

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina



Universitat Autònoma de Barcelona

**ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE BRONQUIECTASIAS, QUE
SIGUEN CONTROL EN EL SERVICIO DE
NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL SON LLÁTZER.
PALMA DE MALLORCA**

Trabajo de Investigación

Septiembre 2010

MARÍA LILIANA CHACÓN PATIÑO

Director

Dr. JAVIER DE GRACIA ROLDAN

CERTIFICADO DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Don Javier De Gracia Roldan, profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona,

HACE CONSTAR,

Que el trabajo titulado: “ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE BRONQUIECTASIAS, QUE SIGUEN CONTROL EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL SON LLÀTZER. PALMA DE MALLORCA ”, se encuentra en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna (curso 2009-2010), en la convocatoria de Septiembre.

Barcelona, dos de agosto de 2010

INDICE

1. Introducción
 - 1.1 Bronquiectasias. Generalidades
 - 1.2 Epidemiología
 - 1.3 Anatomía patológica
 - 1.4 Patogenia
 - 1.5 Etiología
 - 1.6 Clínica
 - 1.7 Diagnóstico
 - 1.8 Tratamiento
 - 1.9 Criterios de ingreso
2. Objetivos
3. Material y métodos
 - 3.1 Diseño de investigación
 - 3.2 Población de estudio
 - 3.3 Diagnóstico etiológico
 - 3.4 Pruebas de función respiratoria
 - 3.5 Estudio bacteriológico
 - 3.6 Estudio radiológico
 - 3.7 Tratamiento
 - 3.8 Análisis estadístico
4. Resultados
5. Discusión
6. Conclusiones
7. Bibliografía

1.- INTRODUCCION

1.1 Generalidades:

Las bronquiectasias se definen como una dilatación bronquial anormal e irreversible, generalmente progresiva¹, que se produce como consecuencia de un círculo vicioso patogénico compuesto por la lesión de los mecanismos de defensa local, la infección y la inflamación de la vía respiratoria². Las bronquiectasias no son una enfermedad como tal, sino una lesión estructural de los bronquios que puede producirse por diferentes causas y en diferentes enfermedades; con las particularidades de que sea cual sea la causa que las ha producido, todas son susceptibles de colonizarse a nivel bronquial y desarrollar una gran respuesta inflamatoria que se asocia a la progresión del daño pulmonar, y de que todas tienen aspectos de manejo comunes independientemente de la causa que las ha producido¹. Se caracterizan por una inflamación de predominio neutrofílico y mononuclear con decenas de mediadores celulares que modulan la respuesta inflamatoria tanto aguda como crónica y que perpetúan la lesión bronquial.³ Laennec describe por primera vez las bronquiectasias en 1819, la mayoría de las cuales se relacionaban con infecciones pulmonares en la infancia, neumonías necrotizantes y enfermedad pulmonar tuberculosa. Sin embargo, la mayor disponibilidad de antibióticos y su eficacia frente a la infección pulmonar, las campañas de lucha frente a la tuberculosis con diagnósticos y tratamientos más precoces y eficaces, las campañas de vacunación infantil, los mejores métodos de diagnóstico de enfermedades genéticas y los nuevos métodos de diagnóstico radiológicos de bronquiectasias, parecen haber cambiado las etiologías de las bronquiectasias disminuyendo unas causas y emergiendo otras, en las últimas décadas⁴.

La expectoración crónica purulenta, la afectación funcional habitual en forma de obstrucción al flujo aéreo, las múltiples agudizaciones de perfil infeccioso, en ocasiones por microorganismos poco habituales⁵, y la aparición de disnea en estadios avanzados suelen dominar el cuadro clínico y provocar un deterioro progresivo de la calidad de vida en estos pacientes⁶. Aún hoy en día se desconoce la etiología de las bronquiectasias en la mitad de los casos⁷. Las bronquiectasias en el adulto, tienen múltiples etiologías y manifestaciones clínicas muy diversas, con un amplio espectro en cuanto a la gravedad de sus

síntomas. Dado que es una afección crónica y progresiva es importante establecer estrategias efectivas de manejo y aplicarlas precozmente⁸.

1.2 Epidemiología.

La incidencia y prevalencia de las bronquiectasias no se conoce con exactitud⁹. Las bronquiectasias han pasado por varias etapas desde el punto de vista epidemiológico. En la era pre antibiótica su prevalencia y mortalidad eran muy elevadas, falleciendo los pacientes antes de los 40 años de edad. Esta elevada prevalencia corría paralela a la existente para algunas enfermedades infecciosas generadoras de bronquiectasias como la tuberculosis o los procesos pulmonares necrosantes^{10, 11}. Más tarde, gracias al desarrollo de la medicina preventiva, especialmente de las inmunizaciones y del arsenal antibiótico, descendió de forma importante su incidencia¹², así, la incidencia de las bronquiectasias post-infección ha disminuido en los países desarrollados durante las últimas décadas gracias a los programas de vacunación infantil, a la eficacia del tratamiento antituberculoso y a la disponibilidad de un número mayor de antibióticos efectivos frente a la infección pulmonar.

A finales de la década de 1980 Barker, en una puesta al día sobre el tema, alertó a la comunidad científica al definir las bronquiectasias como “una enfermedad huérfana”¹², recogiendo la definición establecida por Brewer unos años antes para aquellas enfermedades que habían sufrido un olvido científico y una desidia comercial, fundamentalmente en lo referente a su actualización terapéutica, como consecuencia de una supuesta baja prevalencia^{10,13}.

En la actualidad, si bien aún hoy no existen estudios que determinen la prevalencia real de las bronquiectasias de una forma fiable, parece más que probable que en el Tercer Mundo y en áreas deprimidas sanitariamente del Primer Mundo siguen siendo una causa importante de morbimortalidad.¹⁴

En el mundo industrializado, la sustitución progresiva desde finales de la década de 1980 de la broncografía por la tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax¹⁵, el resurgimiento de viejas enfermedades, la aparición de nuevas situaciones médicas como la tuberculosis pulmonar, el establecimiento de la epidemia del sida en la década de 1980 o el

advenimiento de la era de los trasplantes de órganos y del tratamiento inmunosupresor y, por último, la creciente longevidad de la población han propiciado que la prevalencia actual de las bronquiectasias sea probablemente mucho mayor de la esperada¹⁰. Con la aparición de la tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR) con alta sensibilidad y especificada para el diagnóstico de bronquiectasias, se están identificando muchos más casos y probablemente la prevalencia global aumentará en los próximos años¹⁶. La incidencia sigue siendo importante en países pobres y no es despreciable en los países ricos; así, en los Estados Unidos se ha calculado una prevalencia de 53 casos por / 100.000 adultos con un coste anual medio por paciente de 13.244 \$⁹.

1.3 Anatomía patológica.

Las bronquiectasias afectan a los bronquios cartilaginosos segmentarios y subsegmentarios. Las lesiones estructurales suelen afectar la pared de los bronquios de calibre mediano con alteración del cartílago, el músculo y el tejido elástico. Mayoritariamente se localizan en el lóbulo inferior, en la llingula y en el lóbulo medio¹⁷

A nivel microscópico, las bronquiectasias, salvo las congénitas, presentan inflamación crónica de la pared bronquial con obstrucción distal por la presencia de moco en la luz bronquial⁹. La pared bronquial esta infiltrada con células inflamatorias, los elementos que la componen están destruidos y reemplazados por tejido fibroso y la superficie epitelial se encuentra ulcerada. Las áreas adyacentes se encuentran inflamadas y fibrosadas lo que puede llegar a destruir los tabiques alveolares y formar zonas enfisematosas. Otras características son la sustitución del epitelio ciliar por epitelio escamoso, la fibrosis bronquial y peri bronquial, y la hiperplasia de las glándulas mucosas.

A nivel vascular, las arterias bronquiales son tortuosas e hipertróficas, lo que explica su propensión a sangrar con facilidad y tienden a hacer anastomosis pre capilares con arterias pulmonares que pueden llegar a representar entre el 3 y el 12% del flujo pulmonar

A nivel macroscópico, los bronquios aparecen dilatados con secreciones mucopurulentas y tapones de moco en su interior¹⁷. El parénquima pulmonar ventilado por los bronquios afectados presenta una combinación de alteraciones consistentes en fibrosis, enfisema, bronconeumonía y atelectasia.

Las bronquiectasias pueden presentarse de dos formas: un *proceso local* de obstrucción de un lóbulo o el segmento de un pulmón, o un *proceso difuso* que implica zonas no limitadas de ambos pulmones, a menudo acompañado de otras enfermedades seno pulmonares, tal como sinusitis y asma.

La clasificación más utilizada es la de Lynne Reid, quién en 1950 definió y clasificó las bronquiectasias en tres formas diferentes de presentación. Dicha clasificación, es realizada de acuerdo a los hallazgos broncográficos y anatomopatológicos. Según esta clasificación podemos decir que las bronquiectasias se dividen en tres tipos¹⁸ :

- a. *Bronquiectasias cilíndricas o tubulares*. Los bronquios tienen contornos regulares, diámetro distal algo dilatado y la luz bronquial se halla ocluida por tapones mucosos. Se caracterizan por la dilatación aislada de las vías aéreas y es visto a veces como un efecto residual de la neumonía.
- b. *Bronquiectasias varicosas*. Se caracteriza por la presencia de vías aéreas más dilatadas y con contornos irregulares, por la presencia de constricciones fibrosas localizadas, irregular como un rosario. El nombre se debe a su apariencia similar al de las venas varicosas.
- c. *Bronquiectasias quísticas o saculares*. Estos sacos se encuentran llenos de moco. Se caracterizan por la dilatación progresiva hacia la periferia de las vías aéreas, que terminan en grandes quistes, sacos, o como racimos de uvas, este hallazgo es siempre indicativo de la forma más severa de bronquiectasia.

