



Actualización en bronquiectasias 2020

## Las bronquiectasias en el reino de la vía aérea. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma. Nuevos datos



Esperanza Doña<sup>a</sup>, Casilda Olveira<sup>b,\*</sup> y Alicia Padilla-Galo<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Neumología, Hospital de Alta Resolución de Benalmádena, Málaga, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Málaga, España

<sup>c</sup> Unidad de Neumología, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 4 de abril de 2020

Aceptado el 24 de abril de 2020

On-line el 24 de mayo de 2020

#### Palabras clave:

Bronquiectasias

Asma

EPOC

### R E S U M E N

El asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las bronquiectasias son las tres patologías inflamatorias crónicas más frecuentes de la vía aérea, que además pueden coexistir en un mismo paciente. La prevalencia de bronquiectasias en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica es elevada, sobre todo en aquellos más graves. Actualmente contamos con evidencias suficientes para afirmar que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquiectasias presentan un fenotipo clínico especial, caracterizado por mayor sintomatología, mayor número de exacerbaciones, mayor porcentaje de infección bronquial crónica, peor función pulmonar, peor pronóstico y mayor mortalidad. Todo ello tiene importantes implicaciones en el manejo de los pacientes y hace necesario el diseño de estrategias terapéuticas específicas. Quedan aún muchas cuestiones a las cuales responder, como son los mecanismos fisiopatológicos implicados en la posible causalidad.

En cambio, sobre la relación entre asma y bronquiectasias encontramos mucha menor evidencia científica. La prevalencia de bronquiectasias en pacientes con asma es elevada, principalmente en los pacientes con asma grave no controlada y se relaciona con peores parámetros de salud, niveles más bajos de fracción exhalada de óxido nítrico y mayor porcentaje de infección bronquial crónica. Son necesarios estudios que aporten luz sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados y sobre el impacto de la presencia de bronquiectasias en el pronóstico, así como para diseñar estrategias terapéuticas específicas para estos pacientes.

© 2020 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Bronchiectasis in the Realm of the Airway. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. New Data

### A B S T R A C T

Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and bronchiectasis are the three most frequent chronic inflammatory diseases of the airway and can coexist in the same patient. Bronchiectasis is highly prevalent in patients with chronic obstructive pulmonary disease, especially in the most severe cases. Sufficient evidence is currently available to claim that patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis have a particular clinical phenotype, characterized by more severe symptoms, more exacerbations, more chronic bronchial infections, worse lung function, worse prognosis, and higher mortality. This has important implications for patient management and requires specific therapeutic strategies to be developed. There are still many questions to answer, such as the pathophysiological mechanisms involved in possible causality.

#### Keywords:

Bronchiectasis

Asthma

COPD

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [casi1547@separ.es](mailto:casi1547@separ.es) (C. Olveira).

Far less scientific evidence is available on the association between asthma and bronchiectasis. Bronchiectasis is highly prevalent in patients with asthma, particularly in uncontrolled severe asthma. It is associated with worse health parameters, lower levels of exhaled fraction of nitric oxide, and higher rates of chronic bronchial infection. Studies are needed to clarify the pathophysiological mechanisms involved and the impact of bronchiectasis on prognosis. Specific therapeutic strategies must be designed for these patients.

© 2020 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma son las dos enfermedades obstructivas de la vía aérea más frecuentes (en el mundo, más de 250 millones de personas padecen EPOC<sup>1</sup> y el asma afecta a más de 300 millones<sup>2</sup>) y sus incidencias van en aumento<sup>3</sup>. Con cifras cada vez mayores de tabaquismo en los países en desarrollo, y el envejecimiento poblacional en países de altos ingresos, se espera que la prevalencia de EPOC aumente en los próximos 40 años, y para 2060 puede haber más de 5,4 millones de muertes anuales por EPOC y afecciones relacionadas<sup>4</sup>. Además, la alta prevalencia y morbilidad de estas patologías condiciona un elevado coste para el sistema nacional de salud.

Por otro lado, las bronquiectasias (BQ) son la tercera enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea en frecuencia y con un coste sanitario también elevado<sup>5</sup>.

Es bien conocido que la EPOC, el asma y las BQ pueden presentar características clínicas y fisiopatológicas diferentes, pero pueden coexistir en un mismo paciente dentro de los llamados síndromes de solapamiento. Sin embargo, aún no está claro si este solapamiento se debe a la casualidad al ser patologías muy prevalentes, o si existe un factor de causalidad responsable de esta relación<sup>6</sup>.

Actualmente está claramente establecido que los pacientes con EPOC y BQ presentan un fenotipo clínico especial, con unas características clínicas propias y hay algunos datos que incluso apoyan una posible relación de causalidad<sup>7,8</sup>. En cambio, sobre la relación entre asma y BQ encontramos mucha menor evidencia científica. A continuación, revisaremos los estudios más recientes y destacados.

## De dónde partimos en EPOC y bronquiectasias

La EPOC es una enfermedad heterogénea tanto en la clínica, como en el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Diferentes estudios demuestran que los pacientes con EPOC tienen una elevada prevalencia de BQ, siendo mayor en los pacientes más graves<sup>7,9-19</sup>. Es más frecuente su asociación en el sexo masculino<sup>9,10,12,16,20-23</sup> y suelen tener mayor edad y más exacerbaciones<sup>9,11,13,17,22-26</sup>. Además, las BQ en pacientes con EPOC suelen ser cilíndricas, de predominio en bases pulmonares, bilaterales y de gravedad moderada<sup>11,13,17,20,24</sup>. Los principales trabajos hasta la fecha se resumen en las [tablas 1 y 2](#). Sin embargo, en los trabajos iniciales quedaban por aclarar aspectos importantes, como establecer si se trata de un fenotipo clínico específico o es sólo una comorbilidad, o si la relación entre ambas enfermedades es algo casual o la EPOC puede causar BQ y cuáles serían los mecanismos fisiopatológicos implicados ([fig. 1](#)).

## Prevalencia de las bronquiectasias en la EPOC

La prevalencia de BQ en pacientes con EPOC se ha estudiado en múltiples trabajos, y puede oscilar entre el 4 y el 72%<sup>10,11,20,21,27-31</sup>. En el estudio ECLIPSE, la prevalencia observada de BQ fue la más baja (sólo el 4% del total y el 9% en EPOC más graves) lo que puede

deberse a que se excluyeron los pacientes con diagnóstico previo de BQ<sup>14</sup>. Sánchez-Muñoz et al. evaluaron la presencia de BQ en pacientes ingresados por agudización; incluyeron 386.646 pacientes, de los que el 5,09% (19.679) presentaron BQ<sup>32</sup>. Por otro lado, Crisafulli et al. estudiaron a 449 pacientes que ingresaron por agudización de EPOC y de ellos presentaron BQ el 36% (160)<sup>33</sup>. Hay muchas razones que explican esta amplia variabilidad en la prevalencia de las BQ en la EPOC, entre las que destaca el hecho de no usar el mismo sistema de puntuación para valorar la presencia de BQ, la presencia de hipertensión vascular que lleva al infradiagnóstico de las mismas o el incluir pacientes con patología intersticial o enfisema sin engrosamiento de la pared bronquial, lo que llevaría a un sobrediagnóstico<sup>34</sup>.

