis de que el asma bronquial y la atopia podían ser causa de bronquiectasias ya fue postulada por Watson en 1939³³. En diferentes publicaciones se ha observado que el asma y las bronquiectasias, son enfermedades que se asocian con gran frecuencia tanto en niños como en adultos¹⁸. Pero cuando se analizan estudios encaminados a valorar el posible papel etiológico del asma de larga duración en la génesis de las bronquiectasias, no hay estudios realizados con una metodología adecuada en esta cuestión. En ninguno de ellos se ha realizado un estudio exhaustivo que permita eliminar el resto de causas de las bronquiectasias, para poder concluir la relación de causalidad entre ambas enfermedades.

Estudios de pacientes que han fallecido por status asmático, mostraron en la necropsia bronquiectasias en 15-20%¹⁸. Sin embargo, cuando se analizan diferentes series publicadas en relación con asma y presencia de bronquiectasias se obtienen prevalencias muy variables en función de la metodología empleada. La prevalencia más baja fue la observada por Oguzulgen y cols¹⁷ en asmáticos de diferente gravedad. Estos autores objetivan una prevalencia del 3%. En este estudio, el 67% de los pacientes estaban diagnosticados de asma antes del desarrollo de bronquiectasias, lo que podría implicar al asma como posible etiología^{34,35}. Estos autores observaban además que los pacientes asmáticos con bronquiectasias tenían asma de mayor duración, hospitalizaciones más frecuentes por exacerbación, mayor frecuencia de fallo respiratorio crónico y peor función pulmonar con una mayor frecuencia de obstrucción fija al flujo aéreo. En general el resto de estudios consultados encuentran prevalencias mucho más elevadas. Paganin y cols²² diferencian entre asma alérgico y asma no alérgico. Estos autores, observan en el grupo de pacientes con asma alérgico, bronquiectasias cilíndricas en el 20% de los sujetos con asma leve y en el 50% de los pacientes con asma severa. En el grupo de pacientes con asma no alérgico, observan bronquiectasias cilíndricas en el 50% de pacientes con asma leve y en el 80% de los pacientes con asma severo. En este estudio las bronquiectasias afectaban

tanto a la vía proximal como a la vía distal a diferencia de las bronquiectasias de localización proximal descritas en pacientes diagnosticados de ABPA.

Un mecanismo que podría estar asociado tanto al asma como a la formación de bronquiectasias sería la presencia de reflujo gastroesofágico. Éste se ha objetivado tanto en pacientes con asma no grave (59.2%) como en asmáticos graves (41.4%). Sin embargo no está claro que proceso predispone al otro y cuál es la relación etiológica entre estas dos entidades. Estudios futuros deberían ir encaminados a valorar la posible existencia de reflujo gastroesofágico en el grupo de pacientes con asma grave en los que se asocia la presencia de bronquiectasias³⁶.

2.- Bronquiectasias e Hiperreactividad bronquial inespecífica (HBI) secundaria

Existen varias razones por las que los pacientes con bronquiectasias pueden tener una prevalencia alta de HBI. Por un lado son pacientes con una reducción en el calibre de la vía aérea, y esto puede por sí solo condicionar cierto grado de HBI. Además las bronquiectasias se asocian en muchos casos con enfermedades atópicas, y este podría ser otro mecanismo generador de HBI. Finalmente en los pacientes con bronquiectasias, se produce un aumento de la permeabilidad epitelial pulmonar, con aumento del acceso de toxinas a través de una mucosa inflamada e infectada, con la consiguiente alteración del tono del músculo liso y de la regulación autonómica.

Pang y cols³⁷ analizan la prevalencia de HBI frente a histamina y metacolina en pacientes con bronquiectasias y en un grupo control. Observan HBI en el 33% de los pacientes del grupo con bronquiectasias. Aunque estos pacientes tenían mayor obstrucción al flujo aéreo, no encontraron relación entre la PD20 y los valores de la espirometría. Estos autores sugieren que aunque la reducción del calibre bronquial puede ser una de las causas de HBI en pacientes con bronquiectasias éste no sería el único mecanismo.