1.4 Patogenia.

Las bronquiectasias no deben considerarse una enfermedad en sí misma, sino que son el resultado final de una variedad heterogénea de procesos patológicos, los cuales tienen en común el favorecer la reacción inflamatoria local, la destrucción de los componentes estructurales de la pared bronquial y el retraso en la eliminación de las secreciones bronquiales. La patogenia se explica mediante la hipótesis del círculo vicioso propuesta por Cole¹⁹ (figura 1), que presupone que un evento inicial (ya sea una infección, la aspiración del contenido gástrico, una alteración en la motilidad ciliar, una alteración en la composición del moco,...) compromete el aclaramiento mucociliar, que es el mecanismo de defensa sinobronquial de primera línea. Una alteración en cualquier nivel del sistema mucociliar impide la adecuada eliminación del moco y permite el contacto prolongado de las bacterias con el epitelio bronquial. La presencia de bacterias en el epitelio bronquial provoca una respuesta inflamatoria local que, si no consigue eliminar estas bacterias, se amplía y se cronifica, con liberación de proteasas que producen mayor daño del epitelio, que a su vez provoca una mayor alteración del aclaramiento mucociliar, cerrando un círculo vicioso que se perpetua sin poder eliminar la infección. La respuesta inflamatoria del huésped pasa de ser protectora a ser dañina y puede ser sólo local o también sistémica. A nivel local, las secreciones respiratorias presentan un incremento del número de neutrófilos, de elastasa, mieloperoxidasa, factor de necrosis tumoral α , interleucina 6 y 8, interleucina -1 α , interleucina -1 β , y factor estimulador de colonias de granulocitos. Estudios en muestras de biopsias bronquiales muestran un incremento del infiltrado celular con neutrófilos, linfocitos, principalmente de CD4, y macrófagos.

En general, las bacterias que colonizan la mucosa respiratoria son menos virulentas que las que producen enfermedad invasiva, no se adhieren al epitelio, pero tienen capacidad de desarrollar mecanismos que facilitan su persistencia, entorpeciendo la acción de los mecanismos de defensa y de los antimicrobianos (formación de biopelículas, hipermutabilidad, formación de cápsula).

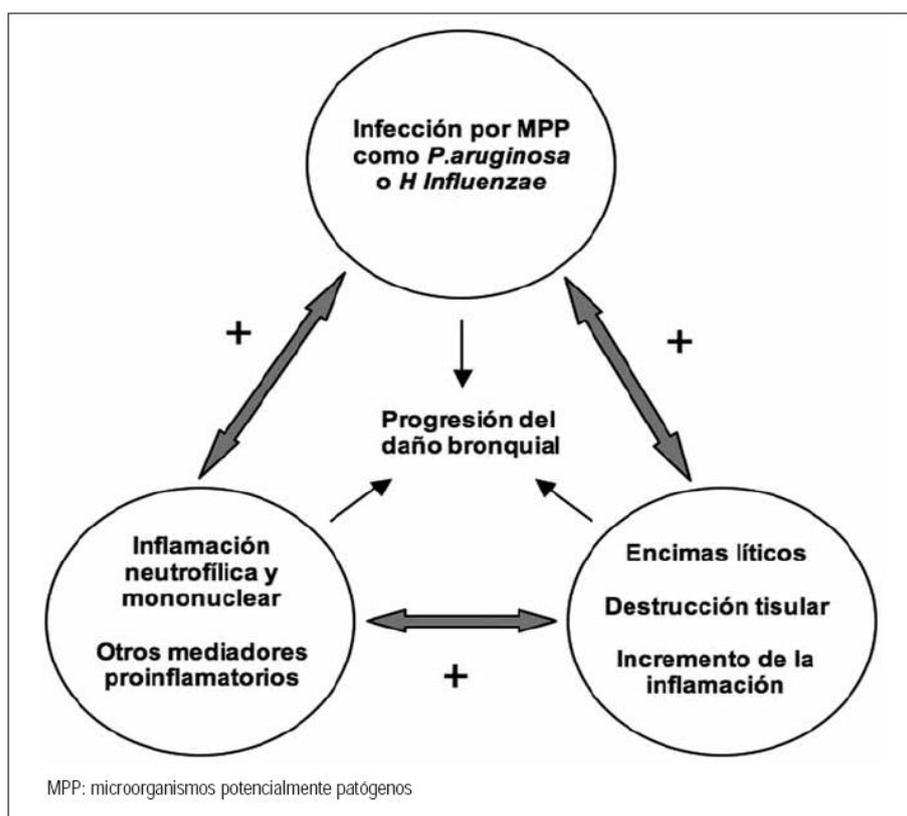


Figura 1. Circulo vicioso fisiopatológico propuesto por Cole et al.¹⁹

1.5 Etiología.

Se considera que las bronquiectasias son el estadio final de respuesta pulmonar a una gran cantidad de enfermedades que pueden provocarlas (tabla 1). De este grupo heterogéneo de pacientes se diferencian las bronquiectasias debidas a fibrosis quística (FQ), enfermedad que por sus peculiaridades suele estudiarse aparte y sobre la que existe un cuerpo de pruebas científicas más desarrollado. Al resto de bronquiectasias se les denomina no debidas a FQ y suelen estudiarse en conjunto. En cualquier caso, entre el 40-50% de las ocasiones, a pesar de todos nuestros esfuerzos, no somos capaces de descubrir la causa de las mismas. Probablemente estas formas primarias sean debidas a secuelas pulmonares de infecciones en la infancia, no recordadas por los pacientes, a reflujo gastroesofágico, alteraciones larvadas del sistema inmune (alteraciones funcionales neutrofílicas, déficits de subclases de IgG o falta de respuesta humoral a antígenos encapsulados, entre otras) o enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El espectro etiológico está cambiando; así mientras disminuyen las causas infecciosas, otras enfermedades como las inmunodeficiencias primarias y la fibrosis quística se diagnostican con mayor frecuencia en la edad adulta .

La frecuencia de las diferentes causas de BQ varía en diferentes poblaciones y depende en parte de las condiciones socioeconómicas y del grado de investigación de las mismas.

La causa post-infecciosa sigue siendo la más común, aunque su frecuencia ha disminuido en los países desarrollados²⁰. Esto ha sido posible gracias a la mejoría en las condiciones socioeconómicas, la profilaxis de las infecciones en la infancia con los programas de inmunización, la disponibilidad de antibióticos eficaces para el tratamiento de las infecciones y el mejor control y tratamiento de la tuberculosis. Por el contrario, en los países menos desarrollados estas causas siguen siendo las responsables de la mayoría de casos de bronquiectasias²¹. Cualquier neumonía grave puede dañar la pared bronquial y favorecer la aparición de bronquiectasias, en especial, las producidas por microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella sp.* y anaerobios, o cuando se retrasa de manera significativa el inicio del tratamiento antibiótico o éste, no se prescribe. Entre los microorganismos que con mayor frecuencia se asocian a la aparición de bronquiectasias se hallan *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias no tuberculosas como el *Mycobacterium avium*, *Bordetella pertussis*, adenovirus y virus de la gripe. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se acompaña de alteraciones en la inmunidad humoral que pueden facilitar las infecciones pulmonares de repetición y favorecer la aparición de bronquiectasias. El diagnóstico de bronquiectasias de causa infecciosa puede ser difícil por la pérdida de documentación original y la vaguedad en la historia clínica de los pacientes⁹. Las bronquiectasias también se han asociado al síndrome de Swyer-James ó síndrome de McLeod que se caracteriza por hiperclaridad unipulmonar, hipovascularidad y atrapamiento aéreo debido a una bronquiolitis obliterante secundaria a un proceso infeccioso durante los primeros 8 años de vida.

La obstrucción bronquial debido a un tumor endobronquial, aspiración de un cuerpo extraño o la compresión bronquial extrínseca por adenopatías, puede dar lugar a bronquiectasias localizadas secundarias a la retención de

moco y a la infección bronquial distal a la obstrucción . El síndrome del lóbulo medio está relacionado con las características anatómicas del lóbulo medio (estrechamiento de la luz bronquial) o con una ventilación colateral inefectiva⁹.

Con el mayor conocimiento de la patogenia de las bronquiectasias se ha incrementado el diagnóstico de las enfermedades subyacentes que predisponen a la infección y a la inflamación bronquial²⁰, como son la FQ, las inmunodeficiencias primarias y las secundarias, la discinesia ciliar primaria, la aspiración, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, déficit de alfa 1 antitripsina, las enfermedades sistémicas asociadas, las enfermedades inflamatorias intestinales. Sin embargo, todavía existe un porcentaje considerable de pacientes en los que la causa no se conoce. Las bronquiectasias de etiología no conocida o también mal llamadas idiopáticas, representan el 26-53% de los casos según las series. Es muy importante, en cualquier caso, la búsqueda sistemática de la etiología causante, especialmente de aquellas tributarias de un tratamiento específico^{20,21}, ya que tiene importantes implicaciones clínicas en el manejo y en el pronóstico de las bronquiectasias. Las causas que siempre hay que descartar ante unas bronquiectasias de etiología no conocida, por las implicaciones en su manejo y tratamiento son: las inmunodeficiencias con déficit de producción de anticuerpos, el reflujo gastroesofágico, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la infección por micobacterias, la Fibrosis quística, la discinesia ciliar primaria y el déficit de alfa 1 antitripsina.

Las alteraciones en la respuesta inmunitaria como las inmunodeficiencias primarias, en especial aquellas por déficit predominante de anticuerpos, se acompañan de ausencia o mal funcionamiento de las inmunoglobulinas, que son el principal mecanismo de defensa pulmonar frente a la infección. Enfermedades como la inmunodeficiencia común variable, el déficit de subclases de IgG₂ y el déficit de producción de anticuerpos con niveles séricos de inmunoglobulinas normales, pueden pasar desapercibidos durante la infancia y manifestarse en la edad adulta donde todavía están infra-diagnosticadas. Un simple proteinograma y una determinación de inmunoglobulinas pueden orientar el diagnóstico. La importancia de su diagnóstico estriba en que pueden ser tributarias de tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas, que ha demostrado ser eficaz en la prevención de las

infecciones, en la aparición de bronquiectasias o de su progresión cuando ya están establecidas. Todo paciente con infecciones respiratorias recurrentes debe ser investigado para descartar inmunodeficiencias primarias y en especial si se acompañan de sinusitis y/o otitis crónica.

En las inmunodeficiencias secundarias a neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, leucemia linfática crónica, linfoma,...), tratamientos inmunosupresores e infección por virus VIH, son frecuentes las infecciones respiratorias de repetición y el desarrollo de bronquiectasias. En aquellos casos que se demuestre un déficit de producción de anticuerpos, también pueden ser tributarios de tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas. En pacientes con trasplante pulmonar, la depleción de los mecanismos de defensa local, la terapia inmunosupresora y la colonización de vías aéreas superiores en el momento del trasplante pueden ser determinantes para la aparición de bronquiectasias en el pulmón trasplantado.