También se ha abordado el tema desde la perspectiva inversa, habiéndose objetivado entre los pacientes con BQ un amplio porcentaje en los que se identifica a la EPOC como la etiología principal. En el registro histórico español de BQ de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) se analizaron 2.047 pacientes, cuya etiología se identificó en el 75,8% de los casos. Un 7,8% tuvo como causa la EPOC, teniendo estos pacientes peor función pulmonar<sup>35</sup>. Recientemente han sido publicados los resultados del registro español informatizado de BQ (RIBRON) que sustituyó al registro histórico, y que analiza datos de 1.912 pacientes con BQ de 43 centros españoles; la EPOC fue identificada como causa de BQ en el 10,2% de los pacientes<sup>36</sup>.

## Impacto de las bronquiectasias en la EPOC

Respecto al impacto de las BQ en la EPOC, un metaanálisis que incluye 14 estudios observacionales de cohortes (cuatro de ellos españoles) se plantea como objetivo analizar el riesgo de exacerbaciones, el aislamiento de microorganismos potencialmente patógenos (MPP), valorar la obstrucción grave al flujo aéreo y la mortalidad general<sup>27</sup>. Este metaanálisis incluye a 5.329 pacientes con EPOC, de los cuales presentan BQ el 29% (1.572). Los pacientes con EPOC y BQ presentan más riesgo de sufrir agudizaciones que aquellos que sólo padecen EPOC (se valora en siete estudios, OR 1,97, IC 95% 1,29-3,00); el aislamiento de MPP se valora en cinco estudios, con cifras mayores en pacientes con EPOC y BQ (OR 3,76 IC 95% 2,37-5,96); el microorganismo que presenta una mayor probabilidad de aislamiento en pacientes con ambas patologías es la *Pseudomonas aeruginosa* (PA) (valorado en cuatro estudios, OR 4,75 IC 95% 1,25-18,04); también se objetiva un mayor riesgo de presentar obstrucción grave al flujo aéreo en pacientes con coexistencia de EPOC y BQ, la cual se valora en siete estudios (OR 1,31 (IC 95% 1,09-1,58)). Por último, el riesgo de mortalidad general, que se valora en cuatro estudios, está más elevado en aquellos pacientes que además de EPOC presentan también BQ (OR 1,96, IC 95% 1,04-3,70)<sup>27</sup>. Las principales limitaciones de este metaanálisis se deben a que los estudios incluidos son estudios de cohortes. Además, en la mayoría de ellos no se recoge la gravedad de la EPOC y sobre todo de las BQ, lo que explica la amplia heterogeneidad estadística.

**Tabla 1**  
Principales estudios que analizan la prevalencia y resultados relacionados con la presencia de BQ en pacientes con EPOC

Estudio y año	Criterio de selección	N	Tipo de estudio	Objetivo principal	Criterios diagnósticos de BQ	Prevalencia de BQ	Resultado principal relacionado con BQ
Patel et al. 2004 <sup>17</sup>	EPOC moderado-severo estable	54	Prospectivo 3,2 años	Prevalencia y extensión de BQ y enfisema	Naidich	50%	Agudizaciones más graves. Más inflamación de la vía aérea y carga bacteriana
Roche et al. 2007 <sup>25</sup>	EPOC hospitalizados	118	Prospectivo 2 años	Examen microbiológico de esputo	Diámetro del bronquio/vaso > 1	19,8%	Elevado % cultivos de esputo positivo
García Vidal et al. 2009 <sup>26</sup>	EPOC hospitalizados	88	Prospectivo 1 año	Incidencia y factores de riesgo para PA	< 2 segmentos afectados se consideran normal	52%	No relación con FEV1, 6MWT, BODE o aislamiento de PA
Agustí et al. 2010 <sup>14</sup>	EPOC estables	2.164	Prospectivo 3 años	Caracterización de pacientes EPOC	No disponibles	4%	Extensión de enfisema y BQ aumentan con gravedad de EPOC
Martínez-García et al. 2011 <sup>13</sup>	EPOC estables moderados. Severos	92	Prospectivo 3 años	Factores asociados a BQ	Naidich	57,6%	EPOC severo, aislamiento de MPP y ≥ 1 hospitalización AA
Steward et al. 2012 <sup>19</sup>	EPOC estables COPD Gene	3.752	Prospectivo	Prevalencia e impacto clínico	Evaluación visual	20,8%	Aumentadas en relación a edad, gravedad EPOC, agudizaciones y BODE
Martínez-García et al. 2013 <sup>15</sup>	EPOC estables moderados. Severos	201	Prospectivo 4 años	Pronóstico	Naidich	57,2%	Incrementado el riesgo de mortalidad
Gallego et al. 2014 <sup>24</sup>	EPOC agudizados	118	Prospectivo 1 año	Prevalencia y factores de riesgo para PA	Naidich	47%	Extensión de BQ es el principal factor de riesgo para PA
Gatheral et al. 2014 <sup>16</sup>	1ª Hospitalización por agudización de EPOC	406	Retrospectivo	Impacto clínico de las BQ	Naidich	69%	Incremento de infecciones respiratorias e ingresos, independiente de enfisema
Jairam et al. 2015 <sup>30</sup>	EPOC	338	Prospectivo 4,4 años	Hallazgos incidentales en TAC por causa no respiratoria y relación con agudizaciones o muerte	Fleischner	32,5%	No relación con agudizaciones o muerte
Mao et al. 2015 <sup>20</sup>	EPOC estables	896	Retrospectivo	Características clínicas y pronóstico	Naidich	34,7%	Incremento de mortalidad. Incremento de colonización por PA
Da Silva et al. 2016 <sup>29</sup>	EPOC severos, estables	65	Retrospectivo	Fenotipos de EPOC en TCAR	Bhalla	33,8%	No relación con parámetros funcionales
Tan et al. 2016 <sup>31</sup>	EPOC estables	451	Prospectivo	Alteraciones en TAC	Fleischner	14,11% leves 22,2% moderados 35,1% severos	Mayor disnea, sibilancias y CAT ≥ 10
Zhang et al. 2017 <sup>11</sup>	EPOC estables	347	Prospectivo 2 años	Impacto sobre síntomas y riesgo	Fleischner	18,4%	Relación con peor función pulmonar, más síntomas. Más prevalencia en GOLD D
Everaerts et al. 2017 <sup>42</sup>	EPOC estables	300	Retrospectivo	Sensibilización a <i>Aspergillus fumigatus</i>	Naidich	33%	Alta prevalencia en EPOC y BQ
Dou et al. 2018 <sup>10</sup>	EPOC estables	1.739	Retrospectivo	Relación entre BQ y enfisema	Bhalla	8,1%	Relación con enfisema y gravedad de EPOC
Crisafulli et al. 2018 <sup>33</sup>	EPOC hospitalizados	449	Prospectivo 7 años	Impacto y mortalidad	Tipo, distribución, extensión (> 2 lóbulos) y posición	36%	No relación con peor pronóstico. No mayor mortalidad
Chung et al. 2018 <sup>23</sup>	EPOC y BQ estables	3.955	Prospectivo 5 años	Eventos respiratorios agudos	No disponible	—	Más riesgo de agudización de EPOC seguido de neumonías
Sánchez-Muñoz et al. 2019 <sup>32</sup>	EPOC hospitalizados	386.646	Retrospectivo	Factores asociados a mortalidad intrahospitalaria	No disponible	5,09%	No relación con mortalidad intrahospitalaria
Xie et al. 2019 <sup>9</sup>	EPOC y BQ estables	508	Casos y controles	Impacto en clínica, inflamación e inmunidad	Diámetro del bronquio/vaso > 1, pérdida de afilamiento, engrosamiento pared, anillo sello	—	Incremento colonización por MPP, de marcadores de inflamación y desequilibrio inmunológico

