



Preguntas y respuestas

Infección y asma

Juan Luís García-Rivero^{a,b}, Rocío García-García^c, Alicia Padilla Galo^d,
Astrid Crespo-Lessmann^e, Marina Blanco-Aparicio^f, Juan Ignacio Aguiló-Anento^g
y José Ángel Carretero-Gracia^{h,*}

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^b Instituto de investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. Grupo de investigación de enfermedades respiratorias, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^e Servicio de Neumología y Alergia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^f Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^g Grupo de Genética de Micobacterias, Dpto. Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Zaragoza, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), España

^h Servicio de Neumología, Hospital Universitario Royo Villanova, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de mayo de 2025

Aceptado el 20 de octubre de 2025

On-line el 27 octubre 2025

Palabras clave:

Asma
Infección
Inmunodeficiencia
Bronquiectasias
Antimicrobianos
Tuberculosis

R E S U M E N

El asma es una enfermedad que, debido a su creciente prevalencia y a sus amplias repercusiones, sigue siendo objeto de estudio con el fin de poder comprender mejor sus mecanismos subyacentes y así mejorar tanto su manejo, como la calidad de vida de las personas que la padecen.

En el contexto del desarrollo de un documento de recomendaciones basado en opinión de expertos siguiendo la metodología RAND/UCLA, a través de una encuesta Delphi sobre infección y asma, esta revisión no sistemática de la bibliografía profundiza en las complejas interacciones entre microorganismos y asma, proporcionando una visión integral, en modo de preguntas y respuestas, sobre seis grandes aspectos que relacionan infección y asma: 1) el posible origen infeccioso del asma, con referencia a la microbiota respiratoria y a la influencia de determinados virus respiratorios, 2) el papel que algunas inmunodeficiencias pueden tener en el desarrollo de hiperrespuesta bronquial e infecciones bronquiales, 3) la asociación bidireccional entre bronquiectasias y asma y su identificación como fenotipo distinguible, 4) la importancia del fenotipo hipersecretor y de las exacerbaciones infecciosas en el control del asma y en la valoración de la respuesta a los tratamientos biológicos, 5) la utilidad de las estrategias de prevención y tratamiento de las infecciones para controlar el asma y 6) la curiosa asociación entre infección y enfermedad tuberculosas y el desarrollo de atopía y asma.

© 2025 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/>).

Infection and asthma

A B S T R A C T

Asthma is a disease that, due to its increasing prevalence and wide-ranging impact, continues to be studied in order to better understand its underlying mechanisms and thus improve both its management and the quality of life of those who suffer from it.

In the context of developing a document of recommendations based on expert opinion following the RAND/UCLA methodology through a Delphi survey on infection and asthma, this non-systematic review of the literature delves into the complex interactions between microorganisms and asthma, providing a comprehensive view, in question and answer mode, on six major aspects relating infection and asthma: 1) the possible infectious origin of asthma, with reference to the respiratory microbiota and the influence

Keywords:

Asthma
Infection
Immunodeficiency
Bronchiectasis
Antimicrobials
Tuberculosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcarretero@separ.es (J.Á. Carretero-Gracia).

of certain respiratory viruses, 2) the role that certain immunodeficiencies may play in the development of bronchial hyperresponsiveness and bronchial infections, 3) the bidirectional association between bronchiectasis and asthma and its identification as a distinguishable phenotype, 4) the importance of the hypersecretory phenotype and infectious exacerbations in the control of asthma and in the assessment of the response to biological treatments, 5) the usefulness of infection prevention and treatment strategies to control asthma, and 6) the curious association between tuberculous infection and disease and the development of atopy and asthma.

© 2025 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

El asma es una enfermedad que, debido a su creciente prevalencia y a sus amplias repercusiones, sigue siendo objeto de estudio con el fin de poder comprender mejor sus mecanismos subyacentes y así mejorar, tanto su manejo, como la calidad de vida (QoL) de las personas que la padecen¹.

Metodología

Para profundizar en la compleja interacción entre microorganismos y asma se realizó una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura para intentar dar respuesta a 32 preguntas sobre ocho cuestiones relacionadas con el binomio infección-asma (tabla suplementaria 1). En relación con estas preguntas y siguiendo la metodología RAND/UCLA, se planteó una encuesta Delphi con la que un total de 30 expertos especialistas en neumología, alergología y farmacia hospitalaria mostraron su grado de acuerdo en el marco de una jornada sobre infección y asma en Zaragoza, organizada por la Unidad Multidisciplinar de Asma del Hospital Royo Villanova. Los resultados de la mencionada encuesta Delphi se detallan en la tabla suplementaria 2.

Las consultas bibliográficas que constituyeron la base de este proceso y, finalmente, de lo descrito aquí, se limitaron a la base de datos de PubMed/Medline y se seleccionaron, de forma no sistemática, artículos, estudios y ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones narrativas y revisiones sistemáticas, todos ellos publicados, en inglés o en castellano, en los últimos 10 años antes de la publicación de la presente revisión, aunque también se realizaron algunas excepciones basadas en la opinión de los expertos, en cuyo caso se seleccionaron algunos trabajos más antiguos.

El presente documento pretende aportar una visión integral del problema en forma de preguntas y respuestas sobre el origen infeccioso del asma, la relación entre inmunodeficiencias y asma, aquella entre esta condición y las bronquiectasias (BQ), las exacerbaciones en asma y las infecciones, el uso de antimicrobianos en la prevención y tratamiento del asma y la posible relación entre tuberculosis y asma (fig. 1),

Origen infeccioso del asma

¿Tiene el asma un origen infeccioso?

Aunque el asma no se considera una enfermedad infecciosa en sí misma, diversas teorías y evidencias sugieren que las infecciones pueden desempeñar un papel en su desarrollo. Por ejemplo, las alteraciones de los patrones naturales de sucesión microbiana durante la colonización intestinal son una característica constante de las enfermedades inmunomediadas, incluidas la atopia y el asma². Son varios los factores que influyen en esas primeras bacterias de nuestro intestino: la inmunidad materna, el uso de antibióticos (ATB), la dieta de la madre, la lactancia, la vía de parto y la alimentación en la infancia van a repercutir en la maduración del sistema inmunológico^{3,4}. Así pues, el microbioma del entorno va a ser muy

importante para la colonización pulmonar, sobre todo desde el nacimiento hasta los primeros meses de vida⁵. Además, el contacto con endotoxinas bacterianas desde la infancia parece tener un papel protector sobre la incidencia de asma⁶, mientras que la colonización de la vía aérea superior por *Moraxella* y *Neumococo*, aumenta la prevalencia de asma⁷.

¿Son las alarminas del epitelio bronquial el nexo entre bronquiolitis por virus respiratorio sincitial y desarrollo de asma?