Las alteraciones primarias en la escalera mucociliar como la fibrosis quística, la discinesia ciliar primaria y el síndrome de Young causan bronquiectasias por dificultad en el aclaramiento mucociliar.

La fibrosis quística es una enfermedad monogénica, autosómica recesiva con una incidencia en España de 1:5300 niños nacidos a término. Es una de las entidades que mayor número de casos está incrementando como causa de bronquiectasias en la edad adulta. El defecto genético causa ausencia o disfunción de la proteína CFTR, que se halla en la membrana apical de las células epiteliales secretoras y cuya función es la de regular el intercambio iónico de cloro y sodio (canal de cloro) entre la célula y la luz. Esta alteración, favorece la producción de secreciones desecadas y la obstrucción de las vías secretoras de diferentes órganos dando lugar a insuficiencia pancreática, íleo meconial, cirrosis biliar primaria, disminución de la fertilidad y afectación respiratoria, que es la que marca el pronóstico de la enfermedad al ser responsable del 90% de la mortalidad. La alteración de las secreciones bronquiales predisponen a la obstrucción progresiva de las vías aéreas, a la colonización e infección bronquial, especialmente por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, y al desarrollo de bronquiectasias. Se han descrito más de 1.400 mutaciones del gen que pueden condicionar diferencias en la

expresión fenotípica de la enfermedad debido a la presencia de una mayor o menor función residual de la proteína CFTR; esto explica, que entre un 16-20% de los pacientes con fibrosis quística cursen con insuficiencia pancreática y poca afectación pulmonar durante la infancia y sean diagnosticados en la edad adulta.

La discinesia ciliar primaria produce alteraciones congénitas en la estructura de los cilios que pueden causar bronquiectasias. También se afectan estructuras ciliares de otras partes del organismo por lo que con frecuencia se asocian a sinusitis, otitis e infertilidad (espermatozoides inmóviles), y en algunos casos a dextrocardia y *situs inversus* (síndrome de Kartagener).

Las enfermedades congénitas que se acompañan de alteraciones en los elementos estructurales de la pared bronquial como el síndrome de Williams-Campbell (ausencia o déficit de cartílago bronquial), la Traqueobroncomegalia congénita o síndrome de Mounier-Kuhn (atrofia de los componentes elásticos y muscular de la pared bronquial), el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos o el secuestro pulmonar intralobar, se asocian a bronquiectasias. Todas estas enfermedades originan retención de secreciones bronquiales facilitando la colonización bronquial y las infecciones de repetición.

Otras causas de bronquiectasias pueden estar relacionadas con aspiración de contenido gástrico, la inhalación de gases tóxicos o de amoníaco. Una respuesta inmunitaria intensa puede ser origen de bronquiectasias como las que se asocia a la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). En pacientes con colitis ulcerosa, artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren pueden asociarse a bronquiectasias, aunque se desconoce si existe o no una reacción inmunitaria que desencadene la inflamación de las vías aéreas. Bronquiectasias también pueden estar presentes en el síndrome de las uñas amarillas y entre el 30-50% de los casos en pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina.

Tabla 1. Etiología de las bronquiectasias

<p>Postinfección Bacterias: neumonía necrosante Micobacterias: tuberculosis, micobacterias no tuberculosas Virus (<i>Adenovirus</i>, sarampión) Hongos</p> <p>Obstrucción bronquial Intrínseca: estenosis cicatricial, broncolitiasis, cuerpo extraño, tumor Extrínseca: adenopatías, tumor, aneurisma</p> <p>Inmunodeficiencias Primarias Déficit de anticuerpos (agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable, déficit de anticuerpos con inmunoglobulinas normales, déficit de activación de desaminasa citidina inducida, etc.) Inmunodeficiencias combinadas (déficit de TAP, etc.) Otras (síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiperinmunoglobulinemia E, disfunción de los neutrófilos, etc.) Secundarias: quimioterapia, trasplante, neoplasias hematológicas, VIH</p> <p>Alteración de la escalera mucociliar Fibrosis quística Discinesia ciliar primaria Síndrome de Young</p> <p>Neumonitis inflamatoria Aspiración, reflujo gastroesofágico Inhalación de tóxicos (drogas, gases, etc.)</p> <p>Anormalidad del árbol traqueobronquial Traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn) Defectos del cartilago (síndrome de Williams-Campbell) Secuestro pulmonar Traqueobroncomalacia Bronquio traqueal</p> <p>Asociada a otras enfermedades Enfermedades sistémicas: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, síndrome de Marfan, policondritis recidivante, espondilitis anquilosante, sarcoidosis Enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn Otras enfermedades respiratorias: asma, EPOC, síndrome de Swyer-James Déficit de alfa-1-antitripsina, síndrome de las uñas amarillas</p> <p>Aspergilosis o micosis broncopulmonar alérgica</p> <p>Panbronquiolitis difusa</p> <p>Etiología no conocida</p>

Arch Bronconeumol. 2008;44(11):629-40

1.6 Clínica

Los síntomas más habituales de los pacientes con bronquiectasias son la tos y expectoración crónicas, con una gran variabilidad inter e intraindividual, ya que la sintomatología puede variar según el paciente presente o no una agudización y, en ocasiones, sin una causa definida. Debe sospecharse especialmente en ausencia de exposición tabáquica²². Dentro de las manifestaciones clínicas, tenemos que, suelen cursar con infecciones respiratorias de repetición, y entre estos episodios pueden estar asintomáticos o presentar expectoración crónica, que puede ser mucosa, mucopurulenta o purulenta. Pueden cursar con expectoración hemoptoica o hemoptisis recidivante, clínica de hiperreactividad bronquial, disnea en función del grado de afectación de la función pulmonar, astenia y pérdida de peso. El inicio de los síntomas es variable en función de la etiología que los produce; así, pueden aparecer después de procesos infecciosos pulmonares graves o de manera más silente tras episodios repetidos de bronquitis. Las agudizaciones se acompañan de incremento en la producción de esputo, que es más viscoso y purulento, aumento de la disnea con sibilancias, fiebre, astenia, dolor pleurítico y con menor frecuencia hemoptisis. La presencia de rinosinusitis suele acompañar a bronquiectasias difusas y sugiere la presencia de una enfermedad sistémica de base. La amiloidosis secundaria es una complicación rara.

La exploración respiratoria puede ser normal, aunque puede haber estertores crepitantes de predominio inspiratorio en las zonas afectas, y roncus y sibilancias cuando existe obstrucción al flujo aéreo. La presencia de acropaquias acompaña a las bronquiectasias difusas e indica un trastorno importante de la ventilación/perfusión. En fases avanzadas de la enfermedad, pueden aparecer signos de insuficiencia respiratoria, *cor pulmonale* y malnutrición.

Con respecto a la función respiratoria, los pacientes con bronquiectasias suelen presentar un grado variable de obstrucción al flujo aéreo (disminución del FEV₁ y del cociente FEV₁/FVC) que en algunos casos se acompaña de hiperreactividad bronquial con una prueba de metacolina positiva. Con menor

frecuencia, la alteración ventilatoria es mixta o restrictiva y suele ser debida a la presencia de atelectasias. En las fases avanzadas de la enfermedad puede aparecer hipoxemia, hipercapnia y alteraciones de la DLCO⁹.

Las complicaciones más frecuentes son el síndrome de supuración broncopulmonar, la desnutrición, las metástasis cerebrales con desarrollo de abscesos (12-16%), hipertensión pulmonar y cor pulmonale crónico. En el 6% de los casos aparece una amiloidosis tipo AA. En las bronquiectasias saculares es más frecuente encontrar los dedos en palillo de tambor (osteoartropatía néumica hipertrófica de Pierre Marie)¹⁷

1.7 Diagnóstico

Las bronquiectasias deben ser sospechadas en pacientes con tos y expectoración persistente, infecciones respiratorias recurrentes, hemoptisis recidivantes, infiltrados pulmonares persistentes o con una radiología de tórax sugestiva. El diagnóstico se confirmará mediante tomografía computarizada (TC) de alta resolución que es la exploración con mayor sensibilidad (96%) y especificidad (93%) en la detección de bronquiectasias, y en la valoración de su evolución. Los criterios diagnósticos son: a) Signos directos: dilatación bronquial con una relación bronco-arterial $>1-1,5$ (signo de anillo de sello), falta de afilamiento de los bronquios, visualización de bronquios a 1 cm de la pleura, b) Signos indirectos: engrosamiento de la pared bronquial, pérdida de volumen lobular, patrón en mosaico, nódulos en árbol en brote, tapones de moco.

Aunque existen lesiones en la radiografía de tórax que pueden hacernos sospechar la presencia de bronquiectasias (márgenes bronquiales indefinidos, imágenes en rail que parten del hilio pulmonar o imágenes quísticas con o sin niveles hidroaéreos en su interior), en más del 50% de los casos suele ser inespecífica. La broncografía ha quedado en desuso.

1.7.1. Diagnóstico etiológico

Una vez establecido el diagnóstico, deberá ser investigada su etiología. En ocasiones puede sospecharse por la historia clínica y familiar del paciente

(infecciones en la infancia, inhalación de drogas, tuberculosis, enfermedades hereditarias...); o por las propias características de la TC de tórax. (malformaciones congénitas, síndrome de Kartagener, síndrome de Mounier Kuhn...). La distribución de las bronquiectasias en la TC pueden sugerir el diagnóstico: bronquiectasias centrales sugieren aspergilosis broncopulmonar alérgica, las de predominio en lóbulos superiores tuberculosis. La broncoscopia deberá valorarse en: bronquiectasias localizadas para descartar cuerpos extraños, tumores endobronquiales, estenosis inflamatorias, o estenosis secundarias a compresiones extrínsecas; hemoptisis para localización de zonas de sangrado; sospecha de discinesias ciliares para realizar biopsias bronquiales; o en la investigación bacteriológica de pacientes sin respuesta al tratamiento antibiótico.