Tabla 1 (continuación)

Estudio y año	Criterio de selección	N	Tipo de estudio	Objetivo principal	Criterios diagnósticos de BQ	Prevalencia de BQ	Resultado principal relacionado con BQ
Molinos-Castro et al. 2019 <sup>43</sup>	EPOC hospitalizados	123	Retrospectivo	Diferenciar entre colonización y enfermedad pulmonar fúngica	No disponible	65,9%	BQ relacionadas con riesgo de aspergilosis pulmonar
Heraganahally et al. 2019 <sup>21</sup>	EPOC estables	258 (139 con TCAR)	Retrospectivo	Características clínicas y demográficas	No disponible	31,8%	Más ingresos. Peor estado nutricional y función pulmonar
Martínez-García et al. 2020 <sup>8</sup>	EPOC estables moderados y severos	201 (1 <sup>er</sup> TCAR)	Prospectivo 8,5 años	Evaluación de progresión de BQ	Naidich	57,2% (1 <sup>er</sup> TCAR) 72,7% (2 <sup>o</sup> TCAR)	Colonización por MPP, expectoración mucopurulenta e ingreso por agudización: mayor progresión de BQ
Martínez-García et al. 2020 <sup>55</sup>	EPOC estables moderados y severos	77 (2 <sup>o</sup> TCAR) 201	Prospectivo 7 años	Riesgo de neumonía en relación a: CBI, esteroides inhalados y eosinófilos bajos	Naidich	57,2%	CBI y eosinófilos bajos aumentan riesgo de neumonía en EPOC con esteroides inhalados

AA: año anterior; BODE: Índice multidimensional para la EPOC; BQ: bronquiectasias; CBI: infección bronquial crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; MPP: microorganismos potencialmente patógenos; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; 6MWT: test de marcha de 6 minutos.

Tabla 2

Principales estudios que analizan la prevalencia y factores relacionados con la presencia de bronquiectasias en pacientes con asma

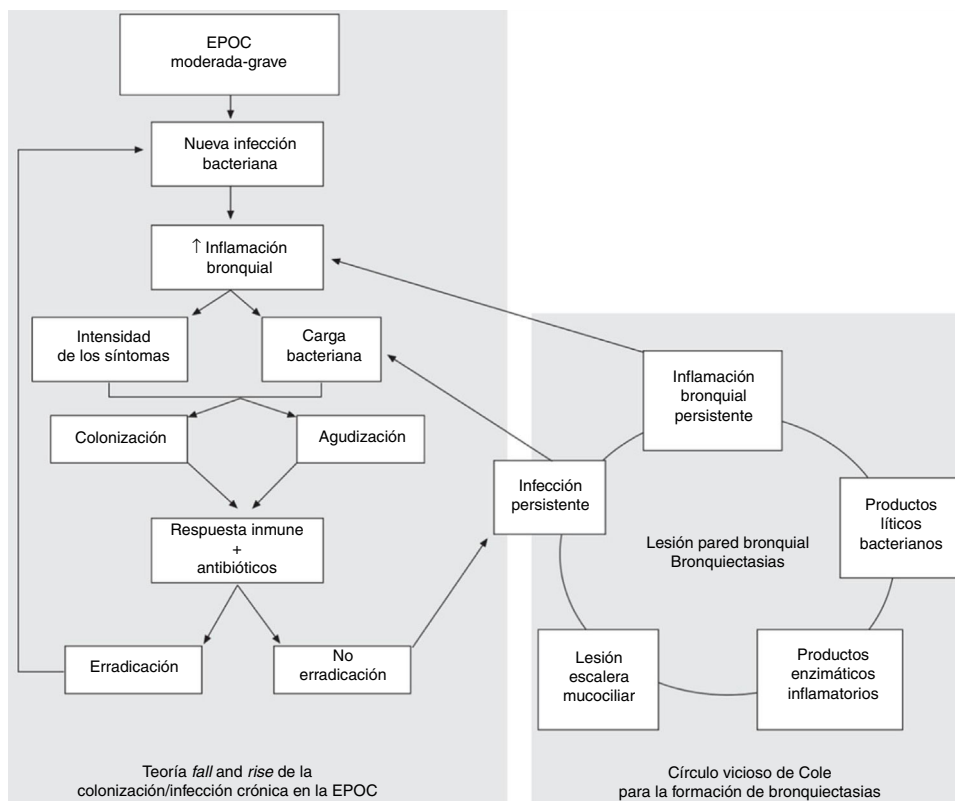
Autores y año de publicación	Nº de pacientes	Inclusión de fumadores	Gravedad de asma	Prevalencia de bronquiectasias	Factores relacionados
Paganin et al. 1992 <sup>57</sup>	57 asma 10 sanos	No	Diferentes grados	56%	Gravedad del asma
Grenier et al. 1996 <sup>58</sup>	50 asma 10 sanos	Sí	Diferentes grados	28,5%	Gravedad del asma
Gupta et al. 2009 <sup>61</sup>	467 (185 con TCAR)	Sí	Grave	40%	Tabaquismo Obstrucción fija
Dimakou et al. 2018 <sup>66</sup>	40 asma	Sí	Grave	67,5%	Expectoración crónica Infección bronquial
Coman et al. 2018 <sup>73</sup>	184 asma	Sí	Grave	47%	Reflujo gastroesofágico Dermatitis atópica (factor protector)
Padilla-Galo et al. 2018 <sup>71</sup>	398 asma	No	Moderada y grave no controlada	28,4%	Gravedad del asma Expectoración crónica Episodio previo de neumonía Niveles más bajos de FeNO
García-Clemente et al. 2019 <sup>72</sup>	108 asma	Sí	Grave	35%	Edad mayor de 40 años Obstrucción crónica al flujo aéreo
Lo et al. 2019 <sup>74</sup>	30 asma 8 controles no asmáticos	No	Grave	27%	Mayor edad