Se plantea también la posibilidad de que las infecciones de repetición en estos pacientes con bronquiectasias puedan favorecer la existencia de HBI. Valverde-Molina y cols³⁸ en

pacientes con fibrosis quística objetivan una clara relación entre la presencia de HBI y la colonización-infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. En estos pacientes, la colonización bronquial, conlleva una liberación de mediadores de la inflamación. Esta inflamación empeoraría la motilidad ciliar, provocaría infecciones recurrentes y originaría el daño tisular. De esta manera, así como es conocido que las infecciones virales pueden desencadenar HBI, se plantearía la posibilidad de que algunas infecciones bacterianas también pudieran ser un mecanismo subyacente para el desarrollo de HBI en pacientes con bronquiectasias. En este sentido, algunos autores objetivan una reducción en el grado de HBI, en pacientes con bronquiectasias tratados con antibióticos de forma intensiva, sin que se produzcan alteraciones en los valores de la espirometría³⁷.

Independientemente del mecanismo que subyace en la relación entre HBI y bronquiectasias, el aumento de la prevalencia sugiere que la HBI puede jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad. Es posible que la alteración que se produce en los mecanismos de aclaramiento mucociliar contribuya a perpetuar el círculo vicioso de colonización bacteriana e inflamación. No quedaría claro si la HBI tiene un papel causal en la patogénesis de las bronquiectasias o si ocurre como resultado de las mismas.

3.- Aspergilosis o micosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

La ABPA es una enfermedad producida por la inhalación de esporas de *Aspergillus* y otros hongos, y su crecimiento en el moco bronquial. Se produce cuando el sistema inmune reacciona frente a los antígenos del hongo. Se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo I (mediada por IgE) y tipo III (mediada por IgG) producida por los antígenos de *A. fumigatus*, con formación de inmunocomplejos, que dan lugar a una infiltración eosinofílica con lesión de la pared bronquial. La enfermedad afecta fundamentalmente a pacientes con asma persistente y asma grave dependiente de corticoides, con una prevalencia del 1-2% y a pacientes con fibrosis quística con una prevalencia más elevada entre el 2 y 15%³⁹.

Tabla II: Criterios diagnósticos clásicos de ABPA

- Historia de asma bronquial
- Reactividad cutánea inmediata frente a antígenos de *Aspergillus*
- Precipitinas séricas frente a *Aspergillus*
- Concentración de IgE total > 417 UI/mL (>1000 ng/mL)
- Eosinofilia en sangre periférica > 500/mm³
- Infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax o en el TCAR de tórax
- Bronquiectasias centrales en TC de tórax
- IgE e IgG específicas elevadas frente a *A. fumigatus*.

Diagnóstico de ABPA

Es importante establecer el diagnóstico, ya que si se inicia tratamiento es más difícil que la enfermedad progrese⁴⁰. El diagnóstico se establece mediante criterios clínicos, radiológicos e inmunológicos. Los criterios diagnósticos clásicos de ABPA se observan en la tabla II.

En cualquier caso, no hay un consenso universalmente aceptado sobre cuáles son los criterios necesarios para diagnosticar a un paciente de ABPA. En general, es difícil que los pacientes cumplan todos los criterios y además son muy variables en las diferentes fases de la enfermedad fundamentalmente al inicio o cuando los pacientes están recibiendo tratamiento esteroideo. De esta manera, existen unos criterios mínimos esenciales para el diagnóstico de ABPA que son:

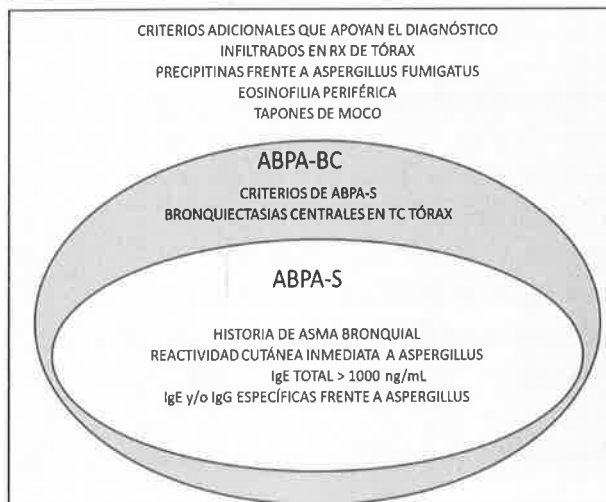
- 1.- Historia de asma bronquial.
- 2.- Reactividad cutánea inmediata positiva (prick-test) frente a *Aspergillus*.
- 3.- IgE sérica elevada (>417kU/L).
- 4.- Niveles elevados en suero de IgE e IgG específicas frente a *Aspergillus*.
- 5.- Presencia de bronquiectasias centrales en TCAR de tórax (Fig.6).