Las causas que siempre hay que descartar ante unas bronquiectasias de etiología no conocida son las tributarias de un tratamiento o manejo específico como son: las inmunodeficiencias con déficit de producción de anticuerpos (determinación de inmunoglobulinas, subclases de la IgG, respuesta a la producción específica de anticuerpos frente *Streptococcus pneumoniae* y a *Haemophilus influenzae*, reflujo gastroesofágico (manometría esofágica y pH metría gástrica), aspergilosis broncopulmonar alérgica, (cultivo de esputo, IgE sérica total, e IgG e IgE específicas frente *Aspergillus*) infección por micobacterias (baciloscopia y cultivo de Lowénstein), fibrosis quística (prueba del sudor, el estudio genético, potencial nasal diferencial), discinesia ciliar primaria y déficit α -1 antitripsina (niveles séricos y fenotipo).

En la Figura 2, se muestra el algoritmo diagnóstico propuesto en la Normativa SEPAR.

1.7.2. Diagnóstico de agudización

La agudización la definimos como la presentación de forma aguda y mantenida de cambios en las características del esputo (incremento del volumen, la consistencia, la purulencia o hemoptisis), y/o aumento de la disnea no debidos a otras causas^{22,23}. Puede acompañarse de incremento de la tos, fiebre, astenia, mal estado general, anorexia, pérdida de peso, dolor torácico pleurítico, cambios en la exploración respiratoria, alteraciones en la radiografía de tórax indicativas de infección, deterioro de la función respiratoria o

incremento de los marcadores sistémicos de inflamación. La agudización puede asociarse a cambios en la densidad bacteriana de la flora colonizadora o a la adquisición de un microorganismo nuevo.

Se considera agudización grave cuando cursa con taquipnea, insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria crónica agudizada, deterioro significativo de la saturación de oxígeno o de la función respiratoria, hipercapnia, fiebre de más de 38 °C, hemoptisis, inestabilidad hemodinámica y/o deterioro del estado cognitivo²².

1.7.3. Diagnóstico de colonización, infección e inflamación bronquial

Las bronquiectasias son un nicho ecológico ideal para la colonización por diferentes microorganismos, ya que la alteración del sistema mucociliar dificulta la eliminación de las secreciones y facilita el sobrecrecimiento bacteriano. En general, las bacterias que colonizan la mucosa respiratoria son menos virulentas que las que producen enfermedad invasiva y no se adhieren al epitelio bronquial, pero tienen la capacidad de desarrollar mecanismos que facilitan su persistencia al entorpecer la acción de los mecanismos de defensa y de los antimicrobianos (formación de biopelículas, hipermutabilidad, formación de cápsula, etc.). El desarrollo de las bacterias se produce en la superficie de la mucosa respiratoria sin invadir los tejidos adyacentes, lo que da lugar a un proceso de "patogenia pasiva". El elevado inóculo bacteriano que normalmente se alcanza y el proceso crónico de colonización son capaces de provocar un efecto inflamatorio sin necesidad de que se produzca una agresión directa. La diferenciación entre colonización e infección es complicada, y es preferible referirse a la persistencia bacteriana como "colonización patógena". Sin embargo, desde el punto de vista clínico se podrían diferenciar varias situaciones:

- a. Colonización bronquial: presencia de una población bacteriana que no induce una respuesta inflamatoria con repercusión clínica, a excepción de expectoración mucosa. Puede ser:
 - *Inicial*: primer cultivo positivo en fase estable de un microorganismo no aislado en cultivos periódicos previos.

- *Intermitente*: cultivos positivos y negativos para un mismo microorganismo, con al menos un mes de diferencia, en pacientes que no están recibiendo antibiótico contra el mismo. En general refleja una colonización crónica con bajos valores cuantitativos, no siempre detectables en el cultivo de esputo.
 - *Crónica*: tres o más cultivos consecutivos positivos para un mismo microorganismo en un período de 6 meses, en muestras separadas entre sí por al menos un mes²².
- b. *Infección bronquial crónica*: presencia de población bacteriana que induce una respuesta inflamatoria que se manifiesta clínicamente con expectoración purulenta persistente. Puede acompañarse de infecciones respiratorias de repetición y afectación sistémica, con febrícula, astenia y/o pérdida de peso.

El diagnóstico de colonización y de infección bronquial crónica se realiza con la clínica y el cultivo microbiológico de las secreciones respiratorias. La determinación de anticuerpos anti-*Pseudomonas* puede ayudar a detectar la colonización crónica por este microorganismo, especialmente en pacientes pediátricos con bronquiectasias en el contexto de fibrosis quística, pero no aporta ventajas sobre los cultivos bacteriológicos.

- c. *Inflamación bronquial*: reacción bronquial inespecífica frente a la infección bacteriana con el objetivo de eliminar el microorganismo. Cuando no se consigue su eliminación, la inflamación se cronifica, se produce una gran acumulación de leucocitos, que son los responsables de las secreciones purulentas, y se asocia con la progresión del daño pulmonar. La respuesta inflamatoria puede ser sólo local o también sistémica. La primera puede verificarse por el color del esputo: el blanco (mucoso) contiene escaso número de células inflamatorias; el verde pálido o amarillo (mucopurulento), una cantidad moderada, y el verde (purulento), una gran cantidad. La determinación de mediadores inflamatorios en las secreciones respiratorias no se realiza de forma sistemática. La inflamación sistémica puede medirse mediante el recuento de leucocitos y neutrófilos, la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva y la inmunoglobulina A²².

1.8 Tratamiento

Todas las bronquiectasias tienen aspectos de manejo comunes sea cual sea la causa que las ha producido. El objetivo es mejorar la clínica y prevenir la progresión del daño pulmonar. Para ello hay que controlar la infección bronquial, la clínica de hiperreactividad bronquial, las complicaciones, facilitar la eliminación de secreciones y sobretodo, tratar la causa subyacente o enfermedades asociadas siempre que sea posible⁹.

1.8.1. Antibióticos. El objetivo del tratamiento antibiótico es tratar la agudización y la infección bronquial crónica. Se recomienda elegir antibióticos con alto grado de penetración en las secreciones respiratorias y a dosis elevadas.

- a. Tratamiento de la agudización: el tratamiento inicial es empírico y se modificará en función de los resultados del cultivo de esputo. Si existe una colonización o infección bronquial previa conocida, el antibiótico se administrará en función de los microorganismos previamente aislados en espera del cultivo. Debe tenerse en cuenta el riesgo de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (antibioticoterapia o hospitalización reciente, enfermedad grave, aislamientos previos). El tratamiento debe administrarse hasta que el esputo deje de ser purulento con un mínimo de 10 días, excepto en el caso de aislamiento de *Pseudomonas* que debe prolongarse 14-21 días. La vía intravenosa se recomienda en casos de: agudizaciones graves, infección bronquial crónica por microorganismos resistentes a los antibióticos por vía oral, falta de respuesta al antibiótico oral, y en agudizaciones por *Pseudomonas* en pacientes con fibrosis quística no aislada previamente. En casos de agudizaciones moderadas-graves por *Pseudomonas* se recomienda la utilización de dos antibióticos por vía intravenosa (aminoglucósido y betalactámico)⁹.
- b. Tratamiento de la infección bronquial crónica: se basa en la administración prolongada de antibiótico para romper el círculo vicioso infección-inflamación, reduciendo la carga bacteriana y la respuesta inflamatoria, y

con ello, el volumen y purulencia del esputo, el número y gravedad de las agudizaciones y el deterioro de la función pulmonar. La elección del antibiótico depende del microorganismo causante de la infección y de su antibiograma. La pauta y el tiempo de administración dependen del control de la infección, que se monitoriza con la obtención y mantenimiento de un esputo lo más mucoso posible y la disminución de las agudizaciones. La vía de administración puede ser oral o inhalada. La vía inhalada se recomienda en casos de no respuesta clínica o de efectos secundarios con el antibiótico oral, en la infección por *Pseudomonas* o en la infección por microorganismos resistentes a los antibióticos por vía oral^{22,24}.

1.8.2. Rehabilitación respiratoria. El objetivo es facilitar la eliminación de secreciones y mejorar la calidad de vida. Deben incluirse en programas de rehabilitación respiratoria para indicar la técnica más efectiva en cada paciente (fisioterapia convencional, drenaje autógeno, dispositivos de oscilación de la vía aérea, maniobras de espiración forzada,...). Es aconsejable realizar de 1 a 3 sesiones de 15 a 30 minutos al día.

1.8.3. Mucolíticos. La fluidificación de secreciones puede facilitarse mediante la hidratación adecuada del paciente o suero salino hipertónico nebulizado. Mucolíticos como la DNasa sólo está indicada en algunos pacientes con fibrosis quística.

1.8.4. Broncodilatadores. Indicados si presentan clínica de hiperreactividad bronquial.

1,8.5. Antinflamatorios: Los macrólidos tienen una probable acción moduladora de la respuesta inflamatoria y capacidad de interferir en la formación de biopelículas, un mecanismo de defensa de las bacterias que causan infección bronquial crónica. Se recomienda la azitromicina oral 3 días por semana en pacientes con infección bronquial crónica por *Pseudomonas* o por otros microorganismos, con control clínico difícil a pesar de un tratamiento adecuado. Los corticoesteroides inhalados están indicados en pacientes con clínica de hiperreactividad bronquial; también pueden ser eficaces en pacientes

con mayor volumen de esputo; sin embargo, no está recomendado su uso rutinario sin que se objetive un beneficio a nivel individual.

1.8.6. Vacunas. Es aconsejable la vacunación antigripal y antineumocócica en todos los casos.

1.8.7. Cirugía. Está indicada en casos muy restrictivos como la extracción de tumor o cuerpo extraño, bronquiectasias localizadas con infecciones recurrentes frecuentes que no responden al tratamiento médico; áreas de bronquiectasias responsables de hemoptisis graves en las que la embolización de arterias bronquiales ha sido inefectiva; zonas abscedificadas sin respuesta al tratamiento médico, zonas de bronquiectasias sospechosas de albergar microorganismos resistentes como *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente.