FeNO: fracción de óxido nítrico exhalado; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

Otro metaanálisis previo incluye seis estudios con un total de 881 pacientes con EPOC y de ellos el 54,3% (550) presentan además BQ<sup>28</sup>. Se vuelve a corroborar el hecho de que las BQ en la EPOC son más frecuentes en hombres, de más edad y con mayor índice acumulado de tabaquismo. Además, se encuentra mayor producción diaria de esputo, mayor número de exacerbaciones, peores datos de función pulmonar, marcadores de inflamación sistémica más elevados con valores de proteína C reactiva (PCR) más altos y niveles de albúmina más bajos, porcentajes de colonización por MPP mucho más altos, y mayor número de aislamientos de PA. Este metaanálisis presenta importantes limitaciones como son el escaso número de estudios incluidos, uno de ellos incluso sin tomografía computarizada de alta resolución (TCAR); la variabilidad en los criterios diagnósticos de BQ; se incluye un estudio que modifica el término colonización crónica por infección persistente<sup>16</sup> por lo que se sobrestima el porcentaje de colonización por MPP y PA. También existen sesgos en los datos de PCR, función pulmonar y exacerbaciones.

Estos hallazgos sobre el impacto de la presencia de BQ en pacientes con EPOC también se han encontrado en trabajos más recientes. Así, en un estudio que incluye a 508 pacientes con EPOC y BQ comparados con otros 503 pacientes que solo presentan EPOC<sup>9</sup>, se observa que los pacientes con BQ tenían una tasa más alta de colonización por MPP (en concreto un 25,19% presentaba cultivos positivos para PA), peores datos de función pulmonar y mayor sintomatología tanto en disnea medida por la escala mMRC, como en el cuestionario CAT (este ha sido recientemente validado para su uso en BQ)<sup>37,38</sup>. Respecto a los marcadores de inflamación sistémica, los pacientes con BQ tenían niveles más altos de leucocitos, neutrófilos, PCR y procalcitonina. Curiosamente, los niveles de linfocitos T reguladores fueron más bajos y los niveles de linfocitos Th17 más altos. Además, se observó un aumento del nivel de IL-17 e IL-6 y una disminución del nivel de IL-10 y TGF- $\beta$  en la EPOC combinada con BQ<sup>9</sup>.

Otro estudio reciente en 347 pacientes con EPOC, de los cuales el 18,4% (64) presentaban además BQ, observó que los pacientes con



**Figura 1.** Hipótesis fisiopatológica para la formación de bronquiectasias en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la asociación de éstas con un incremento en el número o gravedad de las agudizaciones.

Fuente: Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ. EPOC y bronquiectasias. Arch Bronconeumol 2010; 46 (Supl 3):11-17.

ambas patologías presentaban peores datos de función pulmonar, mayor porcentaje de fumadores, mayor sintomatología medida por el cuestionario CAT y un porcentaje (50%) más alto de pacientes eran GOLD D en el grupo de BQ<sup>11</sup>.

Estos datos de empeoramiento de la sintomatología y la función pulmonar en pacientes con BQ y EPOC tienen su repercusión en peores niveles de calidad de vida medidos por el cuestionario QoL-B<sup>39,40</sup>.

Respecto a los datos microbiológicos, los estudios muestran una asociación consistente entre la presencia de EPOC con BQ y el aislamiento de MPP, destacando *Pseudomonas aeruginosa*, pero también hay datos que confirman una mayor prevalencia de colonización por *Aspergillus fumigatus*<sup>41-43</sup> y micobacterias no tuberculosas en estos pacientes<sup>44</sup>. También hay datos de la presencia de altas tasas de infección cruzada relacionada con la asistencia sanitaria en pacientes con EPOC y BQ que podría ser superior a la observada en BQ debidas a fibrosis quística, aunque los datos de los que disponemos proceden de estudios con muestras discretas<sup>45</sup>.

El impacto sobre el aumento de exacerbaciones de los pacientes con EPOC que presentan además BQ ha sido valorado en múltiples estudios<sup>21,23,46-48</sup>. En el trabajo realizado por Chung et al., en el que se incluyen 3.955 pacientes con EPOC y BQ, comparados con 15.802 pacientes con EPOC sin BQ, se evalúa la aparición, durante cinco años, de eventos respiratorios agudos. En los pacientes en los que coexisten BQ y EPOC el riesgo de presentar una agudización es el más elevado (IRR 3,88, IC 95% 3,64-4,13), seguido de las neumonías<sup>23</sup>. Heraganahally et al. realizan un estudio en el que incluyen a 767 aborígenes australianos de los cuales 258 presentan EPOC, tienen disponible TCAR 139 pacientes (se incluyen 109 con radiografía de tórax) y de esos 258, el 31,8% presentan BQ (82 pacientes). En este trabajo los pacientes con ambas

patologías presentan más ingresos hospitalarios, además de peor función pulmonar y peor estado nutricional<sup>21</sup>.

La presencia de BQ en pacientes con EPOC se ha relacionado además con un incremento de la mortalidad<sup>15,27,49</sup>. Así, en el trabajo realizado por Martínez-García et al., en el que se incluyeron 115 pacientes con EPOC y BQ, se concluye que la presencia de BQ en pacientes con EPOC se relaciona con un incremento de la mortalidad (OR 2,54, IC 95% 1,16-5,56, p = 0,02)<sup>15</sup>. De la Rosa et al. analizan los 158 pacientes con BQ asociadas a EPOC incluidos en el registro histórico español de BQ y los comparan con los pacientes con BQ de otras etiologías observando que la EPOC supone un riesgo aumentado de mortalidad de 1,77<sup>50</sup>. Este aumento de la mortalidad podría deberse a las especiales características de los pacientes con EPOC y BQ que se han observado en los estudios comentados previamente (suelen ser más graves, con más exacerbaciones, peor función pulmonar, mayor inflamación, etc.). Es conocido que el aumento de las exacerbaciones en pacientes con EPOC se relaciona directamente con la mortalidad y que una obstrucción más grave al flujo aéreo también aumenta el riesgo de muertes por EPOC. Por otro lado, las BQ se asocian con inflamación pulmonar y sistémica lo que puede ser el vínculo entre la EPOC y otras afecciones como enfermedades cardiovasculares o cáncer de pulmón, que también contribuyen a la mortalidad.