Las alarminas están implicadas en la maduración del sistema inmune desde el nacimiento⁸. La infección temprana del virus respiratorio sincitial (VRS) estimula la liberación de alarminas en el epitelio bronquial y podría contribuir a una respuesta inmunológica anómala en algunos individuos, lo que podría aumentar su susceptibilidad al desarrollo de asma en el futuro⁹.

¿El asma de inicio tras proceso infeccioso presenta un fenotipo distinguishable?

En algunos individuos, el asma de origen infeccioso puede estar asociado con un fenotipo atópico, tener un mayor riesgo de exacerbaciones desencadenadas por infecciones respiratorias o tener una respuesta diferente a los corticosteroides¹⁰. Son factores importantes la edad de inicio del asma y cuándo se produce dicha infección¹¹.

Inmunodeficiencias y asma

¿Las inmunodeficiencias pueden producir asma?

Algunas inmunodeficiencias humores, como la inmunodeficiencia común variable (CVID) o deficiencia de inmunoglobulina A (IgA), se han asociado con enfermedades alérgicas, entre ellas asma o rinitis. La prevalencia de asma en la CVID oscila, en diferentes estudios, entre el 2.8% y el 18%, planteándose la posibilidad de si la CVID es un simulador de asma^{12,13}, aunque no hay muchos estudios en los que se hayan realizado pruebas diagnósticas de forma sistemática^{14–18}. Sin embargo, la atopia tiene un papel controvertido, ya que los estudios muestran niveles de inmunoglobulina E (IgE) bajos en estos pacientes¹⁵ y quizás la relación CVID-patología alérgica podría justificarse por una respuesta inadecuada a alérgenos.

¿Es la infección bronquial secundaria a inmunodeficiencias la que puede inducir asma?

El asma se ha considerado un estado de inmunodeficiencia porque se han identificado alteraciones de la barrera epitelial que alterarían la respuesta a las infecciones¹⁹. En un estudio de pacientes con CVID parece que el diagnóstico del asma es independiente del desarrollo de infecciones, y según los autores la inmunodeficiencia podría favorecer reacciones a alérgenos a nivel de la mucosa, así como inflamación e hiperreactividad¹³.

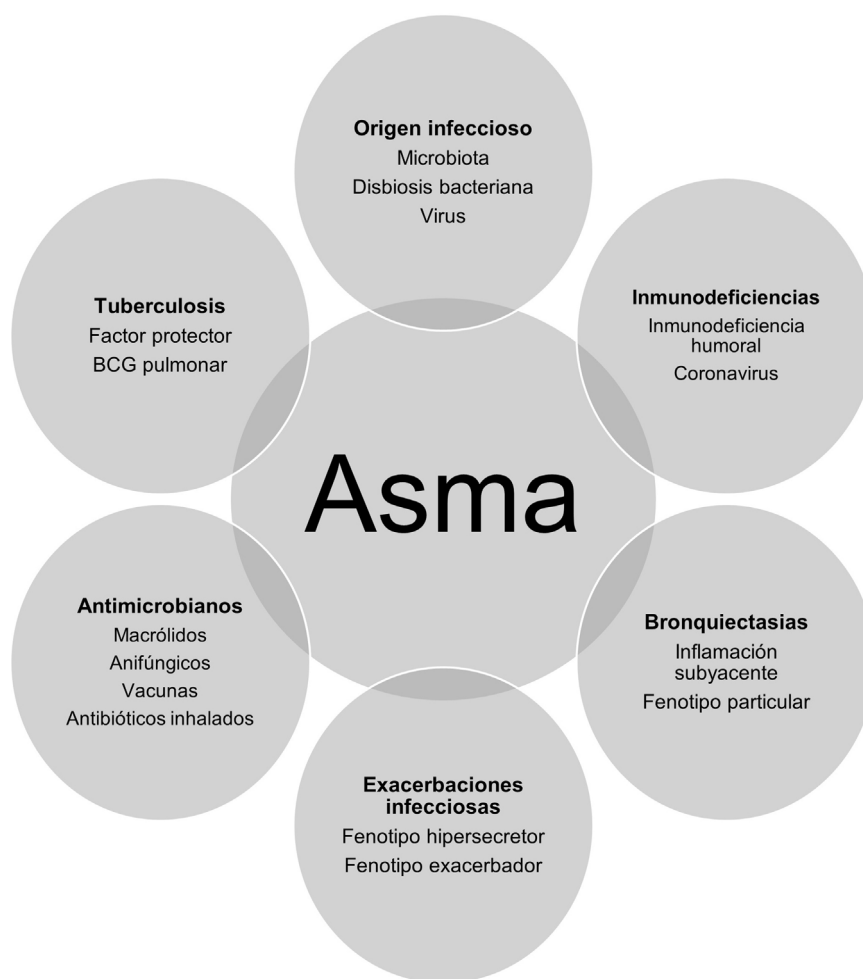


Figura 1. Interacciones en el binomio infección y asma.
BCG: bacilo de Calmette-Guérin.

¿Podemos considerar que la hiperrespuesta bronquial inducida por determinadas inmunodeficiencias es un fenotipo de asma?

Distintos estudios muestran que el asma en pacientes con inmunodeficiencia se caracteriza por marcadores T2 bajos, no atópicos y no eosinofílicos, tanto en niños como en adultos^{14,15,20,21}.

En un estudio realizado en EE. UU. se identificaron grupos de pacientes con marcadores inmunofenotípicos específicos, y uno de los grupos identificados es el de pacientes con asma o alguna enfermedad alérgica, lo que apoyaría que son pacientes con un endotipo característico²².

En un estudio prospectivo en asmáticos graves con deficiencia de inmunoglobulinas (Ig), se inició tratamiento con azitromicina (AZT) en 39 pacientes con marcadores T2 bajos, al que respondieron 14 pacientes, iniciando en los 25 no respondedores tratamiento con Ig subcutáneas, con buena respuesta en ambos grupos respecto a mejoría de control del asma y reducción de exacerbaciones²³. Un estudio retrospectivo coreano, que analizó la respuesta al tratamiento con Ig también en pacientes con asma y deficiencia de Ig, mostró una disminución del riesgo de exacerbaciones asmáticas²⁴.

Asma y bronquiectasias

¿La presencia de BQ puede favorecer el desarrollo de asma?

La prevalencia de BQ en el asma oscila entre el 0,8% y el 77%²⁵⁻²⁸, siendo la media del 35,2%, según un metaanálisis reciente²⁹.

Las BQ son la consecuencia de un complejo proceso de inflamación, infección, lesión del sistema mucociliar y reparación de la vía aérea, denominado círculo vicioso de Cole³⁰. En la actualidad se observa un claro aumento de la incidencia de las BQ, quizás por la creciente longevidad de la población, la mayor cronicidad de las patologías que las generan, la mayor sensibilización de los profesionales ante esta entidad y, sobre todo, al mayor uso de la tomografía computarizada de alta resolución para confirmar su diagnóstico³¹. Para el diagnóstico de las BQ clínicamente significativas se ha consensuado que se necesitan tanto criterios clínicos como radiológicos³².