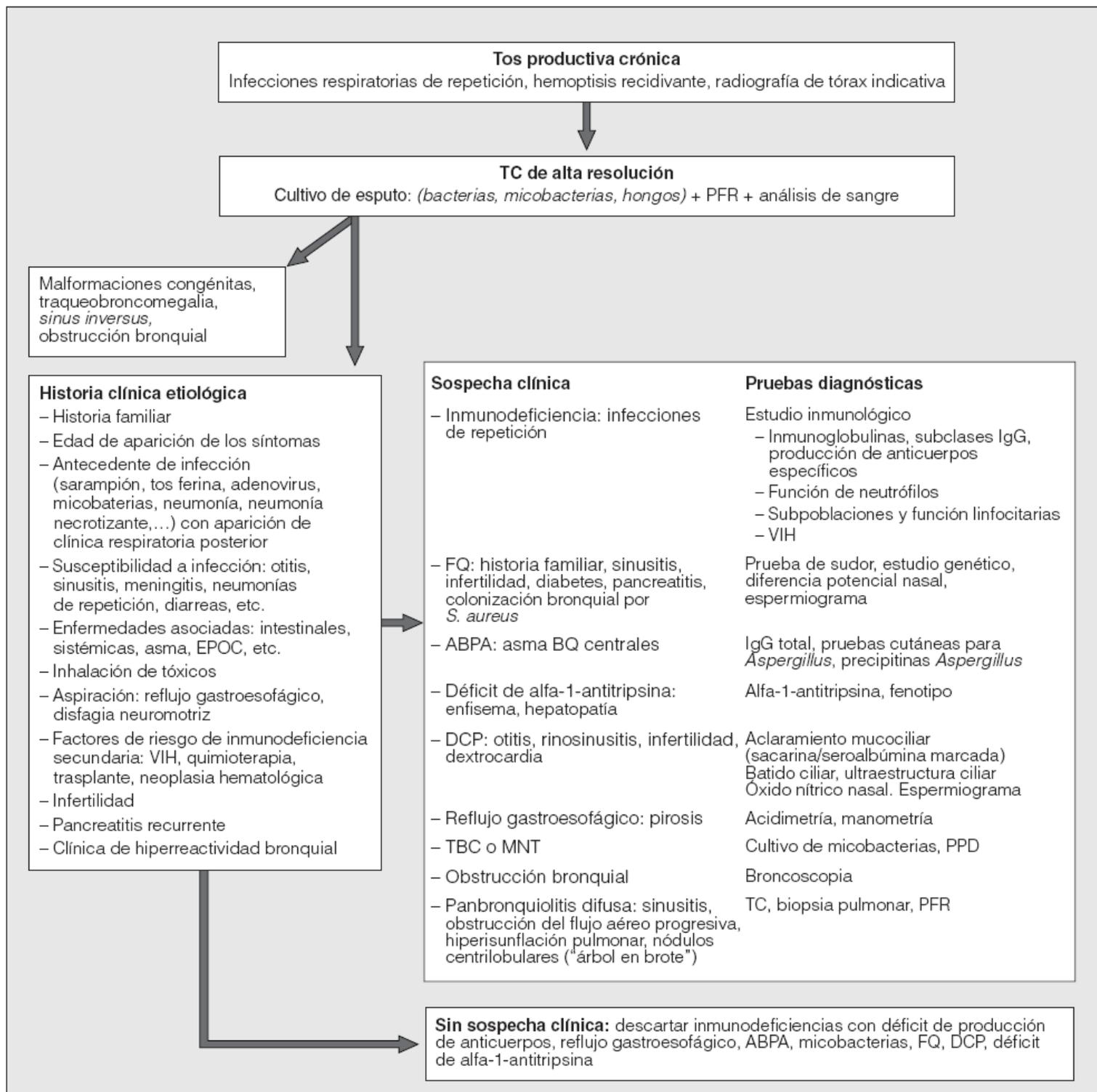
1.8.8. Tratamiento de las complicaciones.

- a. *Insuficiencia respiratoria crónica.* oxígeno terapia domiciliaria; ventilación mecánica no invasiva en casos de hipercapnia; valorar posibilidad de trasplante pulmonar bilateral en casos de $FEV_1 < 30\%$ o pérdida rápida de la función pulmonar en pacientes con afectación grave, insuficiencia respiratoria crónica, hipercapnia, hipertensión pulmonar, agudizaciones o complicaciones graves frecuentes.
- b. *Hemoptisis.* Requiere además de las medidas habituales: antibiótico intravenoso, evitar fármacos inhalados y la fisioterapia. La embolización de las arterias bronquiales patológicas de la zona del sangrado es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos; sin embargo, en la hemoptisis masiva la cirugía debe valorarse siempre que sea posible.
- c. *Malnutrición.* El IMC mínimo recomendado alcanzar y mantener es de ≥ 22 en mujeres y $\geq 23 \text{ Kg/m}^2$ en hombres Un IMC $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ y/o pérdidas superiores al 5% en 2 meses o al 10% en 6 meses, deben considerarse criterio absoluto de desnutrición y se recomienda valoración en una Unidad de Nutrición y Dietética.
- d. *Amiloidosis secundaria.* Aparece en el 6% de los casos (tipo AA); el tratamiento es el del órgano afecto y de la infección-inflamación crónica⁹.

1.9 Criterios de ingreso hospitalario

Se considerará el ingreso en caso de: agudizaciones graves, falta de mejoría con tratamiento ambulatorio, necesidad de tratamiento intravenoso, deterioro progresivo de la función pulmonar, pérdida de peso progresiva no controlada, comorbilidad, carencia de apoyo social, hemoptisis moderadas-graves u otras complicaciones. Los criterios de ingreso en unidades de cuidados intensivos son los mismos que en otras enfermedades respiratorias. Se recomienda aplicar medidas preventivas para evitar las infecciones cruzadas²².

Figura 2. Algoritmo diagnóstico Normativa SEPAR. Arch Bronconeumol. 2008;44(11):629-40



ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; BQ: bronquiectasias; DCP: discinesia ciliar primaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ: fibrosis quística; IgE: inmunoglobulina E; IgG: inmunoglobulina G; MNT: micobacterias no tuberculosas; PFR: pruebas de función respiratoria; PPD: derivado proteico purificado RT-23; TC: tomografía computarizada; TBC: tuberculosis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

2.- OBJETIVOS

- Conocer y describir las características clínicas y antropométricas de los pacientes diagnosticados de bronquiectasias, que siguen control en el servicio de Neumología del Hospital Son Llátzer.

- Conocer el perfil etiológico y microbiológico

- Valorar las características e influencia de la colonización bronquial por *P. aeruginosa* en la etiología, características clínicas y evolución de los pacientes.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño de investigación

Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo.

3.2. Población de estudio

Criterios de inclusión: pacientes, que en el departamento de documentación del Hospital Son Llatzer de Palma de Mallorca, constaban con el diagnóstico de Bronquiectasias, entre el uno de enero del 2003 y el 30 de junio del 2009, y que fueron seguidos en la consulta externa del Servicio de Neumología.

Criterios de exclusión: 1) Diagnóstico de bronquiectasias no realizado en base a los criterios establecidos mediante TC de tórax o broncografía²⁵. 2) Seguimiento inferior a 12 meses y 3) Documentado insuficiente en su historia clínica, para valorar el seguimiento y evolución (pruebas de función respiratoria, cultivo de esputo inicial y de control, pautas de tratamiento antibiótico, etc., ver Ficha de Registro de Datos).

De todos los pacientes se recogieron datos en relación a: parámetros antropométricos (edad, sexo, talla, peso, índice de masa corporal), tabaquismo, función respiratoria, radiología, bacteriología, exacerbaciones agudas, etiología, complicaciones, co-morbilidades, tratamiento antibiótico y otros, tiempo de seguimiento, y *éxitus* (ver hoja de registro de datos).

3.3 Diagnóstico etiológico

Para determinar el diagnóstico etiológico se siguieron las recomendaciones establecidas en la Normativa SEPAR de Bronquiectasias²². Cuando las bronquiectasias no pudieron ser asociadas a una patología específica, se consideraron idiopáticas.

Figura 3

FICHA DE REGISTRO DE DATOS
ESTUDIO DE BRONQUIECTASIAS

NOMBRE _____

NHC _____

AÑO Dx _____

ÚLTIMA VISITA: TIEMPO DE CONTROL (meses):

PESO: TALLA:

TABAQUISMO: NUNCA SI EX(>1 a)

EXPECTORACION: NO OCASIONAL DIARIA

HEMOPTISIS: NO OCASIONAL FRECUENTE

SINUSITIS: SI NO

DIAGNOSTICO: TAC TACAR BRONCOGRAFÍA
CLINICA

LOCALIZACION: LOCAL BILATERALES DIFUSAS

MORFOLOGÍA CILINDRICAS QUISTICAS OTRAS

CO-MORBILIDAD :

ETIOLOGIA

DESCONOCIDA :

INFECCION : TBC M.ATIPICAS
INF.INFANCIA NEUMONIA NECROT.
INF. MICOTICAS

OBSTRUCCION : CUERPO EXTRAÑO TUMOR

ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA CRONICA: EPOC ASMA

NEUMONITIS INFLAMATORIA:

ASPIRACION REFLUJO G-E INHAL. GASES

SD SWYER SD UÑAS AMARILLAS DISPLASIA BP

ALT. GENETICAS:

FQ DEFICIT ALFA 1 AT KARTAGENER E. CILIO I

INMUNODEFICIENCIAS:

DEFICIT IGs VIH OTRAS

RESPUESTA HIPERINMUNE:

ABPA POST- TX PULM

RINOSINUSITIS PURULENTA:

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS:

INH DROGAS INH UNGÜENTOS

MALF. CONGENITAS:

TRAQUEO-BRONQ VASCULARES

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO:

VASCULITIS SARCOIDOSIS

OTRAS ETIOLOGIAS

CRITERIO DE DIAGNOSTICO:

FUNCION PULMONAR

	FVC	FEV1	FEV1/FVC%	Sat O2%	PBD
INICIAL					
FINAL					

BACTERIOLOGÍA

COLONIZACION BRONQUIAL: NO COLO/INF OCASIONAL

CULTIVO DE ESPUTO:

INICIAL:

FINAL

TRATAMIENTO

ATB ORAL EXACERB. CICLICO CONTINUO

ATB INHAL NO CICLICO CONTINUO

ATB IV EXACERB. CICLICO CONTINUO

AZITROMICINA: BRONCODIL : NO SI

CORTICOEST INH : NO SI QUIRUGICO: NO SI

NUMERO DE EXACERBACIONES ANUALES:

NUMERO DE INGRESOS ANUALES

REHABILITACION RESPIRATORIA: NO SI

OXIGENOTERAPIA DOMICILIARIA: NO SI

OBSERVACIONES:

3.4 Pruebas de función respiratoria

Se valoraron los parámetros de flujo expiratorio máximo al primer segundo (FEV1), capacidad vital forzada (FVC) y relación FEV1/FVC x 100 obtenidos en la mejor de tres maniobras de una espirometría forzada en pacientes en situación estable. Los datos se expresaron en valores absolutos y como tantos por ciento de los valores teóricos establecidos por Roca et al²⁶.