Los datos expuestos anteriormente sobre el impacto de la presencia de BQ en la EPOC también tienen una traducción en el incremento del gasto sanitario<sup>32,51,52</sup>. De este modo, se ha observado un aumento de los costes sanitarios en los pacientes que presentan ambas patologías en relación a los pacientes que solo presentan BQ<sup>52</sup> o solo presentan EPOC<sup>32</sup>; además este aumento de los costes se relaciona directamente con una mayor gravedad en la puntuación multidimensional FACED<sup>52</sup>.



## Qué sabemos y qué no sabemos sobre EPOC y bronquiectasias

Queda por tanto bien establecido, con base en los estudios publicados, que la EPOC con BQ es un fenotipo específico, y que no se trata de una comorbilidad, ni una coincidencia<sup>7</sup>. Este fenotipo de EPOC-BQ presenta una serie de características diferenciales. Son pacientes con mayor sintomatología: mayor puntuación en el cuestionario CAT, mayor disnea, importante presencia de expectoración mucopurulenta y peor calidad de vida relacionada con la salud; presentan mayor riesgo de exacerbaciones y eventos respiratorios agudos, con todas las implicaciones que esto acarrea; tienen un mayor grado de infección bronquial crónica por *MPP* (destacando *PA*); mayor inflamación pulmonar y sistémica; mayor grado de obstrucción al flujo aéreo, peor pronóstico y mayor mortalidad.

Hay muchos aspectos aún que están por aclarar cómo son los mecanismos fisiopatológicos que llevan al desarrollo de BQ en pacientes con EPOC. Un estudio reciente de Martínez-García et al.<sup>8</sup> en el que se incluyeron 201 pacientes con EPOC moderada y severa reclutados entre 2004 y 2007, encontró que del número total, el 57,2% (115) presentaban en el momento de la inclusión BQ en TCAR. Se les siguió de forma prospectiva durante 102 meses de media y se les realizó un segundo TCAR en 2015. Se usaron TCAR de 16 cortes, tanto para el estudio inicial como para el final; debido a que es extremadamente difícil obtener dos TCAR exactamente en la misma posición con ocho años de diferencia, los radiólogos utilizaron las estructuras óseas del tórax como referencias puntuales para comparar aproximadamente los mismos cortes de parénquima pulmonar en las dos tomografías. De los 201 pacientes incluidos inicialmente fallecen 99, se obtiene el segundo TCAR en 77 pacientes. La prevalencia de BQ en estos 77 pacientes al inicio del estudio era de 53,3% y al final del seguimiento del 72,7%. Al final del estudio en el 36,4% de los pacientes las BQ permanecen estables, en 16,9% aumentan en tamaño o extensión y en el 19,5% aparecen nuevas BQ. Los factores que se asociaron a mayor progresión de las BQ en pacientes con EPOC fueron la expectoración crónica mucopurulenta, el aislamiento de *MPP* y el número de hospitalizaciones por exacerbación de EPOC, siendo factores de riesgo independientes, prevenibles y tratables, lo que pone de relieve la necesidad de controlarlos y dirigirlos terapéuticamente en la clínica<sup>8</sup>.

También es importante considerar si el manejo terapéutico de los pacientes con EPOC y BQ debe ser diferente que en otros fenotipos de EPOC. La GesEPOC<sup>53</sup> recomienda que en los pacientes con EPOC y BQ se sigan también las pautas de la normativa de tratamiento de las BQ<sup>54</sup>. En este sentido, un estudio reciente de Martínez-García et al. en el que se incluyó una cohorte de 201 pacientes con EPOC, de los cuales presentaban BQ el 57,25%, descubrió que aquellos pacientes con menos de 100 eosinófilos/ $\mu$ L en sangre periférica y con presencia de infección bronquial crónica (definida como 3 o más aislamientos de *MPP* en cuatro muestras consecutivas de esputo) en tratamiento con esteroides inhalados, son los que presentan el riesgo más elevado de padecer neumonía<sup>55</sup>. Además, hay datos expuestos anteriormente, de que en pacientes con EPOC y BQ la prevalencia de colonización por micobacterias no tuberculosas es elevada<sup>44</sup>, hecho que debe ser tenido en cuenta en la planificación terapéutica de estos pacientes<sup>56</sup>.

## De dónde partimos en asma y bronquiectasias

Desde los años noventa del siglo pasado sabemos que el asma y las BQ pueden coexistir<sup>57</sup>, aunque es ahora, probablemente a la vista de los estudios en EPOC, cuando el tema ha comenzado a resurgir con fuerza para conocer qué características tienen estos pacientes y sus posibles implicaciones terapéuticas y pronósticas.

La mayor parte de los trabajos que tratan de establecer la prevalencia de las BQ en los pacientes con asma son transversales o retrospectivos, utilizan diferentes metodologías y presentan sesgos importantes como incluir fumadores<sup>58</sup>, aspergilosis broncopulmonar alérgica<sup>59</sup> u otras enfermedades causantes de BQ. Debido a esto, se encuentran prevalencias de BQ en asma con porcentajes muy variables (2-80%)<sup>60</sup>. Sin embargo, estudios con mejor diseño metodológico reportan una prevalencia de BQ en asma grave del 25-30%<sup>61</sup>. Por otro lado, otros estudios sugieren que los pacientes con asma y BQ se comportan de forma diferente a los que solo tienen asma, teniendo mayor gravedad de la enfermedad y más agudizaciones<sup>62,63</sup>. El papel de los niveles de fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se estudió por Chen et al.<sup>64</sup>, en un trabajo retrospectivo donde trataron de diferenciar a los pacientes asmáticos de los no asmáticos en una cohorte de pacientes con BQ. Para ello, midieron los niveles de FeNO en 99 pacientes diagnosticados de BQ mediante TCAR (veinte de ellos asmáticos). Se encontraron niveles de FeNO más altos en los sujetos con BQ y asma frente a los que tenían BQ pero no asma (40,1  $\pm$  20,2 vs. 21  $\pm$  9,8;  $p < 0,05$ ). También se demostró que el nivel de FeNO es un buen predictor para distinguir entre BQ con asma y sin asma, estableciendo el punto de corte en 22,5 ppb, con una sensibilidad del 90%, una especificidad del 62,5% y un valor predictivo negativo del 96%.

## Prevalencia de las bronquiectasias en asma

En los últimos años se han publicado varios artículos que establecen la prevalencia de las BQ en el asma y que oscila entre 0,8-67,5%<sup>65,66</sup>. La amplia variabilidad de los datos de prevalencia de BQ en asma se debe a la heterogeneidad de los estudios, con distintas metodologías y no siempre realizando TCAR a todos los pacientes. Sin embargo, cuando se valora la prevalencia de asma en los pacientes con BQ los rangos no son tan amplios, variando entre el 1,4%<sup>67,68</sup> y el 7%<sup>69</sup>, encontrando un 5,4% de asmáticos en el registro antiguo de BQ de SEPAR<sup>70</sup> y del 7,8% en RIBRÓN<sup>33</sup>.