No existe ningún estudio publicado que haya demostrado una relación de causalidad entre el asma y las BQ. En la literatura se habla de enfermedades relacionadas³³.

¿El desarrollo de BQ en asma se debe a procesos infecciosos bronquiales de repetición?

La infección bronquial crónica, con mayor frecuencia por *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*, estimula y mantiene la inflamación pulmonar y se asocia con una mayor frecuencia de agudizaciones, peor QoL y mayor mortalidad^{34,35}.

El aclaramiento mucociliar se altera en las BQ debido a la deshidratación de las vías respiratorias y el exceso de volumen y viscosidad del moco, lo que puede producir estasis de moco, obstrucción del flujo aéreo y daño pulmonar progresivo. La falta de resolución del binomio infección-inflamación produce una

situación de cronicidad con destrucción-reparación de la pared bronquial y posteriores lesiones irreversibles³⁶.

Sin embargo, mientras que la presencia de inflamación (y sus consecuencias) parece que es indispensable para la génesis de las BQ, no lo es la infección bronquial. Así, en las primeras fases de la fibrosis quística (FQ) o en pacientes con artritis reumatoide, en los que no se ha conseguido demostrar una infección bronquial, ya pueden observarse BQ³⁷.

El asma y las BQ pueden presentar patrones inflamatorios distintos (eosinofílicos y neutrofílicos) y características diferentes dependiendo de la inflamación subyacente²⁶. Además, la rinosinusitis crónica, los déficits inmunitarios y el reflujo gastroesofágico podrían ser también factores que condicionaran la presencia de asma y BQ³⁸.

Los datos del registro español de BQ indican que la primera causa son las infecciones (ya sean o no tuberculosas), mientras que las relacionadas con el asma representan solo un 5%, si bien en registros posteriores este porcentaje está aumentando³⁹.

¿Cómo es la inflamación en las BQ en los estudios publicados?

La mayoría de los estudios revisados no encuentran diferencias en la eosinofilia entre los pacientes con asma y los que tienen asma y BQ. Aquellos estudios que sí encuentran diferencias tienen cifras muy elevadas de poliposis nasal (PN), por lo que la PN podría representar un sesgo en estos estudios hacia la eosinofilia⁴⁰.

La presencia de inflamación (ya sea eosinofílica o neutrofílica) parece ser fundamental en la génesis de las BQ en pacientes con asma, observándose ya en niños de ocho años con asma grave (AG), mientras que no se observan en los controles o con un patrón paucigranulocítico⁴¹. En esta línea, la neutrofilia en esputo se correlaciona con la gravedad de las BQ en los pacientes con asma⁴². Varios estudios muestran que los niveles de fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) son más elevados en pacientes con asma que en pacientes con asma y BQ y en estos mayor que en los que solo tienen BQ. Además, se ha demostrado que valores más bajos de FENO pueden predecir la presencia de BQ en pacientes con asma^{40,43}. Además, no existen diferencias significativas en el porcentaje de BQ entre el fenotipo de inicio temprano y el tardío, aunque existe un predominio numérico a favor del fenotipo de inicio tardío^{44,45}. Otros trabajos muestran que la inflamación de pacientes con asma refractaria y BQ o bronquiolitis es muy heterogénea, con predominio de no T2 y relacionada con más infecciones, mayor uso de ATB y presencia de microorganismos patógenos⁴⁶.

Exacerbaciones en asma e infección

¿Tiene el fenotipo hipersecretor un origen infeccioso?

Las infecciones respiratorias recurrentes graves en la infancia pueden predisponer al desarrollo de asma⁴⁷. El VRS y otros virus pueden provocar sensibilización alérgica, hiperreactividad, aumento de IL-13, hipereosinofilia e hipersecreción mucosa bronquial⁴⁸.

En el asma, la hipersecreción de moco en las vías respiratorias tiene características fisiopatológicas comunes con otras enfermedades, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la FQ⁴⁹. Sin embargo, hay otras características que parecen estar específicamente asociadas con el asma como la eosinofilia, una mayor exudación plasmática o los tapones mucosos que se adhieren fácilmente al epitelio y son difíciles de expectorar⁴⁹, la infección previa por *Chlamydophila pneumoniae*⁵⁰, una alta proporción de eosinófilos en el lavado broncoalveolar⁵¹ o periférica⁵², expresión predominante de mucina MUC5AC y un aumento de expresión del gen MUC2⁵³.

La participación fundamental de la IL-9 y la IL-13 en la inducción de hiperplasia de células caliciformes está, también, bien documentada^{54–56}. Otras células inflamatorias como mastocitos y neutrófilos se infiltran en las glándulas submucosas de las vías respiratorias de pacientes asmáticos⁵⁷ y la degranulación de los mastocitos se asocia con aumento del moco⁵⁸.

¿Existe un fenotipo exacerbador distinguible?

Los factores de riesgo de exacerbaciones pueden variar según el fenotipo del asma y la edad del paciente. En niños, la sensibilización alérgica es un importante factor de riesgo, como la inflamación eosinofílica tipo 2, la inflamación neutrofílica, el grado de obstrucción bronquial, factores genéticos como los genes P2RX7, IL-33 e IL1RL1, y varias comorbilidades⁵⁹.

Algunos estudios de cohortes⁶⁰ han identificado que los pacientes propensos a exacerbaciones se caracterizan por ser mayores en edad, un IMC más alto y presentar más síntomas a pesar de usar más medicación; además, identificaron variables clave asociadas con las exacerbaciones frecuentes, como son la sinusitis, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la reversibilidad de las vías respiratorias, la IgE y eosinófilos en sangre. El uso del término «fenotipo exacerbador» por Denlinger y cols.⁶⁰, puede necesitar algo de perspectiva, dado que los autores demostraron asociaciones de varios factores clínicos y comorbilidades con una característica única, la frecuencia de exacerbaciones. En otros análisis, sin embargo, no identificaron ningún «fenotipo exacerbador»⁶¹, sino más bien grupos en los que las exacerbaciones eran más frecuente⁶².

¿Son las exacerbaciones infecciosas el principal factor que influye en el control del asma?

Existen múltiples causas para un mal control del asma, la principal es la baja adhesión al tratamiento^{63–68}.

El 80% de los pacientes que acuden a urgencias por una exacerbación asmática, frecuentemente se deben a infecciones de las vías respiratorias superiores o a un mal control de la enfermedad⁶⁹. Si bien es cierto que las exacerbaciones del asma suelen ser provocadas por virus^{70,71} y, en menor medida, por bacterias, las infecciones no son el principal factor que influye en un mal control del asma.

Antimicrobianos en la prevención y tratamiento del asma

¿Cuándo debemos utilizar antimicrobianos en la exacerbación asmática?