3.5 Estudio bacteriológico

Cultivos de esputo fueron realizados en la primera visita y posteriormente, al menos, una vez al año. Tras la valoración microscópica para excluir contaminaciones de la vía respiratoria superior (> 25 leucocitos y < 10 células epiteliales por campo microscópico con bajo aumento), se realizaron medios de cultivo generales y selectivos (Agar chocolate, Agar de MacConkey, Sabouraud y Cultivo en medio de Löwenstein-Jensen).

3.6 Estudio radiológico

El diagnóstico de bronquiectasias fue realizado en todos los casos mediante Tomografía computarizada (TC) de tórax sin contraste simple o de alta resolución (cortes de 1 mm a intervalos de 10 mm, en inspiración máxima²⁵, y fueron valoradas por un radiólogo y un neumólogo experto.

3.7 Tratamiento

Pacientes recibieron tratamiento específico de la patología de base. Broncodilatadores y corticoides inhalados se indicaron si presencia de hiperreactividad bronquial. Tratamiento antibiótico se prescribió en las exacerbaciones agudas. Antibióticos orales cíclicos y antibióticos por vía inhalada se consideraron en las infecciones bronquiales crónicas, especialmente por *Pseudomonas aeruginosa*²⁴. Tratamiento quirúrgico fue valorado en casos de bronquiectasias localizadas con problemas de manejo clínico; y de forma paliativa frente a complicaciones no resueltas mediante tratamiento médico en casos de hemoptisis grave con embolización inefectiva, o de zonas abscesificadas no curables con tratamiento antibiótico²⁷.

3.8 Análisis estadístico

La base de datos se elaboró con el programa de computación Microsoft® Office Excel 2003; Microsoft Corporation 1985-2003.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS® 15.0 para Windows®; SPSS.Inc., 2006 Chicago, Illinois.

En la mayoría de los casos, los valores representaban $x \pm DE$. Para determinar la distribución normal de los valores se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El estudio de diferencias entre variables cualitativas se estableció mediante la prueba del ji cuadrado y la fórmula exacta de Fisher cuando fue preciso. El estudio de diferencias entre variables cuantitativas se establecieron mediante la prueba de la t de Student para datos apareados o no apareados. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ de dos colas (si necesario)

4.- RESULTADOS

Durante el periodo de enero del 2003 a junio del 2009, se recopilaron 69 pacientes diagnosticados de bronquiectasias, de los que se excluyeron 21 pacientes, por falta de documentación o abandono del seguimiento.

Finalmente, fueron incluidos en el estudio 48 pacientes, de los que 33 fueron mujeres; con una edad media de $61,7 \pm 15,2$ años (rango, 23 y 89 años) y un periodo de seguimiento de $45,3 \pm 21,5$ meses (rango, 15-99 meses). Tabaquismo se detectó en 21 pacientes (43,8%) de los que un 29,2% eran fumadores en el momento del diagnóstico y un 14,6% ex-fumadores (superior a 1 año de abstinencia). El 95,9% de los pacientes eran expectoradores (diarios el 43,8% y ocasionales el 52,1%); sólo el 4,2% no tenían expectoración. La media de las exacerbaciones infecciosas fue de 2,3 por año y la media de ingresos anuales de 0,69. Tres pacientes (6,3%) fallecieron (1.- Varón, 87 años. Patología de base: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Germen habitual: P.aeruginosa. Causa de muerte: no documentada en la historia. 2.- Mujer, 78 años. Patología de base: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Germen habitual: P.aeruginosa. Causa de muerte: Sepsis de origen respiratorio. 3.- Varón 74 años. Patología de base: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica/Hepatopatía crónica a virus C. Gérmen habitual: H. Influenzae. Causa de muerte: Insuficiencia renal aguda, en el contexto de Síndrome hepatorenal.) Ver Tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas antropométricas

Nº Pacientes	48
Sexo	33 (68,8)
Mujeres, nº (%)	
Edad. Años. media±DE (rango)	61 ±15 (23-89)
Tiempo de control meses, media±DE (rango)	45,3±21,5 (15-99)
IMC media ±DE (rango)	26,5±5 (17-39)
Tabaquismo nº(%)	21 (43,8)
fumadores activos	14 (29,2)
ex- fumadores	7 (14,6)
Espectoración nº(%)	46 (100)
diaria	21 (43,8)
ocasional	25 (52,1)
sin expectoración	2 (4,2)
Complicaciones y enfermedades asociadas nº (%)	
Hemoptisis	17 (25,7)
frecuente	3 (6,2)
ocasional	14 (29,1)
Sinusitis	14 (29,2)
Exacerbaciones/año (media)	2,3±1,3 (0-7)
Ingresos hospitalarios / año (media)	0,69±0,9 (0-5)

4.1 Etiología

Se obtuvo un diagnóstico específico en 33 pacientes (68,7%); siendo las causas más frecuentes: Infecciones en 19 (39,6%) de los pacientes (6 TBC, 12 Infecciones infancia, 1 neumonía); EPOC en 7 (14,6%); Inmunodeficiencias primarias en 5 (10,4%), Asma en 2 (4,2%), y en el 31,3% la etiología fue considerada idiopática (Ver Tabla 3). En relación a la edad, se observó que la incidencia de TBC disminuyó de manera significativa entre los pacientes menores de 50 años (1 de 33) frente a los mayores de 50 años (5 de 15) $p = 0,03$.

Tabla 3. Etiología bronquiectasias

Etiología	Nº (%)
Infecciosas	19 (39,6)
Infecciones infancia	12 (25)
TBC	6 (12,5)
Neumonía necrotizante	1 (2,1)
EPOC	7 (14,7)
Inmunodeficiencias primarias	5 (10,4)
Asma	2 (4,2)
Idiopáticas	15 (31,3)

4.2 Radiología

El estudio radiológico mostró un predominio de bronquiectasias con morfología cilíndrica, única o asociada a otras morfologías, en el 85,4% de los pacientes (ver Tabla 4); siendo lo más frecuente la afectación de los dos pulmones en el 64,6% de los casos (50% bilaterales y 14,6% difusas).

Tabla 4. Características radiológicas

Nº Pacientes	48
Diagnóstico radiológico nº(%)	48 (100)
TAC	25 (52,1)
TACAR	23 (47,9)
Morfología Bronquiectasias nº (%)	
cilíndricas	25 (52,1)
quísticas	5 (10,4)
varicosas	2 (4,2)
combinadas	15 (33,3)
Localización de las bronquiectasias nº (%)	
localizadas	17 (35,4)
bilaterales	24 (50)
difusas	7 (14,6)

4.3 Función pulmonar

En 38 (79,2%) pacientes la prueba broncodilatadora fue positiva. Los trastornos ventilatorios observados tras la espirometría forzada (ver tabla 5), fueron normales en 16 pacientes (33%), alteración ventilatoria obstructiva en 16 pacientes (33%), restrictiva en 7 (14,7%) y mixta en 9 (18,8)

Tabla 5. Pruebas de función respiratoria

Nº Pacientes	48
Patrón ventilatorio, nº (%)	
Normal	16 (33)
Obstrutivo	16 (33)
Restrictivo	7 (14,7)
Mixto	9 (18,8)
Parámetros espirométricos L/s, media±DE (rango)	
FEV1 inicial L/s, media±DE (rango)	1,7±0,8 (0,5 – 3,9)
FEV1 final L/s, media±DE (rango)	1,7±0,8 (0,5-3,7)
FEV1 inicial % valores de referencia, media±DE (rango)	67,7±23,4 (24-112)
FEV1 final % valores de referencia, media±DE (rango)	68,5±24,7 (22-119)
FEV1/FVC inicial	68,4±12,4 (38-92)
FEV1/FVC final	68,7±12,9 (34-93)
Prueba broncodilatadora positiva nº (%)	38 (79,2))

4.4 Bacteriología

Un esputo válido fue obtenido en 46 de los 48 pacientes en la primera visita. En 18 pacientes (37,5%), el cultivo mostró una flora normal. Los gérmenes hallados con mayor frecuencia fueron la *Pseudomonas aeruginosa* en 19 pacientes (39,6%) de los que en 15 ocasiones el cultivo fue puro; *Haemophilus influenzae* en 5 pacientes 10,5% de los que en 4 ocasiones el cultivo fue puro; y otros gérmenes en 6 ocasiones (Neumococo, *Escherichia coli*, Cándida, *Moxarella catarralis*, Serratia).

Al final del seguimiento: 18 pacientes (37,5%) tenían una flora normal; 14 pacientes (29,2%) *Pseudomonas aeruginosa* en cultivo puro; 8 pacientes (16,7%) *Haemophilus influenzae*; y 8 pacientes (16,7%) otros gérmenes

(*Staphiloccoccus aureus*, *Streptococo pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cándida spp*, *Haemophilus parainfluenza*) Ver Tabla 6

Tabla 6. Características Bacteriológicas

	Primer cultivo	Último cultivo
	N = 48	N = 48
Flora normal	18 (37,5)	18 (37,5)
P. aeruginosa	17*(35,4)	14 (29,2)
Haemophilus influenzae	4 (8,3)	8 (16,7)
Strp. Pneumoniae	1 (2,1)	1 (2,1)
Moxarella	1 (2,1)	-
Cándida	1 (2,1)	1 (2,1)
Otros BGN	3 (6,3)	3 (6,3)
Stph. Aureus	-	1 (2,1)
Haemophilus parainfluenza	-	2 (4,2)
No determinado	2 (4,2)	

* dos en cultivo mixto

4.5 Colonización/Infección bronquial crónica

Colonización/Infección bronquial crónica se detectó en 27 pacientes (56%); siendo el gérmen más frecuente la *Pseudomonas aeruginosa*.

El número de exacerbaciones/año tuvo una media de 2,3. Presentaban 1 ingreso/año 18 de 48 pacientes (37,5%), 2 ingresos/año en 5 pacientes (10,4%), 5 ingresos/año en 1 paciente (2,1%). No ingresaron 24 pacientes (50%).