Algunos pacientes solamente cumplen los cuatro primeros criterios y deben de ser considerados ABPA con evidencia serológica (ABPA-S) y si cumplen los cinco criterios son denominados ABPA con bronquiectasias centrales (ABPA-CB). Es posible que la ABPA-S sea una forma más leve de la enfermedad. El resto de criterios clásicos apoyarían el diagnóstico pero no serían necesarios para llegar al diagnóstico de ABPA^{41,42} (Fig 5).



Figura 6. Bronquiectasias en paciente con ABPA.

Figura 5. Criterios mínimos y adicionales para el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica.



ABPA-S: Aspergilosis broncopulmonar alérgica con evidencia serológica

ABPA-BC: Aspergilosis broncopulmonar alérgica con bronquiectasias centrales

Modificado de Riscili y Wood, 2009 (42).

Estadios de la enfermedad

Patterson et al clasificaron la enfermedad en varios estadios en el año 1982, en función de la gravedad del asma, los datos radiológicos y los hallazgos de laboratorio⁴³. Estos estadios no representan fases de la enfermedad, ni la progresión entre ellos se realiza de forma secuencial (Tabla III).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye enfermedades en las que existen de forma concomitante asma bronquial, eosinofilia periférica e infiltrados radiológicos. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con la neumonía eosinófila crónica, síndrome de Churg-Strauss, infiltrados pulmonares inducidos por drogas, infecciones pulmonares por parásitos, asma con atelectasias y enfermedad pulmonar por micobacterias atípicas. El diagnóstico diferencial más complicado de la ABPA, es con el asma grave con sensibilización fúngica, fenotipo definido por Denning et al que abordaremos en la parte final de esta revisión⁴¹.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento en pacientes con ABPA es controlar los episodios de inflamación aguda y limitar el deterioro progresivo de la función respiratoria. El tratamiento de elección son los corticoides orales aunque hay evidencia de que el uso de antifúngicos orales puede ser beneficioso⁴⁵. La utilización de esteroides inhalados puede mejorar los síntomas de asma pero no está demostrado que evite las exacerbaciones. El tratamiento variará en función de los estadios. Los pacientes en estadio I y III iniciarán tratamiento con prednisolona 0.5-1 mg/Kg diariamente durante 14 días para ir reduciendo la dosis lentamente y pasar a

Tabla III: Estadios clínicos de la ABPA

Clasificación	Descripción	Infiltrados radiológicos	IgE total
I	Aguda	Lóbulos superiores o lóbulo medio	Marcadamente elevada
II	Remisión	No infiltrados (pacientes sin esteroides > 6 meses)	Elevada o normal
III	Exacerbación	Lóbulos superiores o lóbulo medio	Marcadamente elevada
IV	Asma cortico-dependiente	Sin infiltrados o infiltrados intermitentes	Elevada o normal
V	Estadio final	Fibrosis, bullas o lesiones cavitarias	Puede ser normal

días alternos hasta cumplir entre 3 y 6 meses de tratamiento. En el estadio IV no es posible reducir la dosis de esteroides sin que el paciente tenga sintomatología asmática. En los estadios II (remisión) y V (fibrosis) no precisan tratamiento con corticoides sistémicos.

El tratamiento con antifúngicos orales estaría indicado con el fin de disminuir la carga antigénica en la vía respiratoria, aunque también podrían tener un efecto antiinflamatorio directo. Se recomienda un tratamiento de 16 semanas en los sujetos que requieren altas dosis de corticoides orales o en aquellos que sufren exacerbaciones. El fármaco más utilizado es el itraconazol aunque otros agentes como el voriconazol y el posiconazol están ofreciendo buenos resultados. La dosis de itraconazol es de 200 mg tres veces al día durante 3 días seguido de 200 mg dos veces al día con las comidas. La duración del tratamiento es de 3 a 6 meses. Es importante vigilar la hepatotoxicidad y vigilar la posible existencia de resistencias⁴⁴.

En pacientes tratados con omalizumab se ha observado mejoría de los síntomas, una disminución del número de exacerbaciones, menor necesidad de antifúngicos y de esteroides orales e incluso mejoría de las pruebas de función respiratoria pero existen pocos estudios en la literatura y serán necesarios estudios futuros para valorar su verdadera utilidad en los pacientes con ABPA⁴⁵.