Se estima que las infecciones virales pueden desencadenar hasta el 85% de exacerbaciones agudas de asma en niños y 60% en adultos^{69,72,73}, en cambio, las infecciones bacterianas solo de una minoría^{71,74,75} y, por lo tanto, sería esperable poco o nulo efecto de los ATB. Sin embargo, la mayoría de los estudios constatan alta prescripción de ATB en las agudizaciones de asma (4,0–4,6%)^{71,76}. En una revisión de la Biblioteca Cochrane⁷⁷ se concluye de manera limitada que existe escasa evidencia sobre el beneficio de los ATB en pacientes con exacerbaciones de asma.

Aparte, se ha reportado, en el estudio AMAZES, que el uso de 500 mg de azitromicina, tres veces a la semana durante 48 semanas, redujo las exacerbaciones y promovió la calidad de vida de los pacientes, a la vez que se observó una reducción de las infecciones de causa respiratoria y del uso de ciclos de ATB⁷⁸. También se describió, en el estudio AZISAST, que el uso de azitromicina a dosis bajas (250 mg/día durante cinco días, seguidos de 250 mg tres veces a la semana) se asoció con una disminución de la indicación de ATB en el subgrupo no eosinofílico durante 26 semanas, pero no en el grupo total⁷⁹.

Aunque es difícil diferenciar entre una exacerbación asmática no infecciosa y una secundaria a infección del tracto respiratorio inferior⁸⁰, las guías aconsejan la administración solo cuando los datos clínicos o las pruebas microbiológicas sugieran infección bacteriana⁸¹⁻⁸⁴. No obstante, aún hacen falta más estudios para identificar mejor a los pacientes que se benefician de su indicación⁷⁷.

La FeNO alta podría indicar un subgrupo de AG con menos probabilidad de beneficiarse de tratamiento antimicrobiano⁸⁵. Alternativamente, la medición de los niveles séricos de biomarcadores como la procalcitonina ha mostrado una correlación inversa con la prescripción de ATB en pacientes con AG, demostrándose que la prescripción de ATB en estos pacientes se reduce cuando se basa en dicha medición, al poderse diferenciar entre infecciones bacterianas y víricas, comparado con cuando se hace empíricamente por el médico⁸⁶.

¿Se deben tratar las colonizaciones bronquiales por hongos en asma?

Aspergillus spp. presenta un amplio espectro de interacciones en la vía aérea humana, incluyendo desde colonización, invasión de la mucosa, y respuesta alérgica⁸⁷. En el caso del AGNC, hasta un 50% de pacientes están sensibilizados a hongos filamentosos como *Aspergillus fumigatus*⁸⁸. En algunas series, más del 80% de los sujetos muestran, al menos, un cultivo positivo para *A. fumigatus*⁸⁹⁻⁹⁴.

La presencia de colonización fúngica puede ocurrir en ausencia de sensibilización y puede observarse tanto en asma, como en pacientes con EPOC o BQ⁹⁵. El aislamiento en la vía aérea de *Aspergillus* se ha asociado a efectos pulmonares adversos^{90,92,93,96,97}. Y aunque el impacto del aislamiento de hongos en la función pulmonar es negativo, el tratamiento con antifúngicos tiene poca evidencia^{98,99}.

No obstante, existe una amplia variedad en la definición de colonización por *Aspergillus* en las enfermedades respiratorias crónicas, que va desde ≥ 1 cultivo positivo en muestras respiratorias/año hasta ≥ 3 cultivos positivos en seis meses separados, como mínimo, por un mes^{100,101}, lo cual pone de manifiesto la necesidad de estandarización para poder identificar las características de los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento antifúngico y establecer comparaciones entre estudios. Independientemente del número de cultivos positivos, la colonización se refiere al aislamiento del hongo en muestras respiratorias en ausencia de otras entidades asociadas (asma por sensibilización a *Aspergillus*, aspergilosis broncopulmonar alérgica [ABPA] y enfermedad pulmonar invasiva o semiinvasiva)¹⁰⁰. Aparte del número de cultivos positivos necesarios para definir esta colonización, se requiere la ausencia de IgE/ABPA y de datos sugestivos de enfermedad pulmonar^{100,101}.

Los pacientes con asma y sensibilización a *Aspergillus* se tratan del mismo modo que aquellos con otro tipo de asma alérgica, con base en los escalones terapéuticos en función de la gravedad y las medidas de evitación de exposición al hongo⁸³; pero el mecanismo se basa en la hipersensibilidad mediada por IgE y no requiere tratamiento antifúngico específico. En la ABPA, aparte del mecanismo de hipersensibilidad tipo I (mediado por IgE), interviene el de tipo III (mediado por inmunocomplejos), por lo que el tratamiento conlleva matices.

Un estudio en pacientes con AG con sensibilización a *Aspergillus* y cultivo positivo para hongos, aleatorizados a tratamiento con itraconazol o placebo, observó una mejoría significativa en la QoL y pico flujo espiratorio, pero algunos pacientes precisaron suspender el antifúngico por efectos adversos y la mitad presentaron evidencia de supresión de cortisol como resultado de interacción farmacológica¹⁰². En el momento actual, el tratamiento con antifúngicos en esta patología no tiene suficiente evidencia en relación

con pacientes con un cultivo positivo, pero con sensibilización demostrada a *Aspergillus*.

El tratamiento con azoles en la ABPA se asoció con mejoría en el control del asma, aumento del pico flujo espiratorio, reducción de los niveles de IgE sérica y del recuento de eosinófilos⁹⁴.

Algunos autores han propuesto un algoritmo para el manejo de pacientes asmáticos con bronquitis fúngica definida por síntomas y al menos dos cultivos de esputo o PCR positiva para hongos⁹⁴.

¿Qué consecuencias tiene el tratamiento con ATB inhalados en el asma?

Las principales guías, aconsejan su utilización en la primoinfección por *P. aeruginosa* con el objetivo de erradicarla, así como en la infección bronquial crónica por microorganismos potencialmente patógenos, especialmente *P. aeruginosa*, para disminuir las exacerbaciones y mejorar la QoL^{34,35,37,81}.

La mayoría de los estudios sobre la eficacia de ATB inhalados no especifican si incluyen pacientes con asma y los escasos estudios con ATB inhalados que detallan BQ asociadas a asma o ABPA representan una proporción muy baja¹⁰³⁻¹⁰⁵.

El principal motivo de retirada de los ATB inhalados suele ser la intolerancia por tos o disnea. Terpstra y cols.¹⁰⁶, en un estudio en 57 pacientes (28 tratados con tobramicina inhalada y 29 con placebo) analizaron los efectos secundarios y la tolerancia, en cinco casos se retiró tobramicina por obstrucción bronquial, disnea o tos frente a un caso en el grupo placebo. Aunque no hay datos específicos en pacientes con asma, es previsible una peor tolerancia y la necesidad de indicación de supervisión especial dada la hiperreactividad bronquial que caracteriza a la enfermedad¹⁰⁶.