4.6 Tratamiento

Con respecto al tratamiento, el 66,7% recibió tratamiento con antibiótico oral durante las exacerbaciones, el 16% cíclico. Antibiótico endovenoso durante las exacerbaciones el 43,8%. Antibiótico inhalado cíclico el 35,4%. Corticoides inhalados recibían el 79%. Macrólidos el 27,1%. Broncodilatadores el 77%. Rehabilitación respiratoria 64,6%. Tratamiento quirúrgico: 8,3%. (Ver Tabla 7)

Tabla 7 Tratamientos indicados

Tipo de Fármacos	Nº (%)
Antibióticos	
Antibiótico Intravenoso exacerbaciones	21 (43,8)
	48 (100)
Antibiótico oral	
Exacerbaciones	32 (66,7)
Cíclico	16 (33,3)
Antibiótico inhalado cíclico	17 (35,4)
Antiinflamatorios	
Macrólidos	13 (27,1)
Corticoesteroides inhalados	38 (79,2)
Broncodilatadores	37 (77,1)
Rehabilitación Respiratoria	31 (64,69)
Quirúrgico	4 (8,3)

4.7 Diferencias entre colonización bronquial por *P. aeruginosa* vs otros gérmenes

Al final del estudio, los pacientes con cultivo de esputo positivo a *Pseudomona aeruginosa* (14 pacientes) presentaron peor evolución en relación a aquellos con colonización/infección por otros gérmenes (16 pacientes) Ver Tabla 8.

Tabla 8 Influencia de la colonización/infección por *Pseudomona aeruginosa* en la evolución de los pacientes

	Sin <i>P. aeruginosa</i> N = 16	Con <i>P. aeruginosa</i> N = 14	P
Edad (años, media±DE)	59,9±12,5	70,8±12,6	0,024
Tiempo control (meses, media±DE)	42,7±19,9	47,5±26,4	0,5
Exacerbacion/año (Nº, media±DE)	2,2±0,68	3,2±1,7	0,048
Ingresos año (Nº, media±DE)	0,38±0,6	1,6±1,1	0,001
FEV1 inicial (L/s, media±DE)	1,713±0,4	1,117±0,6	0,008
FEV1 final (L/s, media±DE)	1,717	1,04±0,6	0,001
Diferencia FEV1 inicial/final	-0,06	0,7	ns

En resumen tenían una edad superior ($p=0,02$), mayor incidencia de EPOC, unos parámetros de función pulmonar iniciales y finales significativamente peores, mayor número de exacerbaciones ($p= 0,048$) y de ingresos anuales ($p=0,01$). Sin embargo, en ninguno de los dos grupos, mostraron cambios significativos entre sus valores espirométricos iniciales y finales tras un seguimiento superior a los 40 meses. Ver Tabla 8

5.- DISCUSION

Esta experiencia clínica estudió 48 pacientes con diagnóstico de certeza de bronquiectasias. Hubo predominio del sexo femenino (68,8%), siendo no fumadores el 56%, con una edad media de 62 años, similar a lo que se describe en la literatura sobre bronquiectasias, siendo más prevalentes en mujeres, no fumadoras, de todas las edades. La etiología asociada más frecuente fue la post-infecciosa en 19 (39,6%) pacientes, incluyendo las infecciones en la infancia (25%) y la tuberculosis (12,5%). Sin embargo, la incidencia de tuberculosis entre la población inferior a 50 años fue significativamente inferior a la de mayor de 50 años lo que probablemente se explique por la eficacia de campañas antituberculosis de diagnóstico y tratamiento, llevadas a cabo, y que han reducido la incidencia de Tuberculosis, y han permitido diagnósticos más rápidos, aplicar tratamientos eficaces y reducir con ello, la aparición de secuelas como las bronquiectasias en nuestro país, tan frecuentes en otros tiempos. La segunda causa más frecuente fué, la etiología idiopática (31,3%), todavía hay un porcentaje considerable de pacientes en los que la causa no se conoce (un 26-53% según las series).

Establecer una etiología definitiva con frecuencia es difícil, incluso después de una investigación exhaustiva. En tercer lugar, se encuentra la enfermedad obstructiva crónica (14,7%). No existen estudios etiológicos que establezcan una relación de causalidad entre EPOC y Bronquiectasias (salvo en las raras formas por déficit de alfa 1 antitripsina), sin embargo a la vista de la etiopatogenia de ambas enfermedades, la EPOC parece una candidata ideal para ser productora de bronquiectasias más importante actualmente. Algunos autores²⁸ han observado que hasta el 50% de los pacientes con EPOC grave presentan bronquiectasias con capacidad para inducir una mayor gravedad de

las agudizaciones y una mayor inflamación local. Las inmunodeficiencias primarias representaron el 10% de las causas asociadas a bronquiectasias; estas enfermedades raramente descritas en las diferentes series, se reconocen en la actualidad como una causa frecuente y tributaria de tratamiento específico con gammaglobulinas, por lo que su diagnóstico siempre debe detenerse en cuenta, especialmente en aquellos pacientes sin una etiología conocida²². Las inmunodeficiencias que con más frecuencia contribuyen a la puesta en marcha de bronquiectasias son la hipogammaglobulinemia y la infección por VIH. El asma como etiología de las bronquiectasias en este estudio represento el 4%. Ningún estudio hasta el momento ha demostrado que el padecimiento de un asma crónico (no debido a Aspergilosis broncopulmonar alérgica) pueda ser capaz de generar bronquiectasias, sin embargo, algunos autores han encontrado una asociación entre asma de larga evolución con obstrucción fija al flujo aéreo y la presencia de bronquiectasias²⁹.

Con respecto al estudio radiológico, coincidiendo con la literatura, se observa en la serie, un predominio de las bronquiectasias con morfología cilíndrica, única o asociada a otras morfologías, en el 85,4% de los pacientes. Las bronquiectasias que con mayor frecuencia se diagnostican en la actualidad son cilíndricas y de un tamaño pequeño o moderado pero de suficiente importancia como para hacer variar el pronóstico de las enfermedades generadoras de las mismas y el propio pronóstico vital del paciente⁹.

Con respecto a las consecuencias funcionales de las bronquiectasias, la alteración ventilatoria predominante fue la obstructiva, 13 de 48 pacientes. Lo que coincide con la literatura, ya que se describe que los hallazgos funcionales de los pacientes con bronquiectasias son esencialmente los de obstrucción al flujo aéreo. El sitio preciso y los mecanismos de la limitación al flujo aéreo en las bronquiectasias han sido muy debatidos, relacionándose con un colapso anómalo de las vías centrales, obstrucción de las vías periféricas y bronquiolos, y el enfisema. La obstrucción bronquial es a menudo parcialmente reversible, posiblemente debido a la existencia de hiperreactividad bronquial. En nuestra serie 38 de 48 pacientes presentaron la prueba broncodilatadora positiva.

En el estudio bacteriológico, de nuestra serie, predominaron la *P aeruginosa* y el *Haemophilus influenzae*; sin embargo, en el 37,5% de los casos el cultivo de esputo mostró una flora bacteriana normal. Estos datos,

coinciden también con la literatura en donde hasta en un 50% de los pacientes no se encuentran gérmenes en fase estable y sólo en las exacerbaciones.

La colonización y la infección crónica de la mucosa bronquial por microorganismos potencialmente patógenos (MPP) aparecen de forma casi indefectible a lo largo de la historia natural de las bronquiectasias³¹. En esta serie se detectó colonización/infección crónica en 27 pacientes (56%), siendo el germen más frecuente la *Pseudomonas aeruginosa*. Los microorganismos que con mayor frecuencia colonizan la vía aérea de pacientes con bronquiectasias son: *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, micobacterias no tuberculosas y *Aspergillus spp*³².

Con respecto a la influencia de la colonización/infección por *Pseudomonas aeruginosa* en la evolución de los pacientes, se observó que al final del estudio, los pacientes con cultivo positivo a *Pseudomonas aeruginosa* (14 pacientes), presentaron peor evolución en relación a aquellos con colonización/infección por otros gérmenes(16 pacientes). Según se observa en la tabla 8, tenían una edad superior, peor función pulmonar, mayor número de ingresos y exacerbaciones año, con valores de p estadísticamente significativos. Varios estudios han demostrado que la presencia en la mucosa bronquial de *Pseudomonas aeruginosa*, especialmente en forma de colonización o infección crónica, es un signo de mal pronóstico en pacientes con bronquiectasias, dado que se asocia a un declive acelerado de la función pulmonar, que puede llegar a ser mayor de 120 ml³⁰, a una peor calidad de vida, a un mayor número de lóbulos pulmonares afectados, a un mayor número y gravedad de las agudizaciones e incluso a un incremento en la mortalidad de estos pacientes y, por lo tanto, a una forma más grave y de peor pronóstico de la enfermedad. *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo gram negativo con gran capacidad para crear resistencias frente a los antibióticos comúnmente utilizados. Ello hace que, una vez instaurada, su erradicación sea una empresa difícil. Hoy en día todavía persiste la controversia sobre si *P. aeruginosa* coloniza la mucosa bronquial de los pacientes con bronquiectasias en la situación más avanzada o si bien ésta situación avanzada es como consecuencia de la colonización bronquial previa por *P.aeruginosa*. Por lo

tanto, persiste la polémica sobre si *P.aeruginosa* es la causa del peor pronóstico o si tan sólo es un marcador de gravedad.

Los pacientes con bronquiectasias presentan un deterioro acelerado de la función pulmonar del orden de 50 ml/año en el FEV₁, mayor que el observado en la población general (20-30 ml/año) y semejante al observado en la EPOC³⁰. Un punto destacable de nuestra serie es que, tras una media de más de 40 meses de seguimiento, los pacientes no mostraron diferencias significativas entre los valores espirométricos iniciales y finales; ello, creemos puede estar relacionado con la prescripción de tratamientos antibióticos y anti-inflamatorios en aquellos pacientes con colonización/infección bronquial crónica que supone una disminución de la inflamación pulmonar que parece relacionada con el deterioro progresivo de la función pulmonar (neutrófilos, enzimas proteolíticas y mediadores de la inflamación) y evita el daño pulmonar progresivo.