4.- Asma bronquial con sensibilización fúngica

Existe un grupo de pacientes que se puede denominar pacientes asmáticos con sensibilización fúngica, que presentan algunas características particulares. Representan un grupo de pacientes con asma severo con IgE circulante y colonización de la vía aérea por *Aspergillus* u otros tipos de hongos, pero en concentraciones más bajas que las objetivadas en pacientes con ABPA. La respuesta alérgica es importante, pero por debajo del umbral para el diagnóstico de ABPA. En algunos estudios, este grupo de pacientes se asocia con mayor frecuencia a alteraciones en la función pulmonar y a la presencia de bronquiectasias⁴⁶.

En el estudio publicado por Menzies y cols la frecuencia de bronquiectasias en los pacientes asmáticos estudiados fue

del 35.3% y la sensibilización a *Aspergillus* 36.2% similar a otros estudios⁴⁷. En estos estudios se demuestra que la sensibilización fúngica es una causa de bronquiectasias, pero no se correlaciona con otros hallazgos radiológicos. Fairs y cols⁴⁶ objetivan en su estudio de pacientes con asma severo, una prevalencia dos veces superior de bronquiectasias en los pacientes con sensibilización frente a *aspergillus* en relación con los que no estaban sensibilizados (68% vs 35%).

Así como en pacientes con ABPA el tratamiento antifúngico ha demostrado su utilidad, en el grupo de pacientes con asma bronquial y sensibilización fúngica se plantean dudas sobre su beneficio, ya que los resultados son discordantes⁴⁶.

Serán necesarios estudios futuros para tratar de aclarar si el grupo de pacientes asmáticos de larga duración y con bronquiectasias asociadas pueden tener sensibilización a *aspergillus* en unos niveles inferiores a los que presentan los pacientes que cumplen criterios de ABPA. Se debe abordar también el tratamiento de estos pacientes y la posibilidad de que puedan beneficiarse de tratamiento antifúngico.