Tuberculosis y asma

La infección por Mycobacterium tuberculosis, ¿previene o favorece el desarrollo de asma?

Se ha encontrado de manera significativa una correlación inversa entre infección por *M. tuberculosis* y prevalencia de asma. Cabe resaltar que los individuos que mostraban una respuesta cuantitativa mayor a la prueba de tuberculina fueron aquellos que presentaron una menor prevalencia de asma, apoyando la hipótesis de que una mayor respuesta celular estaría induciendo un efecto protector frente al asma¹⁰⁷.

En un modelo de asma en ratón, se sensibilizaba a los animales con ovalbúmina (OVA) como alérgeno modelo, y posteriormente se hacía una provocación pulmonar con OVA a través de la vía intranasal para así inducir la respuesta alérgica en las vías respiratorias. Pues bien, la infección pulmonar con el patógeno *M. tuberculosis* en los ratones sensibilizados tenía un claro efecto protector frente a los síntomas inducidos por la provocación. La infección causaba una reducción drástica de los eosinófilos en las vías respiratorias, los cuales se inducían de manera clara en presencia del alérgeno cuando los ratones no estaban infectados. Además, un análisis de las citoquinas inducidas en las vías respiratorias durante el proceso de inducción de asma indicó claramente un aumento de IL-5, IL-13 e IL-4, citoquinas típicas de la respuesta de tipo 2, las cuales se redujeron de manera significativa en los ratones infectados con TBC¹⁰⁸.

La enfermedad por M. tuberculosis, ¿previene o favorece el desarrollo de asma?

En 85 centros sanitarios de EE. UU., Europa, Canadá, Nueva Zelanda y Australia, se encontró una correlación inversa, de manera que los centros donde más TBC se notificaba eran aquellos donde se encontraban menos pacientes con asma¹⁰⁹.

En un caso clínico de 21 años que tenía un historial de asma no controlada a pesar de tomar altas dosis de medicamentos, en un momento dado, el paciente comienza con unos síntomas inespecíficos de pérdida de peso, malestar general, fiebre y tos. Al mismo tiempo, desaparecieron las complicaciones asmáticas, disminuyendo su tratamiento de mantenimiento. El paciente fue diagnosticado de tuberculosis (TBC), comenzó el tratamiento correspondiente y mejoró de los síntomas de TBC, al mismo tiempo, revirtió la mejoría del asma, aumentando las exacerbaciones, precisando restituir el tratamiento antiasmático a niveles anteriores a que desarrollara TBC¹¹⁰.

¿La vacunación frente a M. tuberculosis previene el desarrollo de asma?

Los datos disponibles sobre la posible relación entre asma y la vacunación con bacilo de Calmette y Guérin (BCG), administrada en clínica por vía intradermal, son numerosos¹¹¹. Bajo la hipótesis de que la respuesta de tipo 1 inducida por BCG podría contrarrestar la de tipo 2 asociada al asma, se han realizado numerosos estudios retrospectivos en poblaciones vacunadas por BCG y ensayos clínicos aleatorizados doble ciego. La variabilidad de resultados fue muy alta, probablemente por su heterogeneidad. Metaanálisis realizados de estos estudios indican que la posible protección de BCG intradermal frente al asma es controvertida, sin que exista consenso al respecto^{112,113}.

Por otro lado, datos obtenidos en modelos preclínicos de asma indican que un cambio de intradermal a pulmonar en la ruta de vacunación de BCG tendría un efecto protector frente al asma. Así, la administración intrapulmonar de BCG (por vía intranasal) en ratones, y también de la nueva vacuna viva frente a la TBC MTB-VAC, producen una reducción muy drástica de la hiperactivación de las vías respiratorias inducida por la presencia de alérgenos en modelos de ratón. En concreto, la presencia de BCG o MTBVAC en los pulmones produjo un descenso de la eosinofilia en vías respiratorias y pulmón, así como una disminución de la remodelación del epitelio bronquial. Además, esta protección se observó tanto en ratones únicamente sensibilizados al OVA como en un modelo de asma establecido, en la que las vacunas se administraron ya en un escenario en el que el nivel de eosinófilos en los pulmones era elevado por la presencia previa del extracto de ácaro de polvo¹⁰⁷.

Conclusiones

Las infecciones y la exposición a la microbiota en los primeros meses de vida juegan un papel crucial en el origen multifactorial del asma. Infecciones por rinovirus y VRS en la infancia se asocian al asma de inicio temprano en individuos con susceptibilidad genética. Aunque la inmunodeficiencia humoral hace que las infecciones bronquiales sean más frecuentes, el diagnóstico del asma parece ser independiente y aún no se puede describir un fenotipo diferente. La evidencia disponible sí sugiere que el asma puede favorecer el desarrollo de las BQ, con patrones inflamatorios diferentes que definen un fenotipo de asma independiente en pacientes con ambas condiciones. La hipersecreción bronquial se puede deber a las infecciones. Se identifica un fenotipo propenso a las exacerbaciones, normalmente provocadas por virus, aunque no representan el principal factor que influye en un mal control del asma. El aislamiento de *Aspergillus* en esputo de pacientes con asma es frecuente, pero se sabe poco sobre el impacto de los antifúngicos. Distintas vacunas deberían administrarse a pacientes con asma grave y los antibióticos inhalados en asma e infección bronquial por *Pseudomonas* deben emplearse teniendo en cuenta que es previsible una peor tolerancia y la necesidad de indicación individualizada y supervisión especial, dada la hiperreactividad bronquial que caracteriza

la enfermedad. Finalmente, la tuberculosis podría tener un papel protector frente al asma alérgica.

Aunque avalado por la opinión de expertos y por el seguimiento de la metodología RAND/UCLA sobre la que sustenta, este trabajo involucra las limitaciones propias de las revisiones no sistemáticas de la literatura (sesgos derivados de la selección, posible falta de reproducibilidad y compromiso en la validez de las conclusiones obtenidas). No obstante, también ofrece una visión amplia y práctica sobre aspectos clínicamente relevantes que enlazan los campos de la infección, la inmunología y el manejo del asma, y abre la puerta a investigaciones futuras que permitan una mejora en el manejo de estos pacientes.

Financiación

Este documento ha sido promovido y financiado por la Sociedad Aragonesa de Aparato Respiratorio (SADAR), aunque no ha participado de manera alguna en el diseño, análisis de datos o redacción del manuscrito.

Contribuciones de los autores

JACG ha diseñado y liderado el proyecto. Todos los autores han contribuido de acuerdo con criterios establecidos por el «International Committee of Medical Journal Editors» (ICMJE).