En nuestra serie, el número de exacerbaciones/año tuvo una media de 2,3; lo que es coincidente con la serie de Seitz A, et al. Que por término medio, los pacientes con bronquiectasias presentaban entre 1,5-2,5 agudizaciones al año. Estas agudizaciones se acompañan de una estancia media superior a la de los pacientes con EPOC o neumonía (mayor de 10 días). El consumo de fármacos suele ser importante dado que necesitan tratamientos prolongados y a dosis elevadas, en especial antibióticos³³.

Con respecto al tratamiento, según se presenta en la tabla 7, durante las exacerbaciones, el 66,7% recibió tratamiento oral, y el 43,8% tratamiento endovenoso. La antibióticoterapia es la base fundamental para el tratamiento de las exacerbaciones con bronquiectasias. Los antibióticos utilizados, ya sea por vía oral o sistémica (no existe evidencia de que los antibióticos inhalados sean efectivos en las agudizaciones), deben de presentar además una alta penetrancia en las secreciones respiratorias, especialmente espesas en períodos de agudización, y deben prescribirse con una dosis elevada y un tiempo prolongado (no menos de 10 días, salvo en agudizaciones producidas por *P.aeruginosa* en las que debe prolongarse a no menos de 14 días)³⁴.

El 35,4% recibió antibiótico inhalado cíclico. Según la literatura, la administración del antibiótico en aerosol es eficaz en el tratamiento de la infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con

fibrosis quística. Investigaciones actuales muestran que también puede ser útil en pacientes con bronquiectasias secundarias a otras etiologías y en la profilaxis de determinadas infecciones oportunistas. A pesar de que se ha demostrado la efectividad de ésta vía en pacientes seleccionados, llama la atención la escasez de estudios en relación a la farmacocinética pulmonar de los antibióticos utilizados; esto hace que en la mayoría de los casos las dosis prescritas, los intervalos de administración y la duración de los tratamientos sean en la actualidad totalmente empíricos. Por tanto, en la práctica clínica si el tratamiento antibiótico por vía oral es efectivo y bien tolerado, la vía inhalatoria no está justificada²⁴.

Para el tratamiento de la inflamación bronquial, el 27,1% recibió macrólidos, y el 79,2% corticoides inhalados. Actualmente, la utilización de la terapia antiinflamatoria se centra en dos tipos de moléculas: los corticoides inhalados y los macrólidos³⁴. El tratamiento prolongado con corticoides orales o ibuprofeno no está recomendado por los efectos secundarios²².

Para el tratamiento de la hiperreactividad bronquial, en nuestra serie, el 77,1% recibió broncodilatadores. Si bien la evidencia científica es muy escasa al respecto, se acepta que el tratamiento en caso de presentarse hiperreactividad bronquial, es la utilización de broncodilatadores de acción corta, rápida o prolongada y glucocorticoides inhalados. Los broncodilatadores han demostrado mejorar además la movilidad ciliar y facilitar el aclaramiento de secreciones^{34,22}.

Cabe recordar que en nuestra serie, 38 (79,2%) de 48 pacientes presentaron prueba broncodilatadora positiva.

Con respecto al tratamiento de la hipersecreción bronquial, 31(64,69%) de 48 pacientes fueron incluidos en programa de rehabilitación respiratoria. Según la Normativa SEPAR, de diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias, los pacientes deben entrar en programas de rehabilitación respiratoria dirigidos por profesionales especializados, con el objetivo de facilitar la eliminación de secreciones y mejorar tanto la tolerancia física como la calidad de vida relacionada con la salud²².

Limitaciones del estudio.

Aunque el protocolo diagnóstico y los criterios de diagnóstico y tratamiento suelen ser sistemáticos desde hace tiempo, este estudio no pudo ser considerado prospectivo al no existir un protocolo previamente definido del manejo de estos pacientes. El estudio radiológico de diagnóstico, no siempre se realizó por TC de alta resolución al no estar disponible o limitar su utilización en nuestro centro durante los primeros años del estudio. En relación a las exploraciones de diagnóstico etiológico, nuestro centro tiene algunas limitaciones como la realización del estudio del cilio mediante microscopía electrónica.

En resumen,

Presentamos una serie de pacientes afectos de bronquiectasias y controlados en consultas externas del Servicio de Neumología en la que la edad media fue de más de 60 años; predominaron las mujeres; la etiología más frecuente fue la post-infecciosa, siendo de destacar la disminución en la incidencia de TBC entre la población menor de 50 años; radiológicamente se caracterizaron por bronquiectasias con afectación en ambos pulmones; el patrón ventilatorio predominante fue el obstructivo; la *P aeruginosa* fue el germen más frecuente y tras 45 meses de evolución, no se apreció un deterioro de los parámetros ventilatorios, probablemente relacionado con la administración de tratamiento antibiótico y anti-inflamatorio en la colonización/infección bronquial crónica. Dadas las características de nuestro centro, algunas etiologías como Fibrosis quística, trasplante pulmonar no son visitados en nuestro centro

7.- CONCLUSIONES

1. La etiología de las bronquiectasias más frecuentes fueron las pos-infecciosas,
2. Las inmunodeficiencias primarias son una etiología no infrecuente y deben descartarse siempre que no se conozca la etiología de las bronquiectasias.
3. El EPOC parece asociado a la presencia de bronquiectasias
4. La incidencia de bronquiectasias por TBC ha disminuido en las últimas décadas.
5. La etiología idiopática sigue siendo frecuente.
6. El germen predominante fue la *Pseudomonas aeruginosa*.
7. El tratamiento con antibióticos orales o por vía inhalada en la infección/colonización bronquial crónica podría estar relacionada con un enlentecimiento en el deterioro de la función pulmonar.

6.- BIBLIOGRAFIA

1. Katzenstein, A-LA. Surgical pathology of Non-Neoplastic Lung Disease. Philadelphia, WB Saunders. 1982; 392-393.
2. Cole. Inflammation: a two edged sword-the model of bronchiectasis. Eur J Respir Dis Suppl. 1986;147:6-15.
3. Angrill J, Agusti C, De Celis R, Filella X, Rañó A, Elena M, et al. Bronquial inflammation and colonización in patients with clinically stable bronchiectasis, Am J Respi Crit Care Med. 2001;164:1628-32.
4. Cohen M and Sahn SA. Bronchiectasis in Systemic Diseases. CHEST 1999; 116: 1063-1074.
5. Vilas A, Suárez J. Infección de bronquiectasias por *Flavimonas oryzihabitans* en paciente inmunocompetente. Arch Bronconeumol. 2004;40:384-5.
6. Martínez García MA, Perpiñá M, Román P, Soler JJ. Determinants of quality of life in patients with clinically stable bronchiectasis. Chest 2005 128:739.
7. Pasteur MC, Helliwell SM, Hought SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. Am J Respi Crit Care Med. 2000;162:1277-84.
8. Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2001;37:316-24.
9. Baker AF. Clinical manifestations and diagnosis of bronquiectasias 2007. Up to date.
10. M.A. Martínez García. Bronquiectasias: ¿todavía una enfermedad huérfana? Arch Bronconeumol. 2005;41(8):407-9
11. Perry KMA, Kinas DS. Bronchiectasis: a study of prognosis based on a follow-up of 400 patients. Am Rev Tuberc. 1940;41:531-48
12. Barker A F, Bardana EJ. Bronchiectasis: update of an orphan disease. Am Rev Resp Dis. 1998;137:969-78
13. Brewer GJ. The orphan drug/orphan disease problem: has it been resolved? Pharm Int Dec. 1984;5:297-300
14. Tsang KW, Tipoe GL. Bronchiectasis: not an orphan disease in the East. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8:691-702.

15. Grenier P, Cordeau MP, Beigelman C. High resolution computed tomography of the airways. *J Thorac Imag.* 1993;8:213-29
16. Al Nakeeb Z, Girón R.M., Sanchez S., Rajas O., Naranjo A., Santamarina J, Ancochea J.. ¿Está cambiando la etiología de las bronquiectasias ? *Rev Patol Respir* 2007; 10(2):65-68
17. Barberà JA, Cosío MG. Bronquiectasias y otras enfermedades obstructivas de las vías aéreas. En: Farreras Valentí P, Rozman C, ed. *Medicina interna. Edición 14ª.* Madrid: Harcourt: 2000: vol 1: 860-869.
18. Barker Alan F. Bronchiectasis. *NEJM* 2002 May;346:1383-1393.
19. Cole P. Bronchiectasis. En: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ, editores. *Respiratory Medicine, 2nd Edn.* Vol. 2. London. WB Saunders Co., 1995; p.1286-316.
20. Pasteur AC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:1277-84.
21. Marostica PJC, Fischer GB. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: A perspective from South America. *Paediatr RespirRev.* 2006;7:275-80.
22. Monserrat Vendrell, Javier de Gracia, Casilda Oliveira, Miguel Ángel Martínez, Rosa Girón, Luis Máiz, Rafael Cantón, Ramon Coll, Amparo Escribano, Amparo Solé. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:629-40.
23. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 2005;26:1138-80.
24. Vendrell M, De Gracia J. Antibioterapia inhalada. *Arch Bronconeumol* 1997; 33:41-48).
25. Kang EY, Miller RR, Müller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology.* 1995;195:649-54
26. Roca J, Burgos F, Sunyer J, et al. Reference values for forced spirometry: group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1998;11:1354–1362)
27. Balkanli K, Genç O, Dakak M, Gürkök S, Gözübüyük A, Caylak H, et al. Surgical management of bronchiectasis: analysis and short-term results in 238 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 24: 699-702)

28. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donalson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbations indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 400-7.
29. Ip MS, So SY, Lam WK, Yam L, Liong E. High prevalence of asthma in patients with bronchiectasis in Hong Kong. *Eur Respir J* 1992; 5: 418-23.
30. Martínez-García MA, Perpiña-Tordera M, Román-Sánchez P, et al. Factors associated with lung function decline in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007; 132:1565-72.
31. Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasias. *Clin Chest Med*. 2007;28:289-96
32. King PT, et al. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. *Resp Med*. 2007; 101: 1633-8.
33. Seitz A, Oliver K, Steiner C, Montes de Oca R, Prevots DR. Prevalence of bronchiectasis-associated hospitalizations: USA 1993-2006. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: A3222.
34. M.A Martínez García et al. Tratamiento de las bronquiectasias en el adulto. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133(11):433-440.