Así, entre los estudios recientes de prevalencia de BQ en asma cabe destacar el publicado por Padilla-Galo et al.<sup>71</sup>, que incluye de forma prospectiva 398 pacientes no fumadores con asma moderada-grave no controlada encontrando una prevalencia de BQ del 28,4%, siendo ésta mayor en los pacientes con asma grave (33,6%,  $p < 0,001$ ). Otro estudio español<sup>72</sup>, obtiene resultados similares en un trabajo retrospectivo con 108 pacientes con asma grave, observando un 35% de BQ asociadas. En el TCAR se objetivaron otras alteraciones como engrosamiento bronquial (33%), enfisema (7%), atelectasias (6%), atrapamiento aéreo (4%) y patrón de árbol en brote (2%). Del mismo modo, Coman et al.<sup>73</sup>, en un estudio retrospectivo de 184 pacientes en seguimiento con asma grave, en una unidad de Alergología, encontraron un 47% de pacientes con asma y BQ. La mayor prevalencia de asma y BQ de los últimos estudios se encuentra en el de Dimakou et al.<sup>66</sup>, que de forma prospectiva estudiaron a 40 pacientes con asma grave no controlada, objetivando una prevalencia de BQ en el 67,5% de su muestra.

Todos los estudios anteriores se realizaron en adultos. Recientemente se ha publicado un trabajo<sup>74</sup> donde solo se estudian niños. En él, de forma retrospectiva se incluyó a todos los niños con asma grave que se realizaron un TCAR y que realizaban seguimiento en una unidad específica de asma y utilizaron un grupo control de niños que se habían realizado un TCAR por otros motivos, pero que no tenían asma. En total estudiaron 30 niños asmáticos y ocho controles, objetivando una prevalencia del 27% de BQ entre el grupo de asmáticos graves, mientras que en los controles no se encontraron BQ. Los hallazgos radiológicos más frecuentes observados en el grupo de los asmáticos fueron el engrosamiento bronquial (80%) y el atrapamiento aéreo (60%).

## Impacto de la presencia de bronquiectasias en el asma

En diferentes estudios se demuestra que los pacientes asmáticos con BQ suelen ser mayores<sup>71-73</sup>, con mayor gravedad<sup>71</sup>, mayor tiempo de evolución<sup>72</sup>, peor función pulmonar<sup>71,72</sup>, niveles más bajos de FeNO<sup>71</sup>, mayor expectoración crónica<sup>71</sup> y expectoración purulenta<sup>71</sup>, mayor número de agudizaciones<sup>71-73</sup> y de consumo de antibióticos<sup>66,71</sup>.

Así, Padilla-Galo et al.<sup>71</sup> observan que la presencia de BQ en estos pacientes se relacionaba con mayor frecuencia de expectoración crónica (OR 2,95,  $p = 0,002$ ); mayor gravedad del asma (OR 2,43,  $p = 0,006$ ); al menos un episodio previo de neumonía (OR 2,42,  $p = 0,044$ ) y menores niveles de FeNO (OR 0,98,  $p = 0,016$ ). Del mismo modo, estos autores proponen una escala clínica predictiva con una AUC-ROC del 70% para el diagnóstico de BQ donde se incluyen los niveles de FeNO con punto de corte en 20,5 ppb.

En relación a la microbiología, en el estudio de Dimakou et al.<sup>66</sup> los pacientes presentaron un 22,5% de cultivos de esputos positivos, fundamentalmente a *Pseudomonas aeruginosa* y a *H. influenzae*, y todos los pacientes donde se demostró la presencia de algún microorganismo tenían BQ.

Con respecto al tratamiento, recientemente se ha publicado un trabajo<sup>75</sup> donde se observa que el mepolizumab (Nucala®, GlaxoSmithKline®)<sup>76</sup> mejora el control de cuatro pacientes con asma grave y BQ, mejorando la función pulmonar y disminuyendo las agudizaciones y los niveles de eosinófilos en sangre y en esputo. Por ello los autores sugieren, que al disminuir la inflamación y mejorar el control del asma, el bloqueo de la vía de la IL-5 en el asma eosinofílica severa con BQ podría ser una buena estrategia terapéutica.

## Aspectos aún sin resolver en asma y bronquiectasias

Si bien la presencia de BQ parece relacionarse con una mayor gravedad del asma y con peores parámetros de control, aún se desconoce el impacto que la presencia de BQ pueda tener en el pronóstico del asma, por ello es necesario ahondar en las implicaciones terapéuticas, el potencial mecanismo fisiopatológico que podría explicar su relación, y que llevaría a comprender esta posible causalidad entre el asma y las BQ<sup>6,7</sup>.

## Conclusiones

A pesar de la amplia variabilidad de los datos, los pacientes con EPOC tienen una elevada prevalencia de BQ, siendo mayor en los pacientes más graves. Las evidencias anteriormente expuestas nos llevan a la conclusión de que la EPOC con BQ constituye un fenotipo especial que se caracteriza por mayor sintomatología, mayor número de agudizaciones, mayor porcentaje de colonización por MPP (fundamentalmente PA), peor función pulmonar, peor pronóstico y mayor riesgo de mortalidad. Todo esto tiene importantes implicaciones que van desde el aumento de los costes sanitarios, y tasas de hospitalización, hasta diferencias importantes en su manejo terapéutico. A pesar de que se ha realizado un extenso trabajo queda un amplio campo en el que seguir investigando. Son necesarios nuevos estudios específicamente diseñados para responder a cuestiones como cuáles son los mecanismos fisiopatológicos implicados en la causalidad o para el diseño de estrategias terapéuticas específicas, basadas en la evidencia, para estos pacientes.