Participación de la inteligencia artificial

Durante la elaboración de este manuscrito, los autores han usado ChatGPT (OpenAI) para mejorar la legibilidad y el lenguaje. Tras usar esta herramienta, los autores han revisado y editado el contenido cuando esto ha sido necesario, y asumen todas las responsabilidades sobre el contenido del manuscrito.

Conflictos de interés

JLGR ha recibido honorarios en los últimos tres años por charlas en reuniones patrocinadas por GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Grifols, Zambon, Gebro Pharma, Chiesi, Teva, Sanofi y Viso; ha recibido gastos de viaje y asistencia a conferencias de Sanofi, Teva, Novartis, AstraZeneca, GlaxoSmithKline y Gebro Pharma.

RGG ha recibido honorarios en los últimos tres años por charlas en reuniones patrocinadas por Novartis, Boehringer y Gebro Pharma; ha recibido gastos de viaje y asistencia a conferencias de Sanofi, Chiesi y Gebro Pharma.

APG ha recibido honorarios en los últimos tres años por charlas en reuniones patrocinadas por AstraZeneca, Gebro, Sanofi, Zambon, GlaxoSmithKline, Bial, Menarini y Chiesi; ha recibido gastos de viaje y asistencia a conferencias de AstraZeneca y Sanofi.

ACL ha recibido honorarios en los últimos tres años por charlas en reuniones patrocinadas por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, MSD, y Sanofi-Regeneron; ha recibido gastos de viaje y asistencia a conferencias de Gebro, GlaxoSmithKline, AstraZeneca y Sanofi-Regeneron, y ha recibido fondos/subvenciones para proyectos de investigación de varias agencias estatales, fundaciones sin fines de lucro y AstraZeneca, MSD y GlaxoSmithKline.

MBA ha recibido honorarios en los últimos tres años por charlas en reuniones patrocinadas por AstraZeneca, Sanofi, GlaxoSmithKline, Gebro, Chiesi y TEVA; ha recibido gastos de viaje y asistencia a conferencias de GlaxoSmithKline, Sanofi y AstraZeneca.

JIA ha recibido financiación de entidades públicas para el desarrollo de la investigación.

JACG ha recibido honorarios en los últimos tres años por charlas en reuniones patrocinadas por GlaxoSmithKline, Gebro, AstraZe-

neca, Sanofi, Chiesi, FAES y la Sociedad Aragonesa de Aparato Respiratorio (SADAR); ha recibido gastos de viaje y asistencia a conferencias de GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Sanofi, Chiesi, Boehringer Ingelheim y Menarini.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer el soporte en el desarrollo del proyecto y en la redacción médica proporcionados bajo la dirección de los autores por Antoni Torres-Collado, PhD; Maria Giovanna Ferrairo, PhD; Ulises López González, MD; Julia Lamborizo, MD; y Javier Arranz-Nicolás, PhD; de Medical Statistics Consulting (MSC), Valencia, España, de acuerdo con las directrices de Buenas Prácticas de Publicación (GPP 2022).

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.opresp.2025.100509](https://doi.org/10.1016/j.opresp.2025.100509).