Conclusiones

A lo largo de esta revisión se ha puesto de manifiesto, que en los pacientes asmáticos, la prevalencia de bronquiectasias no asociadas a ABPA es elevada. La presencia de bronquiectasias en estos pacientes se asocia a una mayor duración del asma bronquial, mayor gravedad, mayor alteración en las pruebas funcionales respiratoria y mayor frecuencia de obstrucción bronquial fija. Es posible que algunos pacientes asmáticos puedan tener sensibilización fúngica por debajo del umbral para el diagnóstico de ABPA y por lo tanto no reúnan los criterios clásicos de la enfermedad pero puedan tener algunas características como puede ser la existencia de bronquiectasias. La realización de TCAR de tórax a los pacientes asmáticos mal controlados, puede ayudar a diseñar estrategias de manejo de la enfermedad con el fin de mejorar el tratamiento y la evolución.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 926-38.
- 2.- García-Marcos L, Quirós AB, Hernández CG, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004; 45: 1301-7.
- 3.- Sobradillo V, Miratvilles M, Jiménez CA, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 159-66.
- 4.- GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20 (Supl 1): 1-59.
- 5.- Pérez del Llano LA, Carballada González F, Castro Añón O, Pizarro Perea M, Vázquez Caruncho M, Baloira Villar A y Proyecto Camaron (Control del asma mediante el análisis regular del óxido nítrico). Relación entre presencia de comorbilidad y control del Asma. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 508-13.
- 6.- Harding SM. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 131-48.
- 7.- Nakase H, Itani T, Mimura J, et al. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux: significance of endoscopic grade of reflux esophagitis in adult asthmatics. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 715-22.
- 8.- Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax* 2008; 63: 14-20.
- 9.- Haselkorn T, Fish JE, Chipps BE, Miller DP, Chen H, Weiss ST. Effect of weight change on asthma-related health outcomes in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Respir Med* 2009; 103: 274-83.
- 10.- Newman KB, Mason III UG, Schmalzing KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1382-6.
- 11.- Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What's worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders or both. *Chest* 2006; 130: 1039-47.
- 12.- Castillo Vizuete JA, Mullol Miret J. Comorbilidad de rinitis y asma en España: Estudio RINAIR. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 597-603.
- 13.- Guilemany JM, Mullol J, Picado C. Relaciones entre rinosinusitis y bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 135-40.
- 14.- Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 127-33.
- 15.- Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, et al. Qualitative analysis of high-resolution Ct scans in severe asthma. *Chest* 2009; 136: 1521-8.
- 16.- Hyoun-Young K, Ji-Won K, Juhee S, et al. Bronchiectasias in children: 10-year experience at a single institution. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 39-45.
- 17.- Oguzulgen IK, Kervan F, Ozis T, Turktas H. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma. *Southern Medical Journal* 2007; 100: 468-71.
- 18.- Rama M, Yousef E. Bronchiectasis and chronic asthma: how common in pediatrics? *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 354-8.
- 19.- Martínez García MA, Soler Cataluña JJ. EPOC y bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 2010; 46 (Supl 3): 11-7.
- 20.- Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest* 2011; 140: 1130-7.
- 21.- Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 15: 823-31.
- 22.- Paganin F, Seneiterre E, Chanez P, Daures JP, Bruel JM, Michel FB, Bousquet J. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 110-4.
- 23.- Mitsunobu F, Tanizaki Y. The use of computed tomography to assess asthma severity. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2005; 5: 85-90.
- 24.- O'Regan A. The role of CT scan in reversible airflow obstruction. *Southern Medical Journal* 2007; 100: 459-60.
- 25.- Vignola AM, Paganin F, Capiou L, et al. Airway remodeling assessed by sputum and high-resolution computed tomography in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2004; 24: 910-7.
- 26.- Lee YM, Park JS, Hwang JH et al. High-resolution CT findings in patients with near-fatal asthma: comparison of patients with mild-to-severe asthma and normal control subjects and changes in airway abnormalities following steroid treatment. *Chest* 2004; 126: 1840-8.
- 27.- Little SA, Sproule MW, Cowan MD et al. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity. *Thorax* 2002; 57: 247-53.
- 28.- Gono H, Fujimoto K, Kawakami S et al. Evaluation of airway wall thickness and air trapping by HRCT in asymptomatic asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 965-71.
- 29.- Franquet T. Técnicas de imagen en la exploración de la vía aérea pequeña: asma y EPOC. *Arch Bronconeumol* 2011; 47 (Supl 2): 20-6.
- 30.- Park JW, Hong YK, Kim CW et al. High-resolution computed tomography in patients with bronchial asthma: correlation with clinical features, pulmonary functions and bronchial hyperresponsiveness. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997; 7: 186-92.
- 31.- Vendrell M, De Gracia J, Olveira C, Martínez MA, Girón R, Máz L et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 629-40.
- 32.- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British thoracic society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65: 1-58.
- 33.- Watson S, Kibler C. The role of allergy in bronchiectasis. *J Allergy* 1939; 10: 364-9.
- 34.- Varpella E, Laitinen LA, Keskinen H et al. Asthma, allergy and bronchial hyperreactivity to histamine in patients with bronchiectasis. *Clin Allergy* 1978; 8: 273-80.
- 35.- Ip MSM, So SY, Lam WK et al. High prevalence of asthma patients with bronchiectasis in Hong Kong. *Eur Respir J*. 1992; 5: 418-23.

- 36.- Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-esophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56: 1654-64.
- 37.- Pang J, Chan HS, Sung JY. Prevalence of asthma, atopy, and bronchial hyperreactivity in bronchiectasis: a controlled study. *Thorax* 1989; 44: 948-51.
- 38.- Valverde- Molina J, Sánchez-Solís M, Pastor-Vivero MD, García-Marcos L. Asociación entre colonización crónica o infección con *Pseudomonas aeruginosa* e hiperreactividad bronquial en pacientes con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 180-4.
- 39.- Greenberger PA, Miller TP, Roberts M et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann Allergy* 1993; 70: 333-8.
- 40.- Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405-14.
- 41.- Denning D, O'Driscoll BR, Hogaboam C, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006; 27: 615-26.
- 42.- Riscili BP, Wood KL. Noninvasive pulmonary aspergillus infections. *Clin Chest Med*. 2009; 30: 315-35.
- 43.- Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med*. 1982; 96: 286-91.
- 44.- Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskowitz BL, Jerome DC, DeGraff AC Jr et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Eng J Med* 2000; 342: 756-62.
- 45.- Pérez del Llano LA; Vennera MC, Parra A, Guallar J, Marin M, Rubio M et al. Effects of omalizumab in *Aspergillus*-associated airway disease. *Thorax* 2011; 66: 539-40.
- 46.- Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, Bourne M, Monteiro WR, Brightling CE et al. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1362-8.
- 47.- Menzies D, Holmes L, McCumesky G, Prys-Picard C, Niven R. *Aspergillus* sensitization is associate with airflow limitation and bronchiectasis in severe asthma. *Allergy* 2011; 66: 679-85.