Respecto a la presencia de BQ en pacientes con asma, a pesar del renovado interés por este tema, aún quedan grandes lagunas de conocimiento. Hay datos consistentes de que la prevalencia de BQ en asma grave es de alrededor del 30% y de que los pacientes en los que se asocian asma y BQ tienen peores parámetros de salud

(son mayores, con mayor tiempo de evolución de asma, mayor porcentaje de agudizaciones y de consumo de fármacos). Sin embargo, no se conoce el mecanismo fisiopatológico de la relación entre el asma y las BQ o si existe una relación de causalidad, por lo que aún no sabemos si es solo una comorbilidad, fruto de la evolución propia de la enfermedad, o si se trata de un fenotipo especial. Además, estos pacientes tienen características diferentes, lo que puede conllevar implicaciones pronósticas actualmente no estudiadas o la necesidad de un tratamiento individualizado y específico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2).
- Bousquet J, Clark TJH, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'byrne P, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*. 2007;62(2):102–12.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004;59(5):469–78.
- World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060. Disponible en [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/)
- De la Rosa Carrillo D, Navarro Rolon A, Girón Moreno RM, Montull Veiga B, Oliveira Fuster C, Padilla Galo A, et al. Cost of hospitalizations due to exacerbation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration*. 2018;96(5):406–16.
- Padilla-Galo A, Oliveira Fuster C. Bronquiectasias en EPOC y asma ¿Algo más que una casualidad? *Arch Bronconeumol*. 2019;55(4):181–2.
- Martínez-García MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1401–11.
- Martínez-García MA, De la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Ballester M, Roca Vanaclocha Y, et al. Bronchial infection and temporal evolution of bronchiectasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa069>.
- Xie C, Wen Y, Zhao Y, Zeng S, Guo Q, Liang Q, et al. Clinical features of patients with bronchiectasis with comorbid chronic obstructive pulmonary disease in China. *Med Sci Monit*. 2019;25:6805–11.
- Dou S, Zheng C, Cui L, Xie M, Wang W, Tian H, et al. High prevalence of bronchiectasis in emphysema-predominant COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2041–7.
- Zhang RB, Yuan F, Tan XY, He QY. Evaluation of symptoms and risks in stable chronic obstructive pulmonary disease patients with radiographic bronchiectasis. *Chronic Dis Transl Med*. 2017;3(3):176–80.
- Su VY, Peng DW, Chou TC, Chou YC, Chang YL, Hsu CC, et al. Mucolytic agents and statins use is associated with a lower risk of acute exacerbations in patients with bronchiectasis-chronic obstructive pulmonary disease overlap. *J Clin Med*. 2018;7(12):517.
- Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz YD, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011;140(5):1130–7.
- Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122.
- Martínez-García MA, De la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):823–31.
- Gatheral T, Kumar N, Sansom B, Lai D, Nair A, Vlahos I, et al. COPD-related bronchiectasis; independent impact on disease course and outcomes. *COPD*. 2014;11(6):605–14.
- Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):400–7.
- Rezende Gonçalves J, Corso Pereira M, Figueiras Pedreira de Cerqueira EM, Oliveira Magro D, Mello Moreira M, Paschoal IA. Severe obstructive disease: similarities and differences between smoker and non-smoker patients with COPD and/or bronchiectasis. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(1):13–8.
- Steward JI, Maselli DJ, Anzueto A, Criner CJ, Han MK, Martínez FJ, et al. Clinical impact of CT radiological feature of bronchiectasis in the COPD Gene cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:A3656.
- Mao B, Lu HW, Li MH, Fan LC, Yang JW, Miao XY, et al. The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. *Sci Rep*. 2015;5. <http://dx.doi.org/10.1038/srep10961>.
- Heraganahally SS, Wasgawatta SL, McNamara K, Mingi JJ, Mehra S, Eisemberg CC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease with and without bronchiectasis in aboriginal Australians – a comparative study. *Intern Med J*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1111/imj.14718>.