Referencias

- Zhang S, Gao Z, Wu L, Zhong Y, Gao H, Tao FB, et al. Global patterns of asthma burden related to environmental risk factors during 1990-2019: an age-period-cohort analysis for global burden of disease study 2019. *Environ Health*. 2024;23:20.
- Pettersen VK, Arrieta MC. Host-microbiome intestinal interactions during early life: considerations for atopy and asthma development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20:138-48.
- Kalbermatter C, Fernandez Trigo N, Christensen S, Ganai-Vonarburg SC. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Front Immunol*. 2021;12:683022.
- DeVries A, McCauley K, Fadrosch D, Fujimura KE, Stern DA, Lynch SV, et al. Maternal prenatal immunity, neonatal trained immunity, and early airway microbiota shape childhood asthma development. *Allergy*. 2022;77:3617-28.
- Kelly MS, Bunyavanich S, Phipatanakul W, Lai PS. The Environmental Microbiome, Allergic Disease, and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:2206-17.e1.
- Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med*. 2016;375:411-21.
- Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bønnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med*. 2007;357:1487-95.
- Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest*. 2019;129:1441-51.
- Rossi GA, Ballarín S, Salvati P, Sacco O, Colin AA. Alarmins and innate lymphoid cells 2 activation: A common pathogenetic link connecting respiratory syncytial virus bronchiolitis and later wheezing/asthma? *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33:e13803.
- Michi AN, Love ME, Proud D. Rhinovirus-Induced Modulation of Epithelial Phenotype: Role in Asthma. *Viruses*. 2020;12:1328.
- Feldman AS, He Y, Moore ML, Hershenson MB, Hartert TV. Toward primary prevention of asthma. Reviewing the evidence for early-life respiratory viral infections as modifiable risk factors to prevent childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:34-44.
- Kotsiou OS, Gourgoulanis KI, Daniil Z. Common variable immunodeficiency and asthma: Coexistence or coincidence? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:635.
- Moazzami B, Mohayjei Nasrabadi MA, Abolhassani H, Olbrich P, Azizi G, Shirzadi R, et al. Comprehensive assessment of respiratory complications in patients with common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:505-11.e3.
- Agondi RC, Barros MT, Rizzo LV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy*. 2010;65:510-5.
- Rubin L, Shamriz O, Tokar O, Kadish E, Ribak Y, Talmon A, et al. Allergic-like disorders and asthma in patients with common variable immunodeficiency: a multi-center experience. *J Asthma*. 2022;59:476-83.
- Urm SH, Yun HD, Fenta YA, Yoo KH, Abraham RS, Hagan J, et al. Asthma and risk of selective IgA deficiency or common variable immunodeficiency: a population-based case-control study. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:813-21.
- Fernandez F, Campillay R, Palma V, Norambuena X, Quezada A, Inostroza J. [Specific antibody deficiency: Primary immunodeficiency associated to respiratory allergy]. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88:252-7.
- de Wit J, Dalm VA, Totte JE, Kamphuis LS, Vermont CL, van Osnabrugge FY, et al. Atopic Manifestations Are Underestimated Clinical Features in Various Primary Immunodeficiency Disease Phenotypes. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2023;33:200-8.
- Christou EAA, Giardino G, Stefanaki E, Ladomenou F. Asthma: An Undermined State of Immunodeficiency. *Int Rev Immunol*. 2019;38:70-8.
- Dupin C, Marchand-Adam S, Favelle O, Costes R, Gatault P, Diot P, et al. Asthma and Hypogammaglobulinemia: an Asthma Phenotype with Low Type 2 Inflammation. *J Clin Immunol*. 2016;36:810-7.
- Milota T, Bloomfield M, Parackova Z, Sediva A, Bartunkova J, Horvath R. Bronchial Asthma and Bronchial Hyperresponsiveness and Their Characteristics in Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178:192-200.
- Farmer JR, Ong MS, Barmettler S, Yonker LM, Fuleihan R, Sullivan KE, et al. Common Variable Immunodeficiency Non-Infectious Disease Endotypes Redefined Using Unbiased Network Clustering in Large Electronic Datasets. *Front Immunol*. 2018;8:1740.
- Tiotiu A, Salvator H, Jaussaud R, Jankowski R, Couderc LJ, Catherinot E, et al. Efficacy of immunoglobulin replacement therapy and azithromycin in severe asthma with antibody deficiency. *Allergol Int*. 2020;69:215-22.
- Kim JH, Ye YM, Ban GY, Shin YS, Lee HY, Nam YH, et al. Effects of Immunoglobulin Replacement on Asthma Exacerbation in Adult Asthmatics with IgG Subclass Deficiency. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9:526-33.
- Xu JF, Gao YH, Guan WJ. Advances in Bronchiectasis Registries: The New Chinese Registry. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:739-41.
- Crimi C, Ferri S, Campisi R, Crimi N. The Link between Asthma and Bronchiectasis: State of the Art. *Respiration*. 2020;99:463-76.
- García-Clemente M, Enriquez-Rodríguez AI, Iscar-Urrutia M, Escobar-Mallada B, Arias-Guillen M, Lopez-Gonzalez FJ, et al. Severe asthma and bronchiectasis. *J Asthma*. 2020;57:505-9.
- Ma D, Cruz MJ, Ojanguren I, Romero-Mesones C, Varona-Porres D, Munoz X. Risk factors for the development of bronchiectasis in patients with asthma. *Sci Rep*. 2021;11:22820.
- Lan G, Huang C, Liu Y, Feng Y, Ni Y, Shi G. How does comorbid bronchiectasis affect asthmatic patients? A meta-analysis. *J Asthma*. 2021;58:1314-28.
- Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6-15.
- Shircliff P, Weatherall M, Travers J, Beasley R. The multiple dimensions of airways disease: targeting treatment to clinical phenotypes. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:72-8.
- Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, Aksamit TR, Al-Jahdali H, Barker AF, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med*. 2022;10:298-306.
- Martinez Garcia MA, Soriano JB. Asthma, bronchiectasis, and chronic obstructive pulmonary disease: the Bermuda Triangle of the airways. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135:1390-3.
- Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, Alexopoulou E, Bell L, Boyd J, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2021;58.
- Choi H, McShane PJ, Aliberti S, Chalmers JD. Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions. *Eur Respir J*. 2024;63:2400518.
- Snijders D, Fernandez Dominguez B, Calgaro S, Bertozzi I, Escobedo Montaner A, Perilongo G, et al. Mucociliary clearance techniques for treating non-cystic fibrosis bronchiectasis: Is there evidence? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2015;28:150-9.
- Martinez-Garcia MA, Maiz L, Oliveira C, Giron RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018;54:79-87.
- Matsumoto H. Bronchiectasis in severe asthma and asthmatic components in bronchiectasis. *Respir Investig*. 2022;60:187-96.
- Oliveira C, Padilla A, Martinez-Garcia MA, de la Rosa D, Giron 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;53:366-74.
- Padilla-Galo A, Oliveira C, Fernandez de Rota-Garcia L, Marco-Galve I, Plata AJ, Alvarez A, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. *Respir Res*. 2018;19:43.
- Roach DJ, Ruangnana K, Fleck RJ, Rattan MS, Zhang Y, Hossain MM, et al. Structural lung abnormalities on computed tomography correlate with asthma inflammation in bronchoscopic alveolar lavage fluid. *J Asthma*. 2020;57:968-79.
- Tsikrika S, Dimakou K, Papaioannou AI, Hillas G, Thanos L, Kostikas K, et al. The role of non-invasive modalities for assessing inflammation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Cytokine*. 2017;99:281-6.
- 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;8:992-9.
- Turrin M, Rizzo M, Bonato M, Bazzan E, Cosio MG, Semenzato U, et al. Differences Between Early- and Late-Onset Asthma: Role of Comorbidities in Symptom Control. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:3196-203.
- Bendien SA, van Loon-Kooij S, Kramer G, Huijgen W, Altenburg J, Ten Brinke A, et al. Bronchiectasis in Severe Asthma: Does It Make a Difference? *Respiration*. 2020;1-9.
- Nomura N, Matsumoto H, Yokoyama A, Nishimura Y, Asano K, Niimi A, et al. Nationwide survey of refractory asthma with bronchiectasis by inflammatory subtypes. *Respir Res*. 2022;23:365.
- Hashimoto S, Matsumoto K, Gon Y, Ichiwata T, Takahashi N, Kobayashi T. Viral infection in asthma. *Allergol Int*. 2008;57:21-31.

48. Dakhama A, Park JW, Taube C, El Gazzar M, Kodama T, Miyahara N, et al. Alteration of airway neuropeptide expression and development of airway hyperresponsiveness following respiratory syncytial virus infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288:L761–70.
49. Rogers DF. Airway mucus hypersecretion in asthma: an undervalued pathology? *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4:241–50.
50. de Marco R, Marcon A, Jarvis D, Accordini S, Almar E, Bugiani M, et al. Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1249–56.
51. Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M, Mifune T, Mitsunobu F, Soda R, et al. [Clinical features of bronchial asthma with mucus hypersecretion]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1993;31:575–9.
52. Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, García-Aymerich J, Vesin A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J*. 2011;38:310–7.
53. Ordóñez CL, Khashayar R, Wong HH, Ferrando R, Wu R, Hyde DM, et al. Mild and moderate asthma is associated with airway goblet cell hyperplasia and abnormalities in mucin gene expression. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:517–23.
54. Reader JR, Hyde DM, Schelegle ES, Aldrich MC, Stoddard AM, McLane MP, et al. Interleukin-9 induces mucous cell metaplasia independent of inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;28:664–72.
55. Kuperman DA, Huang X, Koth LL, Chang GH, Dolganov GM, Zhu Z, et al. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med*. 2002;8:885–9.
56. Atherton HC, Jones G, Danahay H. IL-13-induced changes in the goblet cell density of human bronchial epithelial cell cultures: MAP kinase and phosphatidylinositol 3-kinase regulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285:L730–9.
57. Carroll NG, Mutavdzic S, James AL. Increased mast cells and neutrophils in submucosal mucous glands and mucus plugging in patients with asthma. *Thorax*. 2002;57:677–82.
58. Rogers DF. Airway hypersecretion in allergic rhinitis and asthma: new pharmacotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3:238–48.
59. Federico MJ, Denlinger LC, Corren J, Szefer SJ, Fuhlbrigge AL. Exacerbation-Prone Asthma: A Biological Phenotype or a Social Construct. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2627–34.
60. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, Ross K, Bhakta NR, Cardet JC, et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:302–13.
61. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315–23.
62. Lefauieux D, De Meulder B, Loza MJ, Pfeffer N, Rowe A, Baribaud F, et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1797–807.
63. Olaguibel JM, Quirce S, Julia B, Fernandez C, Fortuna AM, Molina J, et al. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir Res*. 2012;13:50.
64. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;45:396–407.
65. Gibson NA, Ferguson AE, Aitchison TC, Paton JY. Compliance with inhaled asthma medication in preschool children. *Thorax*. 1995;50:1274–9.
66. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:896–902.
67. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax*. 2003;58:561–6.
68. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med*. 2011;105:1308–15.
69. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ*. 1993;307:982–6.
70. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sanchez C, Perpina Tordera M, Picado Valles C, Martinez Moragon E, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:235–46.
71. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*. 1995;310:1225–9.
72. Korppi M. Management of bacterial infections in children with asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7:869–77.
73. Saraya T, Kurai D, Ishii H, Ito A, Sasaki Y, Niwa S, et al. Epidemiology of virus-induced asthma exacerbations: with special reference to the role of human rhinovirus. *Front Microbiol*. 2014;5:226.
74. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Kebadze T, Keith PK, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:132–8.
75. Johnston SL. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1233–6.
76. Neville RG, Hoskins G, Smith B, Clark RA. How general practitioners manage acute asthma attacks. *Thorax*. 1997;52:153–6.
77. Normansell R, Sayer B, Waterson S, Dennett EJ, Del Forno M, Dunleavy A. Antibiotics for exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD002741.
78. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390:659–68.
79. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68:322–9.
80. Guibas GV, Tsolia M, Christodoulou I, Stripeli F, Sakko Z, Papadopoulos NG. Distinction between rhinovirus-induced acute asthma and asthma-augmented influenza infection. *Clin Exp Allergy*. 2018;48:536–43.
81. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (BTS, NICE, SIGN). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2024.
82. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024.
83. GEMA 5.5. Guía Española para el Manejo del Asma, versión 5.5. Ed. SANED (2025).
84. Longmore M, Wilkinson I, Rajagopalan S. Oxford Handbook of Clinical Medicine. Oxford: Oxford University Press; 2004.
85. Diver S, Haldar K, McDowell PJ, Busby J, Mistry V, Micieli C, et al. Relationship between inflammatory status and microbial composition in severe asthma and during exacerbation. *Allergy*. 2022;77:3362–76.
86. Long W, Li LJ, Huang GZ, Zhang XM, Zhang YC, Tang JG, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up. *Crit Care*. 2014;18:471.
87. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med Mycol*. 2005;43 Suppl 1:S207–38.
88. Denning DW. The ambitious '95–95 by 2025' roadmap for the diagnosis and management of fungal diseases. *Thorax*. 2015;70:613–4.
89. Woolnough KF, Richardson M, Newby C, Craner M, Bourne M, Monteiro W, et al. The relationship between biomarkers of fungal allergy and lung damage in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:48–56.
90. Farrant J, Brice H, Fowler S, Niven R. Fungal sensitisation in severe asthma is associated with the identification of *Aspergillus fumigatus* in sputum. *J Asthma*. 2016;53:732–5.
91. O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, Niven RM, Miles JF, Vyas A, et al. Comparison of skin prick tests with specific serum immunoglobulin E in the diagnosis of fungal sensitization in patients with severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1677–83.
92. Fairs A, Agbetele 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.
93. Pashley CH, Fairs A, Morley JP, Taylor S, Agbetele J, Bafadhel M, et al. Routine processing procedures for isolating filamentous fungi from respiratory sputum samples may underestimate fungal prevalence. *Med Mycol*. 2012;50:433–8.
94. Rapeport WG, Ito K, Denning DW. The role of antifungals in the management of patients with severe asthma. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:46.
95. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Muñoz P, Pozo F, Pelaez T, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:870–7.
96. Agbetele J, Fairs A, Desai D, Hargadon B, Bourne M, Mutalithas K, et al. Isolation of filamentous fungi from sputum in asthma is associated with reduced post-bronchodilator FEV1. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:782–91.
97. Ghebrey MA, Desai D, Singapuri A, Woods J, Rapley L, Cohen S, et al. Sputum Inflammatory Mediators Are Increased in *Aspergillus fumigatus* Culture-Positive Asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9:177–81.
98. Baxter CG, Dunn G, Jones AM, Webb K, Gore R, Richardson MD, et al. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:560–6.e10.
99. Chrdle A, Mustakim S, Bright-Thomas RJ, Baxter CG, Felton T, Denning DW. *Aspergillus* bronchitis without significant immunocompromise. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1272:73–85.
100. Chesshyre E, Warren FC, Shore AC, Davies JC, Armstrong-James D, Warris A. Long-Term Outcomes of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and *Aspergillus* Colonization in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *J Fungi (Basel)*. 2024;10.
101. Singh G, Hanumanthappa MK, Agarwal R, Rudramurthy SM, Prabhakar N, Muthu V, et al. Prevalence of *Aspergillus* colonization and sensitization in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India*. 2025;42:61–4.
102. Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, Atherton GT, Vyas A, et al. Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:11–8.
103. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:657–65.
104. Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, de Gracia J, et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2:738–49.

105. Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, Davis AM, Froehlich J, Gonda I, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2019;7:213–26.
106. Terpstra LC, van der Geest D, Bronsveld I, Heijerman H, Boersma WG. Treatment with inhaled antibiotics in bronchiectasis, side effects, and evaluation of the tolerance test; analysis from the BATTLE randomized controlled trial. *Clin Respir J*. 2023;17:748–53.
107. Tarancon R, Mata E, Uranga S, Gomez AB, Marinova D, Ota I, et al. Therapeutic efficacy of pulmonary live tuberculosis vaccines against established asthma by subverting local immune environment. *EBioMedicine*. 2021;64:103186.
108. Tarancon R, Uranga S, Martin C, Aguilo N. *Mycobacterium tuberculosis* infection prevents asthma and abrogates eosinophilopoiesis in an experimental model. *Allergy*. 2019;74:2512–4.
109. von Mutius E, Pearce N, Beasley R, Cheng S, von Ehrenstein O, Björkstén B, et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax*. 2000;55:449–53.
110. Koh YI, Choi IS. Asthma in pulmonary tuberculosis. *Allergy*. 2001;56:788–9.
111. Kowalewicz-Kulbat M, Loch C. BCG for the prevention and treatment of allergic asthma. *Vaccine*. 2021;39:7341–52.
112. Linehan MF, Nurmatov U, Frank TL, Niven RM, Baxter DN, Sheikh A. Does BCG vaccination protect against childhood asthma? Final results from the Manchester Community Asthma Study retrospective cohort study and updated systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:688–95.e14.
113. Zhao K, Miles P, Jiang X, Zhou Q, Cao C, Lin W, et al. BCG Vaccination in Early Childhood and Risk of Atopic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Respir J*. 2021;2021:5434315.