22. Jin J, Li S, Yu W, Liu X, Sun Y. Emphysema and bronchiectasis in COPD patients with previous pulmonary tuberculosis: computed tomography features and clinical implications. *Int J Crohn Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:375–84.
23. Chung WS, Lin CL. Acute respiratory events in patients with bronchiectasis–COPD overlap syndrome: a population-based cohort study. *Respir Med.* 2018;140(199):6–10.
24. Gallego M, Pomares X, Espasa M, Castañer E, Solé M, Suárez D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med.* 2014;14(1):1–12.
25. Roche N, Kouassi B, Rabbat A, Mounedji A, Lorut C, Huchon G. Yield of sputum microbiological examination in patients hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with purulent sputum. *Respiration.* 2007;74(1):19–25.
26. Garcia-Vidal C, Almagro P, Romání V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J.* 2009;34(5):1072–8.
27. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(3):1–13.
28. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Crohn Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10(1):1465–75.
29. Doria Da Silva SM, Aparecida Paschoal I, Mello de Capitani E, Mello Moreira M, Canpanatti Palhares L, Corso Pereira M. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int J Crohn Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:503–13.
30. Jairam PM, Van der Graaf Y, Lammers JWJ, Mali WPTM, De Jong PA, PROVIDI Study Group. Incidental findings on chest CT imaging are associated with increased COPD exacerbations and mortality. *Thorax.* 2015;70(8):725–31.
31. Tan WC, Hague CJ, Leipsic J, Boubeau J, Zheng L, Li PZ, et al. Findings on thoracic computed tomography scans and respiratory outcomes in persons with and without chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2016;11(11), <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166745>.
32. Sánchez-Muñoz G, Lopez-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Pedraza-Serrano F, Puente-Maestu L, et al. Bronchiectasis in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD in Spain: influence on mortality, hospital stay, and hospital costs (2006–2014) according to gender. *PLoS One.* 2019;14(1):1–13.
33. Crisafulli E, Guerrero M, Ielpo A, Ceccato A, Huerta A, Garrabús A, et al. Impact of bronchiectasis on outcomes of hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a propensity matched analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1).
34. Polverino E, Dimakou K, Hurst J, Martínez-García MA, Miravittles M, Paggiario P, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J.* 2018;52(3).
35. Oliveira C, Padilla A, Martínez-García MÁ, De la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, et al. Etiology of bronchiectasis in a cohort of 2047 patients an analysis of the Spanish historical bronchiectasis registry. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(7):366–74.
36. Martínez-García MA, Villa C, Dobarganes Y, Girón R, Máiz L, García-Clemente M, et al. RIBRON: el registro español informatizado de bronquiectasias. Caracterización de los primeros 1.912 pacientes. *Arch Bronconeumol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.021>.
37. De la Rosa Carrillo D, Oliveira C, García-Clemente M, Girón Moreno RM, Nieto-Royo R, Navarro-Rolon A, et al. COPD assessment test in bronchiectasis: minimum clinically important difference and psychometric validation. *Chest.* 2020;157(4).
38. Finch S, Laska IF, Abo-Leyah H, Fardon TC, Chalmers JD. Validation of the COPD Assessment Test (CAT) as an outcome measure in bronchiectasis. *Chest.* 2020;157(4):815–23.
39. Terpstra LC, Biesenbeek S, Altenburg J, Boersma WG. Aetiology and disease severity are among the determinants of quality of life in bronchiectasis. *Clin Respir J.* 2019;13(8):521–9.
40. Oliveira C, Oliveira G, Espildora F, Giron RM, Muñoz G, Quittner AL, et al. Validation of a Quality of Life Questionnaire for bronchiectasis: psychometric analyses of the Spanish QOL-B-V3.0. *Qual Life Res.* 2014;23(4):1279–92.
41. Everaerts S, Lagrou K, Vermeersch K, Dupont LJ, Vanaudenaerde BM, Janssens W. *Aspergillus fumigatus* detection and risk factors in patients with COPD–bronchiectasis overlap. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2).
42. Everaerts S, Lagrou K, Dubbeldam A, Lorent N, Vermeersch K, Van Hoeyveld E, et al. Sensitization to *Aspergillus fumigatus* as a risk factor for bronchiectasis in COPD. *Int J Crohn Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2629–38.
43. Molinos-Castro S, Pesqueira-Fontán PM, Rodríguez-Fernández S, Rodríguez-Framil M, Barbeito-Castiñeiras G, Gayol-Fernández MC, et al. Clinical factors associated with pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020;38(1):4–10.
44. Zhang ZX, Cherng BPZ, Sng LH, Tan YE. Clinical and microbiological characteristics of non-tuberculous mycobacteria diseases in Singapore with a focus on pulmonary disease, 2012–2016. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):4364368.
45. King PT. *Pseudomonas aeruginosa* cross-infection: is this important in bronchiectasis and COPD? *Respirology.* 2019;24(10):926–7.
46. Minov J, Stoleski S, Mijakoski D, Vasilevska K, Atanasovska A. Exacerbations in COPD patients with bronchiectasis. *Med Sci.* 2017;5(2):7.
47. Kawatawong T, Onnipa J, Suwatanapongched T. Relationship between the presence of bronchiectasis and acute exacerbation in Thai COPD patients. *Int J Crohn Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:761–9.
48. Jin J, Yu W, Li S, Lu L, Liu X, Sun Y. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Med (United States).* 2016;95(29), e4219.
49. Goeminne PC, Nawrot TS, Rutten D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir Med.* 2014;108(2):287–96.
50. De la Rosa D, Martínez-García MA, Giron RM, Vendrell M, Oliveira C, Bordeiras L, et al. Clinical impact of chronic obstructive pulmonary disease on non-cystic fibrosis bronchiectasis. A study on 1,790 patients from the Spanish Bronchiectasis Historical Registry. *PLoS One.* 2017;12(5), e0177931.
51. Douglas Seifer F, Hansen G, Weycker D. Health-care utilization and expenditures among patients with comorbid bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease in US clinical practice. *Chron Respir Dis.* 2019;16.
52. De la Rosa D, Martínez-García MA, Oliveira C, Girón R, Máiz L, Prados C. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis.* 2016;13(4):361–71.
53. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GeE-POC) 2017 Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(6):324–35.
54. Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, De la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(2):79–87.
55. Martínez-García MA, Faner R, Oscullo G, De la Rosa D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, et al. Inhaled steroids, circulating eosinophils chronic airway infection and pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease: a network analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(9):1078–85.
56. Chalmers JD. Bronchiectasis and COPD overlap: a case of mistaken identity? *Chest.* 2017;151(6):1204–6.
57. Paganin F, Trussard V, Seneterre E, Chanez P, Giron J, Godard P, et al. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(4):1084–7.
58. Grenier P, Mourey-Gerosa I, Benali K, Brauner MW, Leung AN, Lenoir S, et al. Abnormalities of the airways and lung parenchyma in asthmatics: CT observations in 190 patients and inter and intraobserver variability. *Eur Radiol.* 1996;6(2):199–206.
59. Menzies D, Holmes L, McCumesky G, Prys-Picard C, Niven R. *Aspergillus* sensitization is associated with airflow limitation and bronchiectasis in severe asthma. *Allergy.* 2011;66(5):679–85.
60. Padilla A, Oliveira C, Martínez-García MA. Asma y bronquiectasias: una relación aún no bien definida. *Rev Asma.* 2016;1(3):82–8.
61. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Raj JV, Entwisle JJ, Wardlaw AJ, et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest.* 2009;136(6):1521–8.
62. Kang HR, Choi GS, Park SJ, Song YK, Kim JM, Ha J, et al. The effects of bronchiectasis on asthma exacerbation. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2014;77(5):209–14.
63. Mao B, Yang JW, Lu HW, Xu JF. Asthma and bronchiectasis exacerbation. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1680–6.
64. Chen FJ, Liao H, Huang XY, Xie CM. Importance of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of bronchiectasis accompanied with bronchial asthma. *J Thorac Dis.* 2016;8(5):992–9.
65. Weatherburn CJ, Guthrie B, Mercer SW, Morales DR. Comorbidities in adults with asthma: population-based cross-sectional analysis of 1.4 million adults in Scotland. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(10):1246–52.
66. Dimakou K, Gousiou A, Toumbis M, Kaponi M, Chrysikos S, Thanos L, et al. Investigation of bronchiectasis in severe uncontrolled asthma. *Clin Respir J.* 2018;12(3):1212–8.
67. Gao YH, Guan WJ, Liu SX, Wang L, Cui JJ, Chen RC, et al. Aetiology of bronchiectasis in adults: a systematic literature review. *Respirology.* 2016;21(8):1376–83.
68. Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, De la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(2):79–87.
69. Polverino E, Paggiario P, Alberti S, et al. Self-reported asthma as a comorbidity of bronchiectasis in the EMBARC registry. Abstract Book - Second World Bronchiectasis Conference Milan. 6-8 July 2017. [www.worldbronchiectasis-conference.org/wp-content/uploads/2017/07/AbstractBook\\_WEB.pdf](http://www.worldbronchiectasis-conference.org/wp-content/uploads/2017/07/AbstractBook_WEB.pdf)
70. Oliveira C, Padilla A, Martínez-García MÁ, De la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, et al. Etiología de las bronquiectasias en una cohorte de 2.047 pacientes. Análisis del registro histórico español. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(7):366–74.
71. Padilla-Galo A, Oliveira C, Fernández de Rota-García L, Plata AJ, Alvarez A, Rivas-Ruiz F, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES Score: a study in 398 patients. *Respir Res.* 2018;19(1):43511.
72. García-Clemente M, Enríquez-Rodríguez AI, Iscar-Urrutia M, Escobar-Mallada B, Arias-Guillén M, López-González FJ, et al. Severe asthma and bronchiectasis. *J Asthma.* 2020;57(5):505–509.



73. Coman I, Pola-Bibián B, Barranco P, Vidal-Nadal G, Dominguez-Ortega J, Romero D, et al. Bronchiectasis in severe asthma: clinical features and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(4):409–13.
74. Lo D, Maniyar A, Gupta S, Gaillard E. High prevalence of bronchiectasis on chest CT in a selected cohort of children with severe asthma. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):136139.
75. Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, Curradi G, Foshino Barbaro MP. Severe uncontrolled asthma with bronchiectasis: a pilot study of an emerging phenotype that responds to mepolizumab. *J Asthma Allergy.* 2019;12:83–90.
76. Gnanakumaran G, Suresh Babu K. Technology evaluation: mepolizumab, GlaxoSmithKline. *Curr Opin Mol Ther.* 2003;5(3):321